

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Farmácia

Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica

Júlio César Menezes Vieira

**EFETIVIDADE DA CLOZAPINA NAS DIFERENTES FASE DA VIDA:
análise de sobrevida de adultos e idosos com esquizofrenia assistidos
pelo Sistema Único de Saúde em uma coorte de 16 anos**

Belo Horizonte

2024

Júlio César Menezes Vieira

**EFETIVIDADE DA CLOZAPINA NAS DIFERENTES FASE DA VIDA:
análise de sobrevida de adultos e idosos com esquizofrenia assistidos
pelo Sistema Único de Saúde em uma coorte de 16 anos**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Profa. Dra. Cristina Mariano Ruas

Coorientadores: Profa. Dra. Edna Afonso Reis e

Prof. Dr. Helian Nunes de Oliveira

Belo Horizonte

2024

V658e Vieira, Júlio César Menezes.
Efetividade da clozapina nas diferentes fase da vida [recurso eletrônico] : análise de sobrevida de adultos e idosos com esquizofrenia assistidos pelo Sistema Único de Saúde em uma coorte de 16 anos / Júlio César Menezes Vieira. – 2024.
1 recurso eletrônico (101 f. : il.) : pdf

Orientadora: Cristina Mariano Ruas.
Coorientadores: Edna Afonso Reis e Helian Nunes de Oliveira.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. Envelhecimento – Teses. 2. Idoso – Teses. 3. Antipsicóticos – Teses. 4. Clozapina – Teses. 5. Esquizofrenia – Teses. 6. Sobrevida – Teses. I. Ruas, Cristina Mariano. II. Reis, Edna Afonso. III. Oliveira, Helian Nunes de. IV. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. V. Título.

CDD:616.898



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FOLHA DE APROVAÇÃO

EFETIVIDADE DA CLOZAPINA NAS DIFERENTES FASE DA VIDA: análise de sobrevida de adultos e idosos com esquizofrenia assistidos pelo Sistema Único de Saúde em uma coorte de 16 anos

JÚLIO CÉSAR MENEZES VIEIRA

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, como requisito para obtenção do grau de Doutor em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 19 de novembro de 2024, pela banca constituída pelos membros:

Cristina Mariano Ruas - Orientadora (UFMG)
Edna Afonso Reis - Coorientadora (ICEX-UFMG)
Helian Nunes de Oliveira - Coorientador (UFMG)
Juliana Alvares Teodoro (FAFAR-UFMG)
Saulo Castel (University of Toronto/Canadá)
Everton Nunes da Silva (UNB)
Maira Tonidandel Barbosa (UFMG)



Documento assinado eletronicamente por **Cristina Mariano Ruas, Professor(a)**, em 10/12/2024, às 14:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Edna Afonso Reis, Professora do Magistério Superior**, em 10/12/2024, às 14:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Alvares Teodoro, Coordenador(a) de curso de pós-graduação**, em 10/12/2024, às 15:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Helian Nunes de Oliveira, Professor do**



Magistério Superior, em 10/12/2024, às 17:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Everton Nunes da Silva, Usuário Externo**, em 17/12/2024, às 11:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Saulo Castel, Usuário Externo**, em 18/12/2024, às 02:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maira Tonidandel Barbosa, Professora do Magistério Superior**, em 21/12/2024, às 15:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3668713** e o código CRC **204CBF25**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora

Prof.^a Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Fábio Alves da Silva Junior

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

FACULDADE DE FARMÁCIA

Diretora

Prof.^a. Leiliane Coelho André

Vice-Diretora

Prof.^a. Micheline Rosa Silveira

Chefe do Departamento de Farmácia Social

Prof.^a. Djenane Ramalho de Oliveira

Subchefe do Departamento de Farmácia Social:

Prof. Augusto Afonso Guerra Junior

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Coordenadora

Prof.^a. Clarice Chemello

Subcoordenadora

Prof.^a. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua

COLEGIADO DO PROGRAMA

Coordenadora

Prof.^a Clarice Chemello

Subcoordenadora

Prof.^a Cristiane A. M. de Pádua

AGRADECIMENTOS

A toda a equipe do Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica – PPGMAF da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, em especial à minha orientadora, Profa. Cristina Mariano Ruas, por sua confiança, orientação e por todos os ensinamentos que contribuíram para meu crescimento acadêmico e profissional.

Agradeço também ao meu coorientador, Prof. Helian Nunes de Oliveira, por seu incentivo e por me mostrar a importância de uma abordagem integral do indivíduo na psiquiatria. À Profa. Edna Afonso Reis, por sua pronta aceitação em me orientar e por sua colaboração fundamental para a realização deste trabalho. Ao Prof. Augusto Guerra, por sua gentileza, disponibilidade e por me ensinar a olhar para a ciência com um olhar crítico.

Agradeço ao Prof. Wallace Mateus Prata e a toda a equipe do Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde – CCATES pela oportunidade de aprendizado.

Agradeço aos meus pais, Júlio César e Rosemary, e aos meus irmãos, Franklin e Patrícia, pelo apoio incondicional em todas as etapas da minha vida. À minha esposa, Cida, e à nossa filha, Júlia, por serem a minha maior fonte de inspiração, amor e companheirismo.

APRESENTAÇÃO

O presente trabalho constitui uma Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

A tese é apresentada no formato de Artigo Científico, conforme estabelecido no Regulamento do Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFMG, 2020, no seu Capítulo VIII, Art. 63, Parágrafo 1º.

O objetivo deste estudo é avaliar a efetividade da clozapina em comparação com outros antipsicóticos atípicos em pacientes adultos e idosos com esquizofrenia no Brasil, por meio da análise de sobrevida, sob a perspectiva pública.

Esta tese contém:

1. Considerações iniciais ao apresentar a fundamentação teórica, a partir de revisão da literatura e a justificativa da tese.
2. Apresenta o objetivo geral e os específicos da tese, que foram respondidos nos artigos científicos elaborados.
3. Artigo 1: "Comparative Effectiveness of Clozapine and Non-Clozapine Atypical Antipsychotics provided by the Brazilian National Health System in Adults with Schizophrenia" apresenta análise de sobrevida de pacientes adultos com esquizofrenia em uso de clozapina comparados aos em uso de outros antipsicóticos atípicos, no SUS, em uma coorte histórica e nacional de 16 anos.
4. Artigo 2: "Effectiveness of Clozapine compared to Non-Clozapine Antipsychotics in Older Adults with Schizophrenia in Brazil in 16-year follow-up" apresenta a sobrevida de pacientes idosos com esquizofrenia em uso de clozapina comparados aos tratados com risperidona, olanzapina, quetiapina e ziprasidona, utilizando dados do mundo real em um seguimento de 16 anos no SUS.
5. Considerações finais, com apresentação de visão crítica do autor ao mostrar os aspectos relevantes do estudo, recomendações e aplicações para os serviços de saúde.

RESUMO

Estima-se que 21 milhões de pessoas em todo o mundo convivem com a esquizofrenia, principalmente em países de baixa e média renda. No Brasil, a doença representa um dos principais diagnósticos para internação psiquiátrica no Sistema Único de Saúde, sendo superada apenas pelos transtornos mentais induzidos por substâncias. O crescente envelhecimento populacional e a consequente elevação da prevalência de esquizofrenia em idosos evidenciam a necessidade de aprofundar o conhecimento sobre os aspectos específicos do tratamento nesta população. A clozapina é um antipsicótico mais eficaz para a esquizofrenia resistente ao tratamento. No entanto, sua efetividade em adultos mais velhos ainda é pouco estudada devido à limitação de ensaios prospectivos de grande escala. Este estudo avaliou a sobrevida de pacientes adultos e idosos com esquizofrenia usando clozapina em comparação aos antipsicóticos atípicos não clozapina fornecidos pelo Sistema Único de Saúde. O estudo avaliou fatores sociais e clínicos usando dados de mundo real de uma coorte retrospectiva com acompanhamento de 16 anos. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar a probabilidade cumulativa de sobrevida e o modelo de riscos proporcionais de Cox foi ajustado para avaliar os fatores de risco para sobrevida. O Artigo 1 incluiu 375.352 adultos com esquizofrenia, mostrando uma taxa de sobrevida geral de 76,0%. A análise multivariada revelou um risco maior de morte para homens, idosos e residentes da região Sudeste do Brasil. Pacientes com antipsicóticos atípicos não clozapina tiveram um risco 21% maior de morte em comparação com aqueles com clozapina, e a hospitalização por pneumonia foi a principal variável clínica associada ao aumento do risco de morte, seguida por câncer de pulmão, doenças cardiovasculares e qualquer neoplasia. No Artigo 2, a taxa de sobrevida dos pacientes idosos com esquizofrenia foi de 18,4% em 15 anos. Metade dos pacientes morreu dentro de 6,2 anos de acompanhamento. A análise mostrou um risco significativamente maior de morte para pacientes usando quetiapina em comparação com clozapina. O risco de morte para usuários de antipsicóticos não clozapina foi 54% maior do que para usuários de clozapina. A análise multivariada confirmou riscos de morte mais elevados para homens, residentes do Sudeste e aqueles com histórico de hospitalização por pneumonia e por doenças cardiovasculares. Este estudo mostrou que o uso de clozapina apresentou efeito protetor na sobrevida de pacientes adultos e idosos com esquizofrenia comparativamente aos antipsicóticos atípicos nesta

avaliação de mundo real. Idade avançada, sexo masculino, residência na região Sudeste e hospitalização por pneumonia são fatores de risco significativos para morte nessa população.

Palavras-chave: envelhecimento; idoso; antipsicóticos; clozapina; esquizofrenia; sobrevida.

ABSTRACT

It is estimated that 21 million people worldwide live with schizophrenia, predominantly in low- and middle-income countries. In Brazil, schizophrenia is one of the leading diagnoses for psychiatric hospitalization within the Unified Health System, second only to substance-induced mental disorders. The aging population and the consequent increase in schizophrenia prevalence among the elderly highlight the need for a deeper understanding of the specific treatment aspects in this population. Clozapine is a more effective antipsychotic for treatment-resistant schizophrenia. However, its effectiveness in older adults remains understudied due to a limited number of large-scale prospective trials. This study evaluated the survival of adult and elderly patients with schizophrenia using clozapine compared to non-clozapine atypical antipsychotics provided by the Unified Health System. The study assessed social and clinical factors using real-world data from a 16-year retrospective cohort. The Kaplan-Meier method was used to estimate the cumulative probability of survival, and the Cox proportional hazards model was adjusted to assess risk factors for survival. Article 1 included 375,352 adults with schizophrenia, showing an overall survival rate of 76.0%. Multivariate analysis revealed a higher risk of death for men, older adults, and residents of the Southeast region of Brazil. Patients with non-clozapine atypical antipsychotics had a 21% higher risk of death compared to those with clozapine, and hospitalization for pneumonia was the primary clinical variable associated with increased risk of death, followed by lung cancer, cardiovascular diseases, and any neoplasm. In Article 2, the survival rate of elderly patients with schizophrenia was 18.4% over 15 years. Half of the patients died within 6.2 years of follow-up. The analysis showed a significantly higher risk of death for patients using quetiapine compared to clozapine. The risk of death for non-clozapine antipsychotic users was 54% higher than for clozapine users. Multivariate analysis confirmed higher risks of death for men, Southeast residents, and those with a history of hospitalization for pneumonia and cardiovascular diseases. This study demonstrated that the use of clozapine had a protective effect on the survival of adult and elderly patients with schizophrenia compared to atypical antipsychotics in this real-world evaluation. Advanced age, male sex, residence in the Southeast region,

and hospitalization for pneumonia are significant risk factors for death in this population.

Keywords: aging; older adults; antipsychotics; clozapine; schizophrenia; survival.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Características neuropsicológicas da Esquizofrenia quanto ao início de instalação	28
Figura 1 – Fluxograma do artigo 1 – Seleção de pacientes com esquizofrenia em uso de antipsicóticos atípicos em uma coorte. Brasil, 2000-2015.....	42
Figura 2 – Fluxograma do artigo 2 – Seleção de pacientes idosos com esquizofrenia em uso de antipsicóticos atípicos em uma coorte. Brasil, 2000-2015.	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIQ	Amplitude Interquartílica
BPRS	<i>British Psychiatric Rating Scale</i>
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
cAMP	Cyclic Adenosine Monophosphate
CATIE	<i>Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness</i>
CBAF	Componente Básico da Assistência Farmacêutica
CCATES	Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde –
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CESAF	Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica
CID-10	Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde em sua Décima Edição
CID-11	Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde em sua Décima Primeira Edição
COVID	<i>CoronaVirus Disease</i>
CUTLASS	<i>Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study</i>
DALYs	<i>Disability Adjusted Life Years</i>
DP	Desvio Padrão
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quinta edição

ECT	Eletroconvulsoterapia
EIMT	Esquizofrenia de Início Muito Tardio
EIP	Esquizofrenia de Início Precoce
EIT	Esquizofrenia de Início Tardio
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
HR	Hazard Ratio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC95%	Intervalo de Confiança de 95%
NNT	Número Necessário para Tratar
PPGMAF	Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica
QI	Quociente de Inteligência
QTc	Tempo da Sístole Ventricular Corrigido
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SIA/SUS	Sistema de Informações Ambulatoriais
SIH/SUS	Sistema de Informações Hospitalares
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SUS	Sistema Único de Saúde
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
2	MARCO TEÓRICO	19
2.1	Epidemiologia da esquizofrenia	19
2.2	Evolução do conceito e dimensões psicopatológicas da esquizofrenia 20	
2.3	Crterios diagnsticos da esquizofrenia	21
2.4	Etiopatogenia e fatores de risco.....	24
2.5	Envelhecimento, cognio e esquizofrenia	25
2.5.1	<i>Envelhecimento e esquizofrenia de inccio precoce</i>	<i>25</i>
2.5.2	<i>Envelhecimento e esquizofrenia de inccio tardio e de inccio muito tardio 26</i>	
2.5.3	<i>Envelhecimento, esquizofrenia e sobrecarga familiar.....</i>	<i>28</i>
2.5.4	<i>Esquizofrenia e demncia</i>	<i>29</i>
2.5.5	<i>Antipsicticos e efeito teraputico.....</i>	<i>30</i>
2.5.6	<i>Antipsicticos e efeitos adversos</i>	<i>32</i>
2.5.7	<i>Clozapina</i>	<i>33</i>
2.5.8	<i>Envelhecimento, esquizofrenia e antipsicticos.....</i>	<i>35</i>
2.6	Suporte familiar.....	36
2.7	Acesso aos antipsicticos no Brasil.....	37
3	OBJETIVO GERAL	39
3.1	Objetivos especificos	39
4	MATERIAL E Mtodos	40
4.1	Desenho do estudo e banco de dados.....	40

4.1.1	<i>Variáveis do estudo</i>	41
4.1.1.1	<i>Variável dependente</i>	41
4.1.1.2	<i>Variáveis independentes</i>	43
4.1.2	<i>Análise estatística</i>	43
4.2	Aspectos éticos	45
5	RESULTADOS	46
5.1	Artigo 1	46
5.2	Artigo 2	64
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	84
7	CONCLUSÕES	87
	REFERÊNCIAS	88
	ANEXO A – APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA DA UFMG	100
	ANEXO B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO	101

1 INTRODUÇÃO

Estima-se que, em 2030, 1 em cada 6 pessoas no mundo terá mais de 60 anos e que haverá um aumento de 1 bilhão de idosos em 2020 para 2,1 bilhões em 2050. Desses, 426 milhões serão pessoas com 80 anos ou mais (World Health Organization, 2021). No Brasil, em 2025, de acordo com uma projeção do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, 32 milhões brasileiros serão idosos. Em 2050, as pessoas idosas serão 52 milhões de brasileiros, quando a expectativa de vida possivelmente alcançará 81,2 anos (IBGE, 2010).

Como é notório, o envelhecimento populacional mundial desperta o interesse crescente para entender as mudanças epidemiológicas enfrentadas pela sociedade. E, dentre essas mudanças, encontra-se a saúde mental. Estima-se que mais de 20% dos indivíduos acima de 60 anos sofrerão de um transtorno mental ou neurológico e que 6,6% de toda a incapacidade entre os idosos seja atribuída aos transtornos neuropsiquiátricos (WHO, 2017).

Apesar disso, o aumento da expectativa de vida em pessoas com transtornos mentais, sobretudo aquelas com esquizofrenia, que é o foco deste estudo, não é igual ao da população geral. As pessoas com esquizofrenia têm uma expectativa de vida de aproximadamente 20 anos menor do que a população geral (Laursen; Nordentoft; Mortensen, 2014). Quando comparada às pessoas sem doença mental, a expectativa de vida para homens com esquizofrenia é 18,7 anos menor; enquanto para as mulheres com esquizofrenia é 16,3 anos menor (Laursen, 2011). Em metanálise de 2017, a expectativa de vida das pessoas com esquizofrenia foi em torno de 60 anos para homens e cerca de 68 anos para as mulheres em termos mundiais, exceto na América Latina (Hjorthøj *et al.*, 2017).

Os adultos norte-americanos com esquizofrenia tiveram risco de morte 3,5 vezes maior do que os adultos na população geral em uma coorte de sete anos de acompanhamento em 2015 (Olfson *et al.*, 2015a). As doenças cardiovasculares foram a principal causa natural de morte nas pessoas com esquizofrenia seguidas por câncer e mortes relacionadas às infecções (Laursen; Munk-Olsen; Vestergaard, 2012; Olfson *et al.*, 2015a). Nesse contexto, o diagnóstico prévio do transtorno do espectro da esquizofrenia foi associado à chance de 2,67 vezes maior de morte pelo *Severe Acute*

Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (Nemani *et al.*, 2021); além de um risco elevado de distúrbios neurológicos e psiquiátricos nos sobreviventes pós infecção pela *Corona Virus Disease (COVID-19)* (Taquet *et al.*, 2021).

Os antipsicóticos são a base do tratamento farmacológico da esquizofrenia e os de segunda geração são os mais recomendados para o uso de primeira linha, principalmente no primeiro episódio, devido ao seu menor risco de efeitos motores extrapiramidais quando comparados aos antipsicóticos de primeira geração (Galletly *et al.*, 2016a-; Hasan *et al.*, 2017; National Institute of Health and Clinical Excellence, 2014). Entretanto, os antipsicóticos de segunda geração estão associados à síndrome metabólica na forma de ganho de peso, alterações no perfil lipídico, níveis de glicose e pressão arterial, que são os principais fatores associados à mortalidade cardiovascular (Barton *et al.*, 2020; Doménech-Matamoros, 2020). Apesar disso, os estudos apontam que os antipsicóticos de segunda geração estão associados ao menor risco de mortalidade quando comparados com os de primeira geração. A diferença na mortalidade pode ser explicada, em parte, pela melhor adesão medicamentosa aos de segunda geração (Chen *et al.*, 2015).

A maioria dos estudos apresenta curtos períodos de seguimento, o que compromete a avaliação dos efeitos longitudinais, como a idade e de efeito por exposição cumulativa, como o uso de antipsicóticos. É importante entender os fatores associados à sobrevida em pacientes com esquizofrenia e discutir suas repercussões nas políticas públicas.

Há poucos estudos com grandes amostras populacionais, seguimento a longo prazo e não há trabalhos que discutam a fragilidade social nas pessoas com esquizofrenia associado ao envelhecimento e seu impacto social na funcionalidade, na qualidade de vida e na sobrevida. Logo, acreditamos que a sociedade e a comunidade científica devem discutir as propostas de cuidados ao longo da vida no grupo com esquizofrenia para mitigar os impactos do envelhecimento nesta população, considerada mais vulnerável, uma vez que a equidade e qualidade de vida também são do campo da saúde coletiva e são de responsabilidade do Estado e de toda a sociedade.

Portanto, diante da ausência de diretrizes nacionais alinhadas aos dados de mundo real e da carência de estudos clínicos que comparem diretamente os diferentes

esquemas de tratamento, evidencia-se a necessidade de aprofundar o conhecimento sobre as opções terapêuticas para pacientes adultos e idosos com esquizofrenia. Considerando os princípios do Sistema Único de Saúde (SUS), a disponibilidade de medicamentos no país e a escassez de publicações nacionais, questões como a efetividade e a segurança da clozapina e de outros antipsicóticos atípicos tornam-se fundamentais para a escolha das melhores opções terapêuticas para esses pacientes ao longo da vida.

Esse é o primeiro estudo conduzido no Brasil que avaliou a sobrevida das pessoas com esquizofrenia destacando o impacto dos antipsicóticos de segunda geração e o envelhecimento em uma coorte de 16 anos. A senescência dos indivíduos com esquizofrenia, os aspectos cognitivos e clínicos da doença passarão a intensificar as fragilidades sociais desse grupo. O debate destas questões deve priorizar intervenções de caráter preventivo ou, pelo menos, para preservar a funcionalidade nos pacientes com esquizofrenia durante o envelhecimento.

2 MARCO TEÓRICO

2.1 Epidemiologia da esquizofrenia

A prevalência da esquizofrenia ao longo da vida está aproximadamente entre 0,2 e 1% da população em geral e é responsável por um custo anual de US\$ 150 bilhões nos Estados Unidos (McCutcheon; Reis Marques; Howes, 2020; Saha *et al.*, 2005). A esquizofrenia é uma das principais doenças que causam perda anos de vida ajustados por incapacidade (*disability-adjusted life-years* - DALYs) (Charlson *et al.*, 2018; James *et al.*, 2018).

Estima-se que 21 milhões de pessoas vivem com esquizofrenia no mundo atual e a maioria mora em países de baixa e média renda. Os casos aumentaram de 13,1 milhões em 1990 para 20,9 milhões de casos em 2016. Aproximadamente 15 milhões de indivíduos com esquizofrenia tiveram o diagnóstico na faixa etária de 25 a 54 anos (Charlson *et al.*, 2018). A esquizofrenia de início precoce apresenta sua maior incidência no início da vida adulta. Entretanto, aproximadamente 23% dos pacientes com esquizofrenia tiveram um início da doença após 40 anos de idade e 3% iniciaram após 60 anos (Broadway; Mintzer, 2007; Nebhinani; Pareek; Grover, 2014).

A incidência de esquizofrenia oscila entre os países, sendo em torno de 15,2/100.000/ano e a proporção maior para os homens do que para mulheres (1,4 para 1), ocorrendo maior incidência no grupo de migrantes, áreas urbanas e em latitudes mais elevadas do globo terrestre (McGrath *et al.*, 2004).

Os homens com esquizofrenia apresentam uma idade de início da doença mais precoce, um funcionamento pré-mórbido pior, uma maior gravidade dos sintomas negativos, menor intensidade de sintomas afetivos e uma maior taxa de abuso de álcool/substâncias ilícitas. Enquanto as mulheres após o diagnóstico de esquizofrenia têm maior frequência de abuso sexual e níveis mais elevados de sintomas e transtornos depressivos (Giordano *et al.*, 2021).

Em 1992, um estudo transversal em duas etapas realizado no Brasil com indivíduos acima de 14 anos estimou a prevalência de transtornos psicóticos em 0,3% em Brasília, 0,9% em São Paulo e 2,4% em Porto Alegre (Almeida-Filho *et al.*, 1997; Mari; Leitão, 2000). Enquanto, em 2002, outro estudo na cidade de São Paulo, revelou uma prevalência ao longo da vida de psicoses não afetivas de 1,9%, sendo que os autores

sugeriram que esse resultado como uma possível estimativa da prevalência de esquizofrenia no Brasil (Andrade *et al.*, 2002). Esse valor é superior aos encontrado em estudos internacionais. Um levantamento prospectivo de dois anos e seis meses, em adultos não idosos também em São Paulo, avaliou a incidência do primeiro episódio de psicose não afetiva. A taxa da primeira manifestação de psicose foi 15,8 por 100.000, o que foi considerada baixa para uma grande metrópole (Menezes *et al.*, 2007). Observa-se uma importante variabilidade da incidência de esquizofrenia na literatura que oscilou até cinco vezes entre a faixa de 7,7 e 43,0/100.000/ ano (McGrath *et al.*, 2008).

No período de 2000 a 2014, a esquizofrenia se destacou como um dos principais diagnósticos para internação hospitalar psiquiátrica no SUS, sendo superada apenas pelos transtornos mentais induzidos por substâncias psicoativas. Apesar disso, os transtornos de humor também representaram uma parcela significativa das internações nesse período (da Rocha *et al.*, 2021).

2.2 Evolução do conceito e dimensões psicopatológicas da esquizofrenia

O conceito atual de esquizofrenia origina dos trabalhos de Kraepelin, Bleuler e Schneider que ainda influenciam os critérios dos manuais diagnósticos em saúde mental. O trabalho de Kraepelin, 1899, observou pessoas que evoluíram com deterioração e embotamento afetivo além de comportamento semelhante a uma síndrome demencial no início da adolescência e por isso a definiu como demência precoce que posteriormente receberia o nome de esquizofrenia. Kraepelin não forneceu critérios específicos para o diagnóstico de esquizofrenia, todavia enfatizou o curso longitudinal da doença. Em 1908 o psiquiatra suíço Eugen Bleuler foi o primeiro a nomear a doença como esquizofrenia e definiu critérios específicos como afrouxamento dos laços associativos, afeto incongruente, ambivalência afetiva e autismo. Em 1948, Kurt Schneider definiu o que chamou de sintomas de primeira ordem que considerou patognomônicos para o diagnóstico da esquizofrenia. Os sintomas de primeira ordem são: sonorização ou eco do pensamento, vozes dialogantes, irradiação ou difusão do pensamento, roubo ou bloqueio do pensamento, vivências de influência corporal, inserção do pensamento e percepção delirante. Portanto, tanto Bleuler quanto Schneider forneceram critérios operacionais para o

diagnóstico da doença, apesar de seus critérios serem muito diferentes nos aspectos da doença (Corrêa, 2017; Tandon; Nasrallah; Keshavan, 2009).

2.3 Critérios diagnósticos da esquizofrenia

O diagnóstico da esquizofrenia e seu espectro é baseado no manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais em sua quinta edição (DSM-5) ou na Classificação internacional de doenças e problemas relacionados à saúde em sua décima edição (CID-10), que são os dois principais sistemas de diagnóstico e classificação de transtornos mentais. A esquizofrenia é o transtorno psicótico mais prevalente dos transtornos psicóticos e se caracteriza por delírios e alucinações, mas também por sintomas negativos, desorganização da linguagem e do comportamento com importante comprometimento da afetividade e da cognição ao longo da evolução da doença (Association Psychiatric American, 2014; Organização Mundial da Saúde., 1996).

Além dos sintomas positivos (delírios e alucinações) e negativos (abulia, alogia e retraimento social), a esquizofrenia também é caracterizada por comprometimento cognitivo (Owen; Sawa; Mortensen, 2016). Ao longo da vida, 80% dos pacientes tiveram deficiências em aspectos importantes da função cognitiva como a velocidade de processamento de informações, a concentração, a memória de curto prazo e a capacidade de resolver problemas (Carbon; Correll, 2014). Entretanto, os declínios cognitivos seguem uma trajetória heterogênea entre os indivíduos após o primeiro surto psicótico na esquizofrenia. Nos últimos 20 anos, as funções cognitivas tornaram-se um preditor clínico importante da esquizofrenia para avaliar a funcionalidade (Hofer *et al.*, 2005).

Os critérios diagnósticos para esquizofrenia pelo DSM-5 são (Association Psychiatric American, 2014):

A. No mínimo dois dos seguintes sintomas, cada qual presentes por uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês (ou menos, se tratado com sucesso).

Ao menos um destes deve ser (1), (2) ou (3):

1. Delírios

2. Alucinações

3. Discurso desorganizado ou incoerente (descarrilamentos ou incoerência)

4. Comportamento desorganizado ou catatônico

5. Sintomas negativos (diminuição da expressão emocional ou avolição)

B. Disfunção social/ocupacional: uma porção significativa do tempo desde o início do transtorno, uma ou mais áreas, tais como trabalho, relações interpessoais ou cuidados pessoais, relações interpessoais estão acentuadamente abaixo do nível alcançado antes do início do transtorno (quando o início se dá na infância ou na adolescência, incapacidade de atingir o nível esperado de realização interpessoal, acadêmica ou profissional)

C. Sinais contínuos pelo período de 6 meses. Este período deve incluir 1 mês (ou menos, se tratado com sucesso) de sintomas do critério A, podendo incluir sintomas prodrômicos ou residuais. Sintomas prodrômicos ou residuais podem incluir sintomas negativos ou dois ou mais sintomas presentes no critério "A" de forma atenuada (por ex., crenças estranhas, experiências perceptuais incomuns)

D. Transtorno esquizoafetivo ou transtorno de humor depressivo ou bipolar psicótico devem ser excluídos devido a: (1): nenhum episódio depressivo maior, maníaco ou misto ocorreu durante a fase ativa ("A"); (2) se os episódios de humor ocorreram durante a fase ativa (sintomas "A"), a duração foi breve com relação à duração dos períodos ativo e residual

E. O transtorno não pode ser atribuído aos efeitos fisiológicos de substâncias (abuso de drogas, medicações) ou qualquer outra condição médica. Se existir história de transtorno do espectro do autismo ou de transtorno de comunicação de início na infância, o diagnóstico adicional de esquizofrenia pode ser feito somente se houver alucinações ou delírios proeminentes e se os outros sintomas requeridos para o diagnóstico de esquizofrenia estiverem presentes há pelo menos um mês (ou menos se tratados com sucesso)

Os critérios diagnósticos para esquizofrenia pela CID-10 (Organização Mundial da Saúde., 1996) são:

Pelo menos uma das síndromes, dos sintomas e dos sinais listados em (1) abaixo ou pelo menos dois dos sintomas listados em (2) devem estar presentes pela maior parte do tempo durante um episódio de doença psicótica que dure pelo menos um mês (ou por algum tempo durante a maioria dos dias):

1. Pelo menos um dos seguintes sintomas deve estar presente:

a. Eco do pensamento, inserção ou roubo do pensamento ou irradiação do pensamento.

b. Delírios de controle, influência ou passividade, claramente referindo se ao corpo ou aos movimentos dos membros ou a pensamentos, ações ou sensações específicas; percepção delirante.

c. Vozes alucinatórias comentando o comportamento do paciente ou discutindo entre elas sobre o paciente ou outros tipos de vozes alucinatórias vindas de alguma parte do corpo.

d. Delírios persistentes de outros tipos que sejam culturalmente inapropriados e completamente impossíveis (p. ex., ser capaz de controlar o tempo ou estar em comunicação com alienígenas).

2. Ou, pelo menos, dois dos seguintes:

- a. Alucinações persistentes, de qualquer modalidade, de ocorrência diária, por pelo menos um mês, acompanhadas com delírios (os quais podem ser superficiais ou parciais), sem conteúdo afetivo claro, ou quando acompanhadas com ideias superestimadas persistentes.
- b. Neologismos, interceptações ou interpolações no curso do pensamento, resultando em discurso incoerente ou irrelevante.
- c. Comportamento catatônico, tal como excitação, postura inadequada, flexibilidade cêrea, negativismo, mutismo e estupor.
- d. Sintomas “negativos” como apatia marcante, pobreza de discurso, embotamento ou incongruência de respostas emocionais (deve ficar claro que esses sintomas não são decorrentes de depressão ou medicação neuroléptica).

A mudança da CID-10 para a Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde em sua décima primeira edição (CID-11) está ocorrendo gradativamente no Brasil desde o dia primeiro de janeiro de 2022 quando entrou em vigor em todo mundo. E apesar de diminuir a ênfase dos sintomas de primeira ordem de Kurt Schneider, os critérios diagnósticos para esquizofrenia permaneceram praticamente inalterados em relação à CID-10. No momento desta escrita, a CID-11 ainda não tem versão oficial em português, ainda não está vigente no Brasil, mas a previsão é que esteja em uso a partir de 1º de janeiro de 2025 (Ministério da Saúde, 2022; World Health Organization, 2022b).

A principal mudança na classificação da esquizofrenia, que ocorreu tanto no DSM-5 como na CID-11, foi a retirada de todos os subtipos paranoide, hebefrênica ou desorganizada, catatônica, indiferenciada, simples e residual. Essa alteração ocorreu porque os subtipos de esquizofrenia forneciam uma descrição pobre da heterogeneidade da esquizofrenia e baixa confiabilidade diagnóstica; não auxiliavam na escolha do tratamento ou prognóstico da doença; além disso, exceto os subtipos paranoide e indiferenciado, raramente eram diagnosticados. Os subtipos foram substituídos por características clínicas dimensionais que são os sintomas positivos: delírios, alucinações, pensamento e comportamento desorganizados, experiências de passividade e controle; sintomas negativos: afeto constrito, embotado ou plano, alogia ou falta de fala, avolição, anedonia; sintomas de humor depressivo; sintomas de humor maníaco; sintomas psicomotores: agitação psicomotora, retardo psicomotor, sintomas catatônicos e sintomas cognitivos: deficiência na velocidade de processamento de atenção/concentração, orientação, julgamento, abstração,

aprendizagem verbal ou visual e memória de trabalho (Reed *et al.*, 2019; Tandon *et al.*, 2013).

2.4 Etiopatogenia e fatores de risco

A esquizofrenia é uma doença do neurodesenvolvimento, portanto o processo biológico da doença apresenta-se em andamento há anos antes do primeiro surto psicótico. No momento do primeiro surto psicótico, pessoas com esquizofrenia apresentam diminuição do volume intracraniano em comparação com a população geral, o que pode explicar a fase prodrômica da esquizofrenia caracterizada por alterações cognitivas, humor, ansiedade, sintomas psicóticos atenuados e um declínio na vida social e ocupacional (Kahn; Sommer, 2015).

O aumento da atividade dopaminérgica na via dopaminérgica mesolímbica é a principal teoria dos sintomas psicóticos da esquizofrenia. Os circuitos dopaminérgicos são importantes no desenvolvimento de sintomas positivos, negativos e cognitivos nas regiões cerebrais frontais, temporais e mesoestriatais (Mccutcheon; Marques; Howes, 2019). O antagonismo do receptor D2 no cérebro é a propriedade farmacodinâmica de todos os antipsicóticos e a principal teoria do tratamento da esquizofrenia. A hipótese do excesso de atividade dopaminérgica na via mesolímbica que acarreta os sintomas positivos da esquizofrenia enquanto a redução da atividade dopaminérgica na via mesocortical é responsável pelos sintomas negativos (Siafis *et al.*, 2017; Stępnicki; Kondej; Kaczor, 2018).

No entanto, além da disfunção dopaminérgica, há evidências de uma fisiopatologia da esquizofrenia que pode envolver disfunção na sinalização do ácido gama-aminobutírico (GABA), glutamatérgica e, principalmente, serotoninérgica onde também atuam os antipsicóticos de segunda geração (Yang; Tsai, 2017).

Os principais fatores de risco modificáveis e não modificáveis que podem influenciar o desenvolvimento da esquizofrenia são (Kahn *et al.*, 2015):

- **Genética:** As variantes comuns que alcançaram grande significado genômico são aquelas contendo DRD2, componentes do receptor de glutamato GRM3, GRIN2A e GRIA1, mGluR3, GluN2A e GluA1. Cada um desses loci é responsável por um incremento muito pequeno no risco individual.

- Eventos pré-natais e perinatais: Indivíduos que experimentaram complicações na vida fetal e ao nascimento tiveram um risco aumentado de desenvolver esquizofrenia.
- Idade paterna: Homens mais velhos apresentaram maior probabilidade de ter um filho com esquizofrenia do que os pais mais jovens.
- Sexo. A esquizofrenia é geralmente um pouco mais frequente em homens do que em mulheres, com uma razão de risco de 1,4/1. O distúrbio também é mais grave em homens.
- Ambiente urbano: A esquizofrenia é mais comum em áreas desfavorecidas das cidades urbanas.
- Situação da migração: Um aumento da incidência de esquizofrenia é demonstrado entre muitos grupos de migrantes em comparação com aqueles que não têm histórico pessoal ou familiar de migração.
- Abuso de drogas: Abuso persistente de anfetaminas, metanfetamina/anfetaminas e cocaína podem produzir um estado quase idêntico ao da esquizofrenia paranoide. E uso de cannabis se destacou pela associação do desenvolvimento de esquizofrenia.
- Adversidade social: Inclui uma série de adversidades da infância como abuso físico, abuso sexual, maus-tratos e *bullying* foram associados ao aumento do risco de esquizofrenia.

2.5 Envelhecimento, cognição e esquizofrenia

2.5.1 Envelhecimento e esquizofrenia de início precoce

É necessário chamar a atenção sobre as consequências das mudanças cognitivas do envelhecimento nos indivíduos com esquizofrenia. Foi estimado que o número de idosos com esquizofrenia dobrou entre os anos de 1980 e 2000 (Cohen *et al.*, 2000).

A literatura científica define como esquizofrenia de início precoce (EIP) a ocorrência do quadro esquizofreniforme que se inicia antes de 40 anos. Os homens com menos de 45 anos têm o dobro da incidência de esquizofrenia do que as mulheres (National Institute of Health and Clinical Excellence, 2014). Na maioria dos pacientes com EIP, as características clínicas permanecem inalteradas ao longo do tempo. Embora haja de um lado uma atenuação dos sintomas positivos e de outro lado um agravamento

dos sintomas negativos e cognitivos, não existe consenso evidente na literatura nestes estudos (Mccutcheon; Marques; Howes, 2019).

As funções cognitivas se apresentam com bastante variabilidade durante o envelhecimento, desde estabilidade, com pequena recuperação após o primeiro surto, até uma deterioração acentuada. Murante *et al.* (2018) não encontraram diferenças significativas no desempenho cognitivo em 103 indivíduos com EIP com mais de 55 anos em acompanhamento longitudinal de 40 a 60 meses. Em geral, a piora do desempenho nos testes neuropsicológicos está relacionada ao baixo nível de escolaridade e aos sintomas negativos, mas não aos sintomas positivos (Cohen; Murante, 2018).

Geralmente, há um desempenho cognitivo geral inferior na EIP quando comparado à população geral, mas sem associação aparente com a idade. Em outras palavras, as pessoas com esquizofrenia seguem uma trajetória de declínio cognitivo relacionada à idade semelhante a indivíduos saudáveis, não sendo possível refutar ou apoiar a ideia de que o declínio cognitivo ocorra mais acelerado na esquizofrenia durante o envelhecimento (Bowie *et al.*, 2008; Valsdottir *et al.*, 2020).

2.5.2 Envelhecimento e esquizofrenia de início tardio e de início muito tardio

A esquizofrenia de início tardio (EIT) é diagnosticada quando os sintomas se iniciam após 40 anos e ainda se denomina esquizofrenia de início muito tardio (EIMT) quando o quadro esquizofreniforme manifesta-se a partir dos 60 anos. Estudos epidemiológicos estimam uma prevalência de esquizofrenia de aproximadamente 1% entre pessoas com idades entre 45 e 64 anos, e em torno de 0,3% entre os idosos acima de 65 anos. A EIT apresenta uma prevalência mais elevada de delírio persecutório (75%) em comparação com EIP (50%) (Nebhinani; Pareek; Grover, 2014). A incidência de EIT entre o sexo masculino e feminino se aproxima, sendo que há um leve predomínio nas mulheres (Chen *et al.*, 2018).

Os pacientes com EIT apresentam menor prejuízo na aprendizagem, abstração e flexibilidade no pensamento do que pacientes com EIP, além de terem histórico ocupacional e conjugal mais bem-sucedido e melhor funcionamento pré-mórbido (Van

Assche *et al.*, 2017). Isso pode explicar, em parte, o desempenho funcional pós-diagnóstico mais favorável em comparação aos pacientes com EIP.

Algumas diferenças entre os prejuízos cognitivos entre EIP e EIT podem ser encontradas. Indivíduos com EIP antes dos 24 anos têm maior risco de comprometimentos cognitivos mais significativos no cálculo, função executiva, Quociente de Inteligência (QI), velocidade psicomotora de processamento e memória verbal. Os indivíduos com EIT, por sua vez, apresentam as funções cognitivas relativamente preservadas, como cálculo, codificação de símbolos digitais e vocabulário; no entanto, revelam maior prejuízo nas medidas de atenção auditiva e visual, fluência verbal, medida global de cognição e construção visuoespacial (Rajji; Ismail; Mulsant, 2009a).

O diagnóstico da EIMT é um desafio, tendo em vista que o quadro clínico pode se sobrepor a outras condições, como síndrome demencial, delírios devido a outras comorbidades, lesões microvasculares ou efeitos adversos de medicamentos. Além disso, mostram um perfil cognitivo mais estável de funcionamento do que os idosos cronicamente institucionalizados com esquizofrenia (Nebhinani; Pareek; Grover, 2014). No geral, estudos revelam alterações cognitivas em grupos mistos de EIT e EIMT em comparação ao envelhecimento normal. No entanto, há um declínio cognitivo maior no EIMT (Quadro 1). Aproximadamente 50% dos pacientes desenvolvem demência em um período de dez anos. Apesar disto, é importante ressaltar que, nestes estudos, os pacientes com EIMT que desenvolveram demência geralmente já apresentavam um comprometimento cognitivo mais acentuado no início da coorte, quando comparados com aqueles que não evoluíram com demência. Logo, é provável que um subgrupo de indivíduos com EIT ou EIMT já estivesse vivenciando os primeiros sintomas de demência na avaliação inicial (Van Assche *et al.*, 2017).

Quadro 1 – Características neuropsicológicas da Esquizofrenia quanto ao início de instalação

	EIP (Antes de 40 anos)	EIT (40 a 60 anos)	EIMT (Mais de 60 anos)
Características neuropsicológicas da quanto ao início de instalação	As funções cognitivas se apresentam com bastante variabilidade. Estão relacionadas ao baixo nível de escolaridade e aos sintomas negativos. Antes dos 24 anos, têm maior risco de comprometimentos cognitivos mais significativos no cálculo, função executiva, Quociente de Inteligência (QI), velocidade psicomotora de processamento e memória verbal	As funções cognitivas apresentam menor prejuízo na aprendizagem, abstração e flexibilidade no pensamento do que pacientes com EIP. Estão relativamente preservadas, como cálculo, codificação de símbolos digitais e vocabulário. Revelam maior prejuízo nas medidas de atenção auditiva e visual, fluência verbal, medida global de cognição e construção Visioespacial.	As funções cognitivas mostram um perfil mais estável de funcionamento do que os idosos cronicamente institucionalizados com esquizofrenia. Na EIMT, com comprometimento cognitivo prévio, aproximadamente 50% dos pacientes desenvolveram demência em um período de dez anos.

Fontes: Bowie (2008); Valsdottir (2020); Van Assche (2017); Rajji (2009); Nebhinani (2014); Van Assche (2017)

2.5.3 Envelhecimento, esquizofrenia e sobrecarga familiar

Outro aspecto muito relevante é a importância da família no cuidado dos pacientes com sofrimento mental que aumentou como consequência do processo de desinstitucionalização nas últimas décadas (Silva; Rosa, 2014). E o fator envelhecimento também destacou sobremaneira o papel do cuidador, mas também, evidenciou a sobrecarga física, emocional e financeira das doenças crônicas e neurodegenerativas sobre os familiares.

Como já enfatizado, o comprometimento cognitivo é uma característica da esquizofrenia e é estabelecido como um preditor clínico de deterioração funcional. Após o início do quadro apenas 30% dos pacientes com esquizofrenia conseguem ou têm oportunidade de desenvolver atividades laborais na maior parte do tempo (Nebhinani; Pareek; Grover, 2014). Tal como, 41% das pessoas com esquizofrenia ainda vivem ou voltaram a morar com seus pais; 12% dos cuidadores são irmãos e 7% são cônjuges ou companheiros (Millier *et al.*, 2014). Em estudo iraniano de 2012 com cuidadores de pacientes com esquizofrenia mostrou pela escala de Zarit de

sobrecarga dos cuidadores em que 41,8% apresentaram sobrecarga de moderada a grave e 27,1% uma sobrecarga severa (Shamsaei; Cheraghi; Bashirian, 2015).

Estudos controlados de intervenção familiar mostraram que ações para diminuir o fardo da família diminuem a frequência de recaída das pessoas com esquizofrenia em um ano de acompanhamento (Ohaeri, 2003).

2.5.4 Esquizofrenia e demência

Durante a senescência é importante compreender as diferentes trajetórias do perfil cognitivo da esquizofrenia para não negligenciarmos o surgimento de uma síndrome demencial. Há um alto risco desta negligência, pois a esquizofrenia ainda carrega a definição de “Dementia praecox” (demência precoce) que Emil Kraepelin introduziu na 4ª edição de seu *Compêndio de Psiquiatria* em 1893, devido à deterioração marcante do afeto e volição na esquizofrenia no início da vida adulta. Logo, a clássica definição contribuiu para cristalizar a percepção de que toda a esquizofrenia tem caráter deteriorante e progressiva (Adityanjee *et al.*, 1999).

A cognição é uma variável diretamente relacionada ao envelhecimento; porém, existem outros fatores que também influenciam o desempenho cognitivo, como os fatores de riscos cardiovasculares e cerebrovascular, diabetes e hipertensão. Nos idosos com esquizofrenia, esses fatores podem amplificar os comprometimentos cognitivos em comparação aos mais jovens com primeiro episódio psicótico (Harrison *et al.*, 2014).

Entretanto, uma coorte de 2007 a 2017 mostrou que as pessoas com esquizofrenia apresentam alto risco de receber o diagnóstico de demência em comparação com os indivíduos sem doença mental grave. O estudo encontrou uma prevalência de demência diagnosticada de 27,9% e a incidência de 52,5 a cada 1.000 pessoas/ano nos indivíduos com esquizofrenia aos 66 anos em comparação com 1,3% de prevalência e 4,5 de incidência a cada 1.000 pessoas/ano nos indivíduos sem doença mental grave. E, aos 80 anos, a prevalência de diagnósticos de demência foi de 70,2% e incidência de 216,2 a cada 1.000 pessoas/ano enquanto no grupo sem doença grave, a prevalência foi 11,3% e a incidência 32,3 a cada 1.000 pessoas/ano (Stroup *et al.*, 2021).

Porém, na própria demência de Alzheimer, os sintomas psicóticos são frequentes, ocorrendo em torno de 30 a 50%, enquanto na demência com Corpos de Lewy ou demência na doença de Parkinson, a psicose atinge mais de 50% dos pacientes acometidos (Fischer; Agüera-Ortiz, 2018).

A incapacidade cognitiva na esquizofrenia está também associada a fatores de risco cardiovascular. Em revisão sistemática e metanálise de Hagi *et al.*, o prejuízo cognitivo global foi significativamente maior nos pacientes com esquizofrenia que tinham diabetes ou hipertensão. Contudo, neste trabalho, sobrepeso, obesidade e resistência à insulina não foram significativamente relevantes (Hagi *et al.*, 2021).

2.5.5 Antipsicóticos e efeito terapêutico

A clorpromazina foi o primeiro antipsicótico aprovado e mudou a história do tratamento para as pessoas com esquizofrenia a partir da década de 50 do século XX. A ação farmacodinâmica dos antipsicóticos reconhecido foi bloqueio do receptor D2 no sistema nervoso central, uma vez que a principal hipótese dos sintomas positivos da psicose seria pelo excesso de atividade dopaminérgica na via mesolímbica (McCutcheon; Reis Marques; Howes, 2020; Sifakis *et al.*, 2017; Stępnicki; Kondej; Kaczor, 2018).

Os receptores de dopamina D1, D2, D3, D4 e D5 são acoplados à proteína G e classificados em D1-like (D1, D5) que aumentam o cAMP (G_{αs}) e D2-like (D2, D3, D4) que diminuem o cAMP (G_{αi}). A neurotransmissão dopaminérgica adequada no hipotálamo e o sistema de recompensa regulam os comportamentos alimentares. A sensação de prazer tem ação recompensadora pelo aumento da produção dopaminérgica em regiões do sistema de recompensa nas vias mesolímbicas (Sifakis *et al.*, 2017).

Os antipsicóticos são indicados para o tratamento não apenas para a esquizofrenia, mas também para transtorno esquizoafetivo, transtorno delirante e transtorno afetivo bipolar, potencializadores de antidepressivo. São classificados como antipsicóticos de primeira geração ou antipsicóticos típicos e os de segunda geração ou antipsicóticos atípicos (Lally; MacCabe, 2015).

Os antipsicóticos de primeira geração bloqueiam com alta afinidade os receptores D2 nas vias dopaminérgicas. Desta forma, os antipsicóticos de primeira geração produzem seu efeito terapêutico bloqueando 60 a 80% dos receptores D2, enquanto ação antagonista de 75 a 80% dos receptores D2 já leva aos sintomas extrapiramidais (parkinsonismo, acatisia, distonia e discinesia tardia). Mas, os antipsicóticos de segunda geração apresentam bloqueio dopaminérgico D2 mais fraco e dissociação do receptor mais rápido; além disso, bloqueiam os receptores de serotonina, principalmente o 5HT_{2A}, e os receptores D2 subcorticais mais do que os receptores de dopamina D2 estriatais. Assim, isso pode explicar o porquê os de segunda geração são menos propensos a causar sintomas extrapiramidais (Divac *et al.*, 2014; Kahn; Sommer, 2015).

Os antipsicóticos de primeira geração existem desde meados da década de 1950 e os principais são clorpromazina, haloperidol, levomepromazina e tioridazina. Já a partir de 1990, os antipsicóticos de segunda geração foram desenvolvidos sendo a primeira a clozapina. Hoje, além da clozapina, temos risperidona, olanzapina, ziprasidona, quetiapina, amisulprida, sertindol, lurasidona, paliperidona, iloperidona, asenapina, aripiprazol e, mais recentemente, brexpiprazol, cariprazina e zotepina (Rognoni; Bertolani; Jommi, 2021).

Os dois importantes ensaios clínicos *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE) e a *Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study* (CUtLASS) foram realizados nos Estados Unidos e na Inglaterra com uma amostra 1493 e 227 indivíduos, respectivamente. Lieberman *et al.* (2005) compararam os antipsicóticos olanzapina, perfenazina, quetiapina, risperidona e ziprasidona. Enquanto Jones *et al.* (2006) avaliaram cloridrato de clorpromazina, flupentixol, haloperidol, loxapina, metotrimetoprima, sulpirida, cloridrato de trifluoperazina, zuclopentixol cloridrato de tioridazina, dropidol, risperidona, olanzapina, amisulprida, zotepina e fumarato de quetiapina. Ambos não mostraram diferença na eficácia na redução dos sintomas psicóticos entre os antipsicóticos de primeira geração e os de segunda geração não clozapina (Jones *et al.*, 2006; Lieberman *et al.*, 2005).

2.5.6 Antipsicóticos e efeitos adversos

Os antipsicóticos são habitualmente prescritos por um longo período devido à gravidade e cronicidade do quadro clínico da esquizofrenia. Assim, os efeitos colaterais têm um papel importante na adesão ao tratamento. Os principais efeitos adversos dos antipsicóticos são hiperprolactinemia, distonia, parkinsonismo, acatisia, sedação, disfunção sexual, discinesia tardia e síndrome metabólica. Os antipsicóticos de primeira geração são frequentemente associados a maior ocorrência de sintomas extrapiramidais e elevação da prolactina, enquanto os de segunda geração produzem mais ganho de peso e sedação (Young; Taylor; Lawrie, 2015). Por isso, os antipsicóticos de segunda geração são a primeira escolha do tratamento para aumentar a adesão. O uso de antipsicóticos de segunda geração e a adesão ao tratamento reduzem o número de reinternações psiquiátricas em transtornos mentais graves como a esquizofrenia. Em estudo brasileiro com 625 pacientes com transtorno mental grave hospitalizados, o risco de reinternações foi 25% maior nos que usaram antipsicóticos típicos e 92,0% nos que não aderiram ao tratamento (Portela *et al.*, 2022).

Entretanto, a ocorrência dos efeitos colaterais não é homogênea entre os antipsicóticos de uma mesma classe. O haloperidol demonstra maior probabilidade de causar sintomas extrapiramidais. A clozapina foi associada com menor risco de sintomas parkinsonianos e pode até suprimi-los. O ganho de peso e a síndrome metabólica estão mais associados à olanzapina, clozapina e clorpromazina; todavia, a ziprasidona, lurasidona e haloperidol são os antipsicóticos que não apresentam ganho de peso significativo. A paliperidona, risperidona e amissulprida são as mais propensas a hiperprolactemia; e por outro lado o aripiprazol reduziu a prolactina devido à sua propriedade agonista parcial do receptor D2. A lurasidona, aripiprazol e brexpiprazol são os fármacos mais seguros quanto ao risco de prolongamento do intervalo de tempo da sístole ventricular corrigido (QTc). A clozapina e a clorpromazina são os psicofármacos mais sedativos; ao passo que a amissulprida e a paliperidona são as menos sedativas (Huhn *et al.*, 2019a; Leucht *et al.*, 2013).

Os antipsicóticos frequentemente têm um bom efeito na redução dos sintomas positivos, mas não são eficazes no controle dos sintomas negativos ou cognitivos. Além disso, a combinação de antipsicóticos para o tratamento demonstrou mais

efeitos colaterais e sem diferença significativa da eficácia quando comparada à monoterapia e, por isso, as diretrizes não recomendam a associação de antipsicóticos (Lähteenvuo; Tiihonen, 2021).

2.5.7 Clozapina

Embora, os antipsicóticos sejam eficazes na maioria dos pacientes com esquizofrenia, aproximadamente 30% dessa população tem pouco ou nenhum benefício com o tratamento. Estes apresentam níveis mais graves de psicopatologia, maior número de episódios de doenças, hospitalizações e maior fragilidade social (De Araújo *et al.*, 2014; MacEwan *et al.*, 2016).

A esquizofrenia resistente ao tratamento ou esquizofrenia refratária é definida pela ausência de resposta a pelo menos dois tratamentos distintos com antipsicóticos de dose, duração e adesão suficientes. O único medicamento com indicação do *Food and Drug Administration* (FDA) para a esquizofrenia resistente é a clozapina. A clozapina demonstrou-se superior a todos os outros antipsicóticos no controle dos sintomas positivos em diferentes estudos e metanálises. A clozapina é aceita como o único medicamento para esquizofrenia refratária pelas principais unidades de vigilância sanitária e diretrizes do mundo (Elkis, 2007; Elkis; Buckley, 2016).

As características farmacodinâmicas da clozapina as tornam única, embora seu mecanismo de ação ainda seja pouco elucidado. A clozapina possui afinidade relativamente baixa pelos receptores D2, uma afinidade muito maior pelos receptores de dopamina D4 e por subtipos de receptores de serotonina. Além disso, postula-se uma modulação da via dopaminérgica mesolímbica pelo córtex pré-frontal através de liberação de dopamina no córtex pré-frontal e diminuição da dopamina na via dopaminérgica mesolímbica pela clozapina (Khokhar *et al.*, 2018).

Em revisões sistemáticas e metanálise, para os indivíduos com esquizofrenia refratários ao tratamento, a clozapina é o antipsicótico de segunda geração superior para sintomas positivos tanto a curto, quanto a longo prazo em comparação aos demais antipsicóticos. O número necessário para tratar (NNT) encontrado foi de 5 e 9 em diferentes estudos. Em torno de 40 a 60% das pessoas com esquizofrenia resistentes ao tratamento tiveram resposta clínica com a clozapina. Entretanto, a clozapina apresenta efeitos colaterais frequentes, como sialorreia, taquicardia,

convulsões, febre, tontura, sedação, constipação, aumento de peso, síndrome metabólica, náuseas e vômitos, que prejudicam sua tolerabilidade (Samara *et al.*, 2016a; Siskind *et al.*, 2016a; Wahlbeck; Cheine; Essali, 1999).

Contudo, o efeito colateral potencialmente fatal e mais conhecido da clozapina é a agranulocitose que se caracteriza pela diminuição aguda dos neutrófilos para menos de 500 células por mm³. A clozapina foi introduzida na década de 1970, mas logo foi retirada do mercado devido ao risco de agranulocitose. Foi reintroduzida na década de 1980 com a exigência de monitoramento hematológico seriado (Nucifora *et al.*, 2017). A agranulocitose induzida pela clozapina é uma reação idiossincrática, embora haja estudos de possível etiologia genética envolvendo variantes de vários genes, incluindo HLA-DQB1, HLA-B e SLCO1B3/SLCO1B7 (Legge; Walters, 2019).

A agranulocitose ocorre em torno de 0,8% das pessoas em uso da clozapina e a taxa de mortalidade estimada varia de 2,7 a 3,1%. Por isso, o risco de agranulocitose pelo uso da clozapina pode ser obstáculo na segurança do tratamento para os pacientes com esquizofrenia. Para reduzir a ocorrência de agranulocitose, o monitoramento hematológico obrigatório nos usuários de clozapina foi introduzido em muitos países. Por exemplo, no Reino Unido, o paciente deve realizar hemogramas completos semanalmente nas primeiras 18 semanas de tratamento, depois quinzenalmente até a 52ª semana e, posterior mensalmente durante todo o tratamento. Nos Estados Unidos da América, segue o mesmo padrão de monitoramento hematológico (Mijovic; MacCabe, 2020). Na maior parte da Europa e no Brasil, o monitoramento é semanal durante as primeiras 18 semanas e, após esse período, uma vez a cada quatro semanas no tempo em que durar o tratamento (Ministério da Saúde (Brasil), 2013; Schulte, 2006).

Os estudos apontam que cerca de 40 a 75% das pessoas com esquizofrenia não respondem à clozapina apesar dos níveis sanguíneos adequados. Algumas estratégias são estudadas para a potencialização do efeito da clozapina em pessoas com esquizofrenia refratária, uma vez que seria pouco eficaz a troca por outro antipsicótico (Barber *et al.*, 2017; Petrides *et al.*, 2015; Roerig, 2019a). A combinação com um segundo antipsicótico (amisulprida ou aripiprazol) e a eletroconvulsoterapia (ECT) são estratégias eficazes em relação aos sintomas positivos refratários à clozapina. Para os sintomas negativos, a associação da clozapina com

antidepressivos demonstrou ser uma intervenção promissora. A associação com antidepressivos, estabilizadores de humor ou a realização de ECT apresentaram melhores respostas clínicas para os casos de suicídio e agressão que não respondem à clozapina (Howes *et al.*, 2017; Wagner *et al.*, 2020).

Importante ponto de discussão é a qualidade de vida dos indivíduos com esquizofrenia em uso de antipsicóticos. Em estudo brasileiro em que foram entrevistados 394 pacientes com esquizofrenia usuários do SUS, a clozapina foi relacionada aos maiores escores de pontuação na qualidade de vida quando comparada com outros antipsicóticos de segunda geração (olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona) (de Almeida *et al.*, 2020).

Por fim, uma revisão sistemática e metanálise das pesquisas apoiam que o tratamento a longo prazo com a clozapina em pessoas com esquizofrenia refratária foi associado a uma taxa de mortalidade por causas naturais e suicídio significativamente menores em comparação ao uso de outros antipsicóticos (Correll *et al.*, 2022; Meltzer, 2003).

2.5.8 Envelhecimento, esquizofrenia e antipsicóticos

Os sintomas psicóticos ocorrem frequentemente na idade avançada e podem fazer parte de várias doenças além da esquizofrenia, tais como as demências, *delirium*, transtorno delirante, depressão, psicose orgânica etc. Por isso, os antipsicóticos são fármacos cada vez mais prescritos nos idosos. Os antipsicóticos são associados frequentemente a eventos adversos nos idosos por causa dos efeitos sedativos, hipotensores e extrapiramidais. Além disso, os antipsicóticos também podem causar incapacidade cognitiva nos gerentes uma vez que os idosos são mais frágeis em relação à ação farmacodinâmica dopaminérgica, colinérgica e histaminérgica (Rajji; Ismail; Mulsant, 2009a; Rajji, 2017a; Rajji; Mulsant, 2008).

Os antipsicóticos de segunda geração possuem uma tolerabilidade melhor no idoso, mas a atividade anticolinérgica dos medicamentos está diretamente relacionada ao prejuízo cognitivo e funcional. A clozapina e olanzapina apresentam alta carga anticolinérgica com potencial de promover comprometimento cognitivo. Porém, Byerly *et al.* não encontraram diferenças nos escores de alteração no miniteste do estado mental entre os grupos tratados com clozapina e com placebo (Byerly *et al.*, 2001).

A clozapina demonstrou um efeito benéfico na cognição na esquizofrenia em alguns estudos e um efeito prejudicial em outros (Mukku; Sivakumar; Varghese, 2018a; Rajji; Ismail; Mulsant, 2009a). Os trabalhos apontam que a clozapina melhora os domínios cognitivos da fluência verbal, atenção, alguns tipos de função executiva, aprendizado verbal e memória. Isso poderia explicar por que alguns pacientes, apesar da longa duração da doença, tiveram um bom resultado funcional em uso da clozapina. Embora o excesso de sedação da clozapina pode ser um fator contribuinte para os prejuízos cognitivos (Meltzer *et al.*, 2010).

Nos adultos jovens com esquizofrenia refratária, os trabalhos mais antigos apontam que a clozapina melhora os domínios cognitivos da fluência verbal, atenção, alguns tipos de função executiva, aprendizado verbal e memória (Meltzer; McGurk, 1999). Porém, a clozapina é prescrita em pacientes idosos com pouca frequência devido ao seu perfil de efeitos adversos, tolerabilidade e necessidade de acompanhamento hematológico em consequência ao risco de agranulocitose. Há escassez de literatura em relação ao uso de clozapina no envelhecimento. Em alguns estudos abertos, a clozapina demonstrou ter um efeito benéfico na cognição nos idosos com esquizofrenia, porém, em outros, mostrou efeito prejudicial (Mukku; Sivakumar; Varghese, 2018a).

2.6 Suporte familiar

A carga econômica estadunidense estimada da esquizofrenia foi de US\$ 343,2 em 2019, representando 100,9% de aumento na carga econômica de 2013 a 2019. E o principal ônus foi por cuidados indiretos relacionado à prestação de assistência (US\$ 112,3 bilhões) no tratamento, horas dispendidas do cuidador familiar e a saída do emprego formal do cuidador para o cuidado, tanto da esquizofrenia não refratária quando a refratária (Kadakia *et al.*, 2022).

Do mesmo modo, o percentual dos familiares e cuidadores de pacientes com esquizofrenia declararam sobrecarga moderada a grave foi de 41,8% e de 27,1% para uma carga de cuidados intensa (Shamsaei; Cheraghi; Bashirian, 2015). Por outro lado, as revisões de estudos controlados mostraram que as intervenções sobre a sobrecarga familiar podem diminuir a frequência de recaída do paciente com esquizofrenia em um ano (Ohaeri, 2003).

2.7 Acesso aos antipsicóticos no Brasil

Apesar de atender mais de 190 milhões de brasileiros e ser um pilar fundamental da saúde pública, o SUS enfrenta um desafio crítico: a desigualdade no acesso a medicamentos. Segundo o IBGE, 71,5% da população depende exclusivamente do sistema, mas apenas 30,5% conseguem obter os medicamentos prescritos. Essa disparidade exige uma análise profunda e soluções urgentes (IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2020).

O SUS financia o acesso totalmente subsidiado aos antipsicóticos de segunda geração para as pessoas com esquizofrenia (CONITEC, 2016).

No Brasil, o custo do tratamento com os antipsicóticos de segunda geração foi de US\$ 1.811,92 ± 284,39 por paciente com esquizofrenia. E os custos médios anuais por paciente foram de US\$ 2.482,90±302,92 para internação psiquiátrica e US\$ 862,96±160,18 para atendimento psiquiátrico ambulatorial. A olanzapina foi utilizada por 47,7% dos pacientes e representou 62,8% dos custos totais dos antipsicóticos atípicos. Os pacientes que usaram clozapina tiveram o maior custo médio anual por paciente para atendimento psiquiátrico ambulatorial e internação psiquiátrica (Barbosa *et al.*, 2018).

O Ministério da Saúde criou uma lista de medicamentos essenciais chamada de RENAME (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais) que administra as políticas de medicamentos e de assistência farmacêutica a fim de auxiliar o acesso a medicamentos pela população de forma mais segura, eficaz e racional. A assistência farmacêutica se organiza em três categorias: Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF), Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (CESAF) e Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Cada componente da assistência farmacêutica se difere em relação à cobertura, metas, repasses de subsídio, instalação, avaliação e monitoramento das medicações. Os medicamentos do CBAF são para a assistência dos principais agravos da atenção básica. Nesta categoria, os antipsicóticos de primeira geração são dispensados pelas farmácias públicas municipais, durante o tempo em que o CEAF atua na cobertura de medicamentos com custos mais elevados ou de maior complexidade para as doenças crônicas. Atualmente, a dispensação de antipsicóticos de segunda geração pelo CEAF é liberada mediante ao diagnóstico pela CID10 para esquizofrenia (F20.0 –

F20.6; F20.8), transtorno esquizoafetivo (F25.0 – F25.2) e transtorno afetivo bipolar (F31.1 – F31.7) (Ministério da Saúde (Brasil), 2018).

Os antipsicóticos de primeira geração fornecidos pela CBAF são clorpromazina (comprimido de 25 e 100mg e solução oral 40mg/ml), haloperidol (comprimido de 1 e 5mg e solução oral 2mg/ml) e decanoato de haloperidol (solução injetável 50mg/ml). Enquanto, o CEAF dispensa os antipsicóticos de segunda geração que são Clozapina (comprimido de 25 e 100mg), olanzapina (comprimido de 5 e 10mg), risperidona (comprimido de 1, 2 e 3mg), quetiapina (comprimido de 25, 50, 100, 200 e 300mg), ziprasidona (cápsula de 40 e 80mg) (Ministério da Saúde (Brasil), 2013).

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esquizofrenia (2013) considera que não há diferença de eficácia entre os antipsicóticos, com exceção da clozapina. A liberação dos antipsicóticos é somente para o regime em monoterapia. Em caso de falha a dois antipsicóticos diferentes, utilizados por pelo menos seis semanas em dose terapêutica e não evidenciar uma melhora de no mínimo 30% na escala *British Psychiatric Rating Scale* (BPRS); a pessoa com esquizofrenia é considerada refratária com indicação de clozapina. Mas seu uso é condicionado à monitorização hematológica rigorosa devido ao risco de agranulocitose (Ministério da Saúde (Brasil), 2013).

Assim, os medicamentos distribuídos por meio do CBAF e CEAF têm como objetivo garantir o acesso a tratamentos especializados no âmbito do SUS, complementando a assistência prestada na Atenção Básica e atendendo a necessidades de saúde mais complexas.

3 OBJETIVO GERAL

Avaliar a efetividade da clozapina comparada aos antipsicóticos atípicos não clozapina fornecidos pelo SUS através de análise de sobrevida em pacientes adultos e idosos com esquizofrenia.

3.1 Objetivos específicos

- Descrever as características sociodemográficas e clínicas dos pacientes adultos e idosos com esquizofrenia em uma coorte nacional de 16 anos de seguimento.
- Analisar a sobrevida destes pacientes.
- Identificar os fatores de riscos sociodemográficos e clínicos para o desfecho morte.
- Avaliar a efetividade da clozapina comparada com a risperidona, olanzapina, quetiapina e ziprasidona através de análise de sobrevida.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo e banco de dados

Trata-se de uma coorte histórica, aberta, de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia que tiveram registro de dispensação de antipsicóticos atípicos, segunda geração, pelo SUS na farmácia do CEAf no período de 01/01/2000 a 31/12/2014 e registro de óbito no período de 01/01/2000 a 31/12/2015.

Foi criado um banco nacional de saúde centrado no indivíduo por meio do pareamento determinístico-probabilístico dos registros de dados administrativos: Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS), Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS) e Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). O SIA/SUS inclui dados de procedimentos ambulatoriais e oferta de alto custo de medicamentos e processa toda a produção de atendimento ambulatorial ou dispensação de medicamentos de alto custo. Os procedimentos ambulatoriais compreendem cuidados psiquiátricos ambulatoriais como o Centro de Atenção Psicossocial e outros cuidados ambulatoriais, como atendimento ambulatorial não psiquiátrico aos quais os pacientes podem ter acesso. O SIH processa toda a produção relacionada ao atendimento ao paciente em hospitais. Os procedimentos hospitalares incluem internações psiquiátricas em um hospital geral ou psiquiátrico e outras internações, que foram definidas como internações não psiquiátricas. A construção e validação desse banco de dados foi descrita e previamente validada por Augusto Guerra *et al.* (Guerra Jr. *et al.*, 2018).

Com base em dados administrativos pareados do SUS, este banco de dados centrado no indivíduo permite a avaliação do desempenho de tecnologias incorporadas ao tratamento da esquizofrenia no Brasil, fornecendo evidências do mundo real.

Uma primeira extração de dados foi realizada no banco nacional de saúde pelos comandos: esquizofrenia e óbitos. A partir deste ponto, uma segunda extração aleatória foi obtida, onde foram aplicados os critérios de inclusão do estudo para obtenção da amostra final.

Foram considerados como critérios de inclusão indivíduos com diagnóstico de acordo com a CID-10 de esquizofrenia paranoide (F20.0), esquizofrenia hebefrênica (F20.1), esquizofrenia catatônica (F20.2), esquizofrenia indiferenciada (F20.3), depressão pós-

esquizofrênica (F20.4), esquizofrenia residual (F20.5), esquizofrenia simples (F20.6), outra esquizofrenia (F20.8) ou esquizofrenia não especificada (F20. 9); a data do primeiro registro de dispensação de antipsicóticos atípicos no SIA e a data de registro no SIH foram a partir de primeiro de janeiro de 2000 até 31 de dezembro de 2014; e a data do registro de óbito no SIM foi até 31 de dezembro de 2015.

Para o Artigo 1, os pacientes excluídos da coorte foram: aqueles com idade menor ou igual a 17 anos e aqueles com idade maior ou igual 101 anos; em uso de combinações de antipsicóticos atípicos dispensados; com potencial erro de pareamento (registros duplicados, com numeração anômala ou incompleta); com permanência tempo/evento menor do que três meses na coorte; com três ou menos registros de produção ambulatorial no SIA em um ano; e com tempo de tratamento menor ou igual a 3 meses de tratamento. A aquisição dos antipsicóticos atípicos pelo SUS assegura o fornecimento dos medicamentos por até três meses. Após este período, uma nova aquisição deve ser requisitada pelo médico assistente. Por isso, o período mínimo de três para participar na coorte (Figura 1 – Fluxograma do Artigo 1).

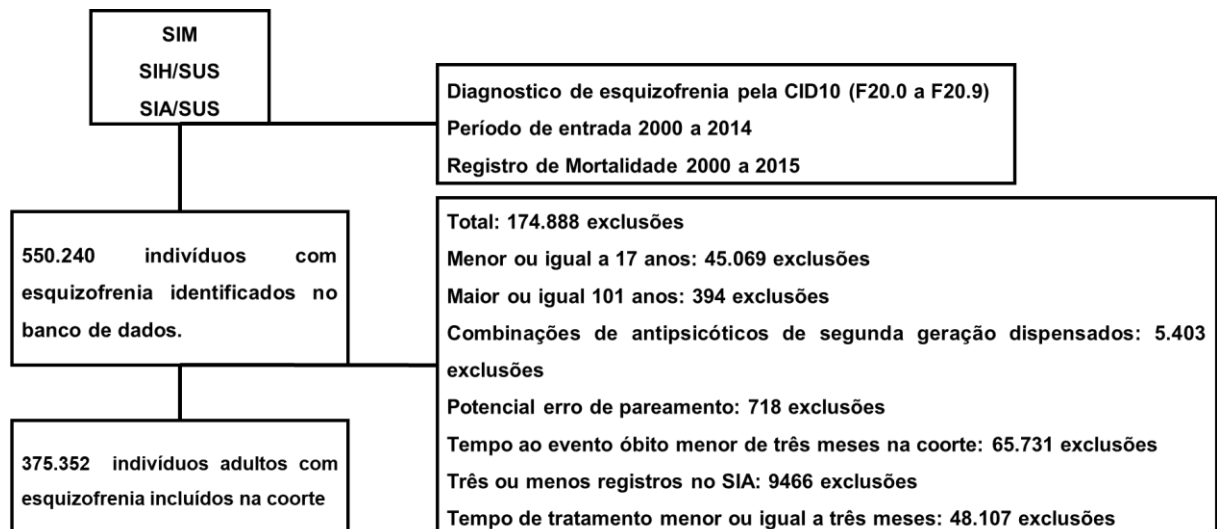
Enquanto para o Artigo 2, seguiram se os mesmos critérios de exclusão do Artigo 1, porém foram excluídos também os indivíduos com idade menor ou igual a 59 anos (Figura 2 – Fluxograma do Artigo 2).

4.1.1 Variáveis do estudo

4.1.1.1 Variável dependente

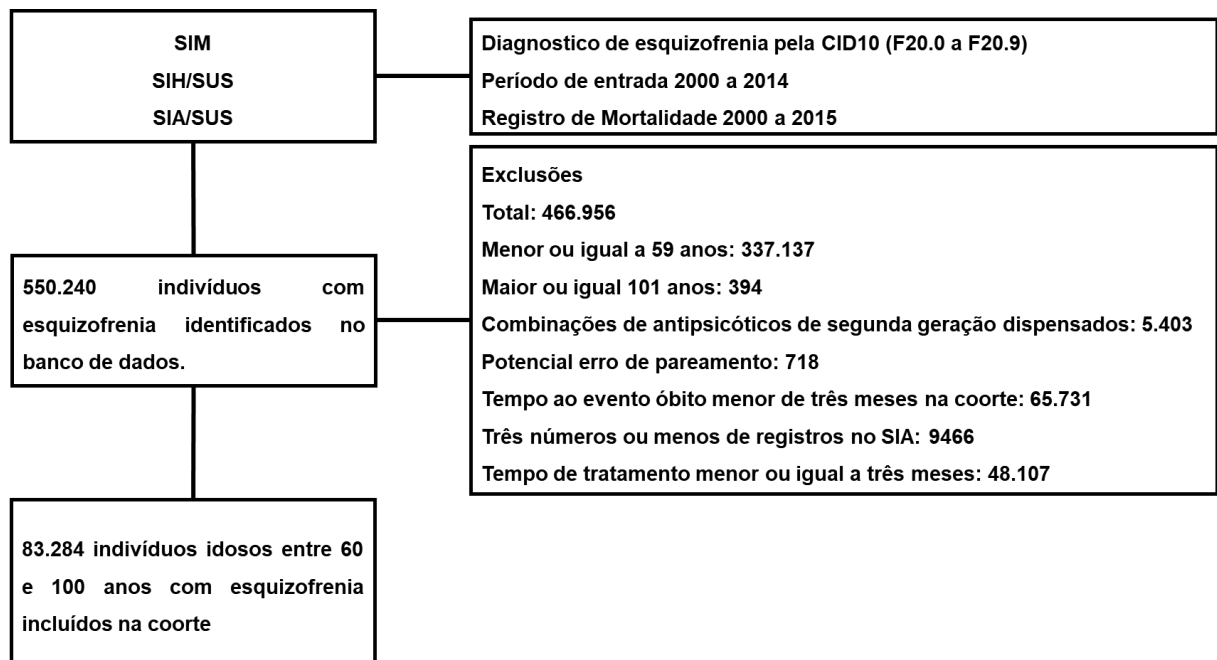
Considerou-se como variável dependente o tempo até o óbito, em meses. Os grupos referentes ao evento óbito em 16 anos foram categorizados em “sobreviventes” e “óbitos”. Todos os pacientes foram acompanhados desde a data de entrada no banco de dados até o óbito, ambos eventos no período entre 1º de janeiro 2014 a 31 dezembro de 2015 (censura direta). A perda de seguimento foi definida como censura informativa.

Figura 1 – Fluxograma do artigo 1 – Seleção de pacientes com esquizofrenia em uso de antipsicóticos atípicos em uma coorte. Brasil, 2000-2015.



SUS - Sistema Único de Saúde; SIM - Sistema de Informação sobre Mortalidade; SIH/SUS - Sistema de Informação Hospitalar; SIA/SUS - Sistema de Informação Ambulatorial; CID 10 - Classificação internacional de doenças e problemas relacionados à saúde em sua décima edição.

Figura 2 – Fluxograma do artigo 2 – Seleção de pacientes idosos com esquizofrenia em uso de antipsicóticos atípicos em uma coorte. Brasil, 2000-2015.



SUS - Sistema Único de Saúde; SIM - Sistema de Informação sobre Mortalidade; SIH/SUS - Sistema de Informação Hospitalar, SIA/SUS - Sistema de Informação Ambulatorial; CID 10 - Classificação internacional de doenças e problemas relacionados à saúde em sua décima edição.

4.1.1.2 Variáveis independentes

As seguintes variáveis independentes foram analisadas:

- Sexo (masculino, feminino);
- Faixa etária (18-40 anos, 41-59 anos e ≥ 60 anos) para o Artigo 1;
- Faixa etária 60-69 anos, 70-79 anos e ≥ 80 anos para o Artigo 2;
- Raça/cor da pele (amarela, branca, indígena, parda, preta e não declarada);
- Região da residência (Norte, Sul, Sudeste, Nordeste e Centro Oeste);
- Antipsicóticos atípicos dispensados em monoterapia pelo SUS (risperidona, olanzapina, quetiapina, clozapina e ziprasidona);
- Hospitalização por doença cardiovascular (sim/não);
- Hospitalização por pneumonia (sim/não);
- Câncer pulmão (sim/não);
- Qualquer neoplasia (sim/não);

4.1.2 Análise estatística

As variáveis qualitativas foram descritas pelas frequências absolutas e relativas e as variáveis quantitativas por suas medidas de tendência central (média e mediana) e de variabilidade (desvio padrão-DP e amplitude interquartílica-AIQ).

A associação entre cada variável independente qualitativa e o desfecho “óbito em até 16 anos (sim ou não)” foi avaliada utilizando-se o teste Qui-quadrado de Pearson. As variáveis independentes quantitativas com distribuição Normal foram comparadas entre os grupos do desfecho utilizando-se o teste T de Student e as não normalmente distribuídas por meio do teste Wilcoxon rank ou Kruskal-Wallis rank. O teste de normalidade utilizado foi o Shapiro-Wilk.

O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar a probabilidade cumulativa de sobrevida e as curvas de sobrevida foram comparadas usando o teste de log-rank. A razão de risco - *hazard ratio* (HR) do tempo até o evento óbito, juntamente com seu intervalo de confiança de 95% (IC95%), foi calculada por meio do modelo de riscos proporcionais de Cox, tanto na análise univariada quanto na multivariada. As variáveis com valor- $p < 0,20$ e importância clínica na análise univariada foram incluídas no

modelo multivariado. O modelo final contemplou variáveis com valor- $p < 0,05$. A adequação do modelo multivariado foi avaliada pela análise de resíduos de Schoenfeld.

O método de Kaplan-Meier avalia a probabilidade cumulativa de sobrevida. A análise estima a probabilidade de sobrevida em vários intervalos de tempo. O teste de log-rank é um teste não paramétrico utilizado na comparação de curvas de sobrevida entre dois ou mais grupos. A vantagem da análise de sobrevida permite utilizar a informação de todos os participantes até o momento do evento ou quando censurados. A censura é a perda de dados no período de observação, que podem ser os indivíduos sem alcançar o desfecho até o fim do estudo, ou morrem por causas não relacionadas ao desfecho de interesse, ou abandonam o estudo. Desta forma, a análise de sobrevida é a técnica ideal para avaliar trabalhos longitudinais em que o tempo de seguimento pode ser diferente entre os participantes e quando há possíveis perdas ou abandono do estudo durante o seguimento (Ferreira; Patino, 2016).

O modelo de riscos proporcionais de Cox investiga a associação entre o tempo de sobrevida e as variáveis independentes. O modelo de Cox foi escolhido porque é considerado semi-paramétrico, em que o componente não paramétrico o torna bastante flexível na análise de dados de sobrevivência, como na área de saúde. Porém, como desvantagem, o modelo proporciona estimativas constantes para o efeito das variáveis durante toda a coorte e as variáveis dependentes do tempo são mais difíceis de interpretar (Cox, 1972).

Os resíduos de Schoenfeld foram empregados para verificar a suposição de riscos proporcionais. A suposição de proporcionalidade ao longo do tempo não é rejeitada quando não há cruzamento visual entre as curvas de sobrevivência das variáveis analisadas. E, quando a suposição de proporcionalidade ao longo do tempo não é rejeitada, conclui-se que os modelos apresentaram boa adequação, ou seja, o efeito da variável estudada se mantém constante durante todo o tempo observado. O gráfico dos resíduos de Schoenfeld em função do tempo para qualquer covariável não deve mostrar um padrão de mudança de resíduos para essa covariável. Se houver um padrão, essa covariável é dependente do tempo. Como regra geral, uma inclinação diferente de zero é uma indicação de uma violação da suposição de risco proporcional.

O efeito de uma variável deve ser sempre o mesmo durante todo o tempo observado (Schoenfeld, 1982a).

Todavia, é importante ressaltar que a violação da hipótese de proporcionalidade de Schoenfeld não invalida necessariamente a análise, mas requer uma abordagem mais cuidadosa e interpretação adequada dos resultados. O modelo de regressão apresenta uma taxa de risco relativa que não quantifica efeitos absolutos ou associações. Além disso, o efeito combinado de duas ou mais variáveis independentes no risco do desfecho pode não ser simplesmente a soma de seus efeitos individuais, mas sim uma interação complexa que varia ao longo do tempo (Schoenfeld, 1982b).

O gerenciamento dos dados e a análise estatística foram realizados pelo programa estatístico 'R' Versão 4.2.2. (R Foundation for Statistical Computing).

4.2 Aspectos éticos

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais e o anonimato foi mantido em relação a todos os dados do paciente. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (Certificado de Apresentação de Apreciação Ética - CAAE 16334413.9.0000.5149 e parecer nº 349135) (Anexo A).

5 RESULTADOS

5.1 Artigo 1

O artigo 1 analisa a sobrevida de pacientes adultos com esquizofrenia em uso de clozapina comparados aos em uso de outros antipsicóticos atípicos, no SUS, em uma coorte histórica e nacional 16 anos.

O artigo, intitulado: Comparação da Efetividade da Clozapina e dos Antipsicóticos Atípicos Não-Clozapina disponíveis no Sistema Único de Saúde Brasileiro em Adultos com Esquizofrenia (*Comparative Effectiveness of Clozapine and Non-Clozapine Atypical Antipsychotics provided by the Brazilian National Health System in Adults with Schizophrenia*), foi publicado no periódico *Frontiers in Psychiatry*, seção *Psychopharmacology*, no dia 19 de junho de 2024, volume 15:1421501.

DOI: 10.3389/fpsyt.2024.1421501.

PMID: 38962057.

PMCID: PMC11220267.

Fator de Impacto: 3,2

QUALIS Periódicos: A2

Comparative Effectiveness of Clozapine and Non-Clozapine Atypical Antipsychotics provided by the Brazilian National Health System in Adults with Schizophrenia

Júlio César Menezes Vieira^{1*}; Edna Afonso Reis²; Augusto Afonso Guerra Jr^{3, 5}; Helian Nunes de Oliveira⁴; Cristina Mariano Ruas^{3, 5}

¹Program in Medications and Pharmaceutical Care – PPGMAF, School of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

²Department of Statistics, Institute of Exact Sciences, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

³Brazilian National Health System's Collaborating Centre for Technology Assessment and Excellence in Health (CCATES), School of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

⁴Department of Social and Preventive Medicine, School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

⁵Department of Social Pharmacy, School of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

OPEN ACCESS

EDITED BY

Mirko Manchia,
University of Cagliari, Italy

REVIEWED BY

Valentin Matei,
Carol Davila University of Medicine and
Pharmacy, Romania
Christoph Born,
Klinikum am Weissenhof, Germany

*CORRESPONDENCE

Julio Cesar Menezes Vieira
jcmvieira@yahoo.com

RECEIVED 22 April 2024

ACCEPTED 04 June 2024

PUBLISHED 19 June 2024

CITATION

Vieira JCM, Reis EA, Guerra AA Jr,
Oliveira HN and Ruas CM (2024)
Comparative effectiveness of clozapine and
non-clozapine atypical antipsychotics
provided by the Brazilian National Health
System in adults with schizophrenia.
Front. Psychiatry 15:1421501.

doi: 10.3389/fpsy.2024.1421501

COPYRIGHT

© 2024 Vieira, Reis, Guerra, Oliveira and Ruas.
This is an open-access article distributed under
the terms of the Creative Commons Attribution
License (CC BY). The use, distribution or
reproduction in other forums is permitted,

provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms

Keywords: Atypical antipsychotics. Effectiveness. Cohort Study. Clozapine. Schizophrenia.

Abstract

Introduction: Currently, 21 million people live with the disease, mostly in low to middle-income countries. We aimed to assess the survival of patients with schizophrenia using clozapine compared with non-clozapine atypical antipsychotics provided by the Brazilian National Health System using real-world data.

Materials and methods: This is an open retrospective cohort study of patients diagnosed with schizophrenia to whom atypical antipsychotics were dispensed by the Brazilian National Health System between 2000 and 2015, based on deterministic-probabilistic pairing of administrative data records. The Kaplan-Meier method was used to estimate the cumulative probability of survival and the Cox proportional hazards model was adjusted to assess the risk factors for survival via the hazard ratio (HR).

Result: Participants were 375,352 adults with schizophrenia, with an overall survival rate of 76.0% (95%CI 75.0-76.0) at the end of the cohort. Multivariate analysis indicated a greater risk of death for men (HR=1.30; 95%CI 1.27-1.32), older adults (HR=1.05; 95%CI 1.02-1.08), and in the Southeast region of Brazil (HR=1.20; 95%CI 1.17-1.23). Patients who used non-clozapine atypical antipsychotics had a 21% greater risk of death when compared to those taking clozapine (HR=1.21; 95%CI 1.14-1.29). Additionally, a history of hospitalization for pneumonia (HR=2.17; 95%CI 2.11-2.23) was the main clinical variable associated with increased risk of death, followed by hospitalization for lung cancer (HR=1.82; 95%CI 1.58-2.08), cardiovascular diseases (HR=1.44; 95%CI 1.40-1.49) and any type of neoplasia (HR=1.29; 95%CI 1.19-1.40).

Discussion: This is the first published Brazilian cohort study that evaluated survival in people with schizophrenia, highlighting the impact of atypical antipsychotics. In this real-world analysis, the use of clozapine had a protective effect on survival when compared to olanzapine, risperidone, quetiapine, and ziprasidone.

1 Introduction

The lifetime prevalence of schizophrenia is approximately 0.3 to 1% of the general population, with an annual cost of US\$ 150 billion in the United States (1,2). Schizophrenia is one of the main diseases that causes loss of disability-adjusted life years (DALYs) (3,4). Worldwide, 21 million people live with schizophrenia, mostly in low to middle-income countries (3). In the city of São Paulo, Brazil, the estimated prevalence of nonaffective psychoses is 1.9% (5).

Antipsychotics are the foundation of pharmacological treatment for schizophrenia and second-generation or atypical drugs are the recommended first-line treatment for schizophrenia due to

their lower risk of extrapyramidal motor symptoms (6,7). Atypical antipsychotics are associated with less risk of rehospitalization and treatment abandonment in patients with severe mental illness than their typical counterparts (8).

Although antipsychotics are effective in most patients with schizophrenia, about 30% of this population experiences few or no benefits (9). The antipsychotic clozapine is indicated for individuals with treatment-resistant schizophrenia (TRS) due to its superior efficacy in relation to other antipsychotics, with a clinical response of around 40 to 60% according to systematic reviews and meta-analyses on the topic (10–12).

Although clozapine is only recommended for people with TRS, it is linked to high quality of life scores (13) and significantly lower mortality rates due to natural causes and suicide when compared with other antipsychotics (14,15). In a cohort of 2,370 people with TRS, all-cause mortality rates were higher in those who did not use clozapine and risk was twice as great in clozapine users after discontinuation (16).

Two retrospective cohort studies in Finland, with follow-up periods of 11 and 20 years, involving patients with schizophrenia, have demonstrated that clozapine significantly reduces overall mortality, cardiovascular mortality, and suicide mortality. Clozapine users had a lower cumulative mortality rate (15.6%) compared to those who did not use antipsychotics (46.2%). Additionally, clozapine exhibited the lowest risk of overall mortality compared to perphenazine, with an adjusted hazard ratio (HR) of 0.74 (17,18).

The Brazilian National Health System (SUS in Portuguese) treats more than 190 million people and is a fundamental pillar of public health in the country. However, the disparity between demand for medications and effective access to them in the public health system requires critical analysis and a search for solutions. According to the Brazilian Institute of Geography and Statistics (19), 71.5% of the country's population depend exclusively on the SUS for medical care, while only 30.5% are able to obtain at least one of their prescribed medications from the public system (19). The SUS provides the atypical antipsychotics risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone, and clozapine to people with schizophrenia free of charge (20).

Most studies have short follow-up periods, which compromises assessment of longitudinal effects, such as the effect of cumulative exposure to antipsychotics. Given that clozapine is similar to other antipsychotics in terms of effectiveness and safety; since there are no published studies on SUS patients who use antipsychotics that assess the risk of death stratified by the medication used, it is important to understand the factors associated with survival in patients with schizophrenia and discuss their repercussions on public policies. As such, this article aims to analyze survival in patients with schizophrenia who take atypical antipsychotics provided by the SUS and assess the associated social and clinical factors, using real-world data based on a 16-year follow-up.

2 Material and methods

2.1 Study design and database

This is an open retrospective cohort study of patients diagnosed with schizophrenia to whom atypical antipsychotics were dispensed by the SUS between 2000 and 2015.

Brazil consists of 26 states and one Federal District, totaling 27 federative units. The Federal District, located in Brasília, is the seat of the federal government and does not belong to any state.

A person-centered national health database was created based on deterministic-probabilistic matching of the following administrative data records: The Outpatient Information System (SIA/SUS in Portuguese), Hospital Information System (SIH/SUS in Portuguese), and Mortality Information System (SIM in Portuguese). The construction and validation of this database were previously described and validated by Augusto Guerra and colleagues (21).

The SIA/SUS encompasses data on outpatient procedures and the provision of high-cost medications, processing all outpatient care production or high-cost medication dispensation. Meanwhile, the SIH/SUS processes all production related to hospital care, including discharges, transfers, medications, and deaths. The SIM data include the date and cause of death and secondary contributing causes coded by ICD-10 (21).

Inclusion criteria were individuals diagnosed according to the 10th revision of the International Statistical Classification of Diseases and Health-Related Problems (ICD-10) as having paranoid schizophrenia (F20.0), hebephrenic schizophrenia (F20.1), catatonic schizophrenia (F20.2), undifferentiated schizophrenia (F20.3), post-schizophrenic depression (F20.4), residual schizophrenia (F20.5), simple schizophrenia (F20.6), other schizophrenia (F20.8) or non-specific schizophrenia (F20. 9); as well as the date of the first recorded dispensation of an atypical antipsychotic in SIA and SIH registration between January 1, 2000 and December 31, 2014; and death recorded in SIM up to December 31, 2015.

Patients excluded from the cohort were those 17 years old or younger and 101 years or older, who used combinations of SUS-dispensed atypical antipsychotics, showed potential matching errors (duplicated records, with anomalous or incomplete drug dispensing numbers), event/time of less than 3 months in the cohort, three or fewer SIA outpatient visits, and treatment time less than or equal to 3 months (Flow diagram 1). The SUS provides a 3-month supply of atypical antipsychotics, after which time a new prescription must be requested from the attending physician. As such, a minimum of 3 months of SUS-dispensed antipsychotic use was established for participation in the cohort.

Time until death in months was considered the dependent variable. Regarding the outcome “death within 16 years”, the groups were categorized as “survivors” and “deaths”. The independent variables were sex; age group (18-40 years, 41-59 years and ≥ 60 years); race/skin color (yellow, white indigenous, brown, black and not declared); region of residence in Brazil (North, South, Southeast, Northeast, and Center-West); atypical antipsychotics (risperidone, olanzapine, quetiapine, clozapine or ziprasidone) and hospitalization for cardiovascular disease (yes, no), pneumonia (yes, no), lung cancer (yes, no), and any neoplasia (yes, no).

2.2 Statistical analysis

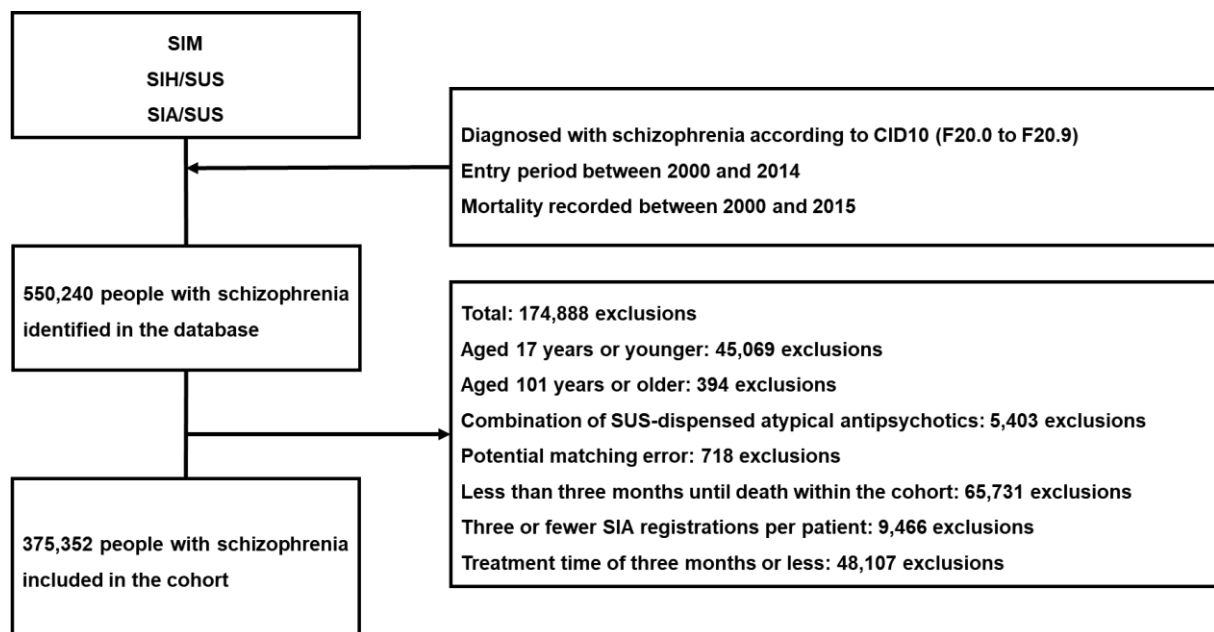
The qualitative variables were described by absolute and relative frequencies and quantitative variables by measures of central tendency (mean and median) and variability (standard deviation-SD and interquartile range-IQR).

The association between each independent qualitative variable and the outcome “death within 16 years (yes or no)” was assessed using Pearson’s chi-squared test. The independent

quantitative variables with normal distribution were compared between outcome groups via the Student's t-test and those with non-normal distribution by the Wilcoxon rank or Kruskal-Wallis rank tests. Normality was analyzed using the Shapiro-Wilk test.

The Kaplan-Meier method was applied to estimate the cumulative probability of survival and the survival curves were compared by the log-rank test. The hazard ratio (HR) for the time until death and its 95% confidence interval (95%CI) were calculated by fusing the Cox proportional hazards model in both univariate and multivariate analysis. The variables with $p < 0.20$ and clinical importance in the univariate model were included in the multivariate model. The final model contained variables with $p < 0.05$. The goodness-of-fit of the multivariate model was analyzed based on Schoenfeld's residuals. Data management and statistical analyses were performed using R software version 4.2.2. (R Foundation for Statistical Computing).

Flow diagram 1 – Selection of patients with schizophrenia who use atypical antipsychotics in a cohort.



Abbreviations: SUS – National Health System; SIM – Mortality Information System; SIH/SUS – Hospital Information System; SIA/SUS – Outpatient Information System

3 Results

3.1 Sociodemographic and clinical characteristics

Participants were 375,352 adults with schizophrenia, 334,955 (89.2%) of whom survived for the duration of the cohort, between 2000 and 2015. The mean and median overall survival time until death was 52.0 (SD=39.2) and 44.0 (IQR: 21.0-73.0) months, respectively.

The majority of the cohort was women (51.2%). The predominant age group was 18 to 40 years (46.1%), with a mean of 46 (SD=19) and median of 43 (IQR: 31-58) years. The predominant race/color was white (15.7%), but in 74.7% of cases, this information was not provided. The most prevalent region of residence was the Southeast (65.0%) and the most widely dispensed

drug was risperidone (34.5%), followed by olanzapine (31.1%), quetiapine (22.6%), ziprasidone (6.3%) and clozapine (4.5%). During follow-up, the highest rate of hospitalization was for cardiovascular disease (3.4%), followed by pneumonia (3.1%), any neoplasia (0.7%), and lung cancer (0.1%) (Table 1).

3.2 Survival analysis

Across the 16-year cohort, 40,397 deaths (10.8%) occurred. Of those who died, most were older individuals (67.9%), women (53.7%), white (15.6%), and resided in the Southeast (75.7%). Of these patients, 39.7% used risperidone, followed by quetiapine (29.4%), olanzapine (24.7%), ziprasidone (3.5%), and clozapine (2.7%). With respect to the clinical variables, 14.7% had been hospitalized for pneumonia, 11.3% for cardiovascular disease, 1.5% for any neoplasia, and 0.5% for lung cancer (Table 1).

At the end of the cohort, after 150 months (12.5 years), the overall survival rate of individuals with schizophrenia was 76.0% (75.0%-76.0%CI). Women, older individuals, and those who lived in the Southeast had a significantly lower probability of survival, with almost half the older adults dying within 6.2 years (75 months). History of hospitalization for pneumonia was the main survival-shortening variable since almost half these patients had died within around 5.3 years (64 months) of the cohort, whereas hospitalization for cardiovascular disease, lung cancer, and any neoplasia were responsible for 50% of deaths in 9.5 years (114 months), 8.0 years (96 months) and 12.2 years (146 months), respectively (Graph 1).

In relation to atypical antipsychotics, patients with the longest mean/median time until death (in months) who used clozapine (68.8/55.0), followed by olanzapine (58.5/51.0), ziprasidone (55.9/52.0), risperidone, (53.3/44.0) and quetiapine (36.5/30.0) (Table 2).

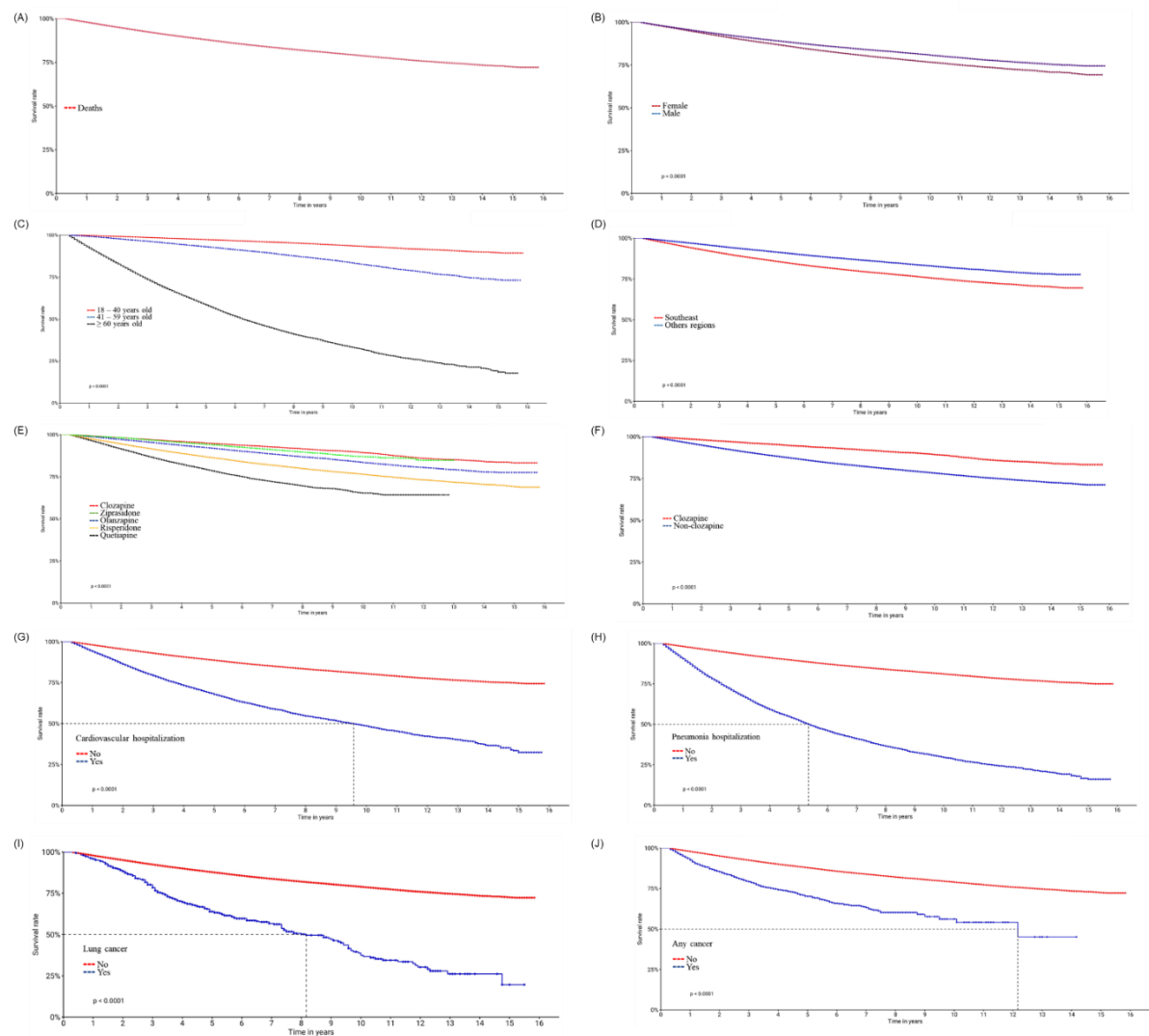
Survival rates among those who used clozapine and ziprasidone were 85.0 (95%CI 84.0-86.0) and 85.0% (95%CI 83.0-86.0), respectively, higher than olanzapine at 80.0% (95%CI 79.0-80.0), risperidone at 72.2% (95%CI 72.0-73.0) and quetiapine at 64.0% (95%CI 63.0-66.0) across 150 months (Table 2). The survival rate for clozapine was significantly higher when compared to the remaining antipsychotics in a single group (Graph 1F).

Table 1 – Sociodemographic and clinical characteristics of patients with schizophrenia using atypical antipsychotics provided by SUS/Brazil.

Characteristics		Overall n (%) 375 352 (100)	Survivors (%) 334 955 (89.2)	Death n (%) 40 397 (10.8)	p value
Sex	Female	192 264 (51.2)	170 562 (50.9)	21 702 (53.7)	<0.001
	Male	183 088 (48.8)	164 393 (49.1)	18 695 (46.3)	
Age group	18 - 40 years	172 987 (46.1)	167 945 (50.1)	5042 (12.5)	<0.001
	41 - 59 years	119 081 (31.7)	111 154 (33.2)	7927 (19.6)	
	Over 60 years	83 284 (22.2)	55 856 (16.7)	27 428 (67.9)	
Race/color	White	58 836 (15.7)	52 545 (15.69)	6291 (15.6)	<0.001
	Brown	19 952 (5.3)	18 410 (5.50)	1 542 (3.8)	
	Yellow	11 717 (3.1)	11 368 (3.39)	349 (0.9)	
	Black	4356 (1.2)	4001 (1.2)	355 (0.9)	
	Indigenous	47 (0.0)	46 (0.0)	1 (0.0)	
	ND	280 444 (74.7)	248 585 (74.2)	31 859 (78.9)	
Region of residence	Southeast	243 847 (65.0)	213 262 (63.7)	30 585 (75.7)	<0.001
	Northeast	61 258 (16.3)	56 807 (17.0)	4 451 (11.0)	
	South	37 495 (10.0)	34 558 (10.3)	2 937 (7.3)	
	Center-West	25 420 (6.7)	23 388 (7.0)	2032 (5.0)	
	North	7332 (2.0)	6940 (2.0)	392 (1.0)	
Atypical antipsychotics	Risperidone	129 436 (34.5)	113 377 (33.9)	16 059 (39.7)	<0.001
	Olanzapine	120 678 (32.1)	110 680 (33.0)	9 998 (24.7)	
	Quetiapine	84 751 (22.6)	72 889 (21.8)	11 862 (29.4)	
	Ziprasidone	23 673 (6.3)	22 276 (6.6)	1397 (3.5)	
	Clozapine	16 814 (4.5)	15 733 (4.7)	1081 (2.7)	
Hospitalization	Cardiovascular disease	12 690 (3.4)	8125 (2.4)	4565 (11.3)	<0.001
	Pneumonia	11 472 (3.1)	5553 (1.7)	5919 (14.7)	<0.001
	Lung cancer	455 (0.1)	248 (0.1)	207 (0.5)	<0.001
	Any neoplasia	2981 (0.8)	2367 (0.7)	614 (1.5)	<0.001

Abbreviations: ND, not declared; SUS, National Health System.

Graph 1 – Kaplan-Meier curves for survival in patients with schizophrenia who use atypical antipsychotics provided by SUS/Brazil.



(A) Overall survival of participants included in the cohort between 2000 and 2015; (B) Sex; (C) Age; (D) Region of residence; (E) Atypical antipsychotics; (F) Clozapine and non-clozapine antipsychotics; (G) Hospitalization for cardiovascular disease (H), pneumonia (I), any neoplasia (J) and lung cancer. Survival rates were estimated using the Kaplan-Meier method and compared via the log-rank test.

3.3 Univariate analysis

Univariate analysis in the Cox model indicated greater risk of death for women, older individuals, and those who live in the Southeast. Risk of death was almost six times higher for records of hospitalization for pneumonia (HR=5.68; 95%CI 5.52-5.84) during the cohort, surpassing hospitalization for cardiovascular disease (HR=3.26; 95%CI 3.16-3.36), lung cancer (HR=3.55; 95%CI 3.10-4.07) and any neoplasia (HR=2.89; 95%CI 2.67-3.13) (Table 2).

Table 2 – Estimated time until death and Kaplan Meier survival rate up to 150 months in patients with schizophrenia according to the atypical antipsychotic used - SUS/Brazil.

Atypical antipsychotic (n)	Average time until death (SD) (months)	Median time until death (Q1; Q3) (months)	Survival rate Kaplan Meier % (95%CI)
Clozapine (n=16,814)	68.8 (49.1)	55.0 (31.0; 98.0)	85 (84.0-86.0)
Olanzapine (n=120,678)	58.5 (42.0)	51.0 (24.0; 84.0)	80 (79.0- 80.0)
Ziprasidone (n= 23,673)	55.9 (34.6)	52.0 (28.0; 80.0)	85 (83.0-86.0)
Risperidone (n=129,436)	53.3 (40.2)	44.0 (22.0; 74.0)	72 (72.0-73.0)
Quetiapine (n= 84,751)	36.5 (25.3)	30.0 (15.0; 53.0)	64.0 (63.0-66.0)
Overall (n=375,352)	52.0 (39.2)	44.0 (21.0; 73.0)	76.0 (75.0-76.0)
p value	<0.001	<0.001	< 0.001

Abbreviations: SD, standard deviation; Q, quartile; 95%CI, 95% confidence interval.

Risk of death was significantly greater in patients who used olanzapine (HR=1.52; 95%CI 1.44-1.62), quetiapine (HR=4.04; 95%CI 3.81-4.29), risperidone (HR=2.59; 95%CI 2.44-2.74) and ziprasidone (HR=1.12; 95%CI 1.04-1.21) when compared to clozapine during the 16-year follow-up. Risk of death for the grouped antipsychotics other than clozapine was twice as high as that of clozapine (HR=2.30; 95%CI 2.17- 2.43) (Table 3).

3.4 Multivariate analysis

Multivariate analysis in the Cox model showed that, overall, there was a greater risk of death for men (HR=1.30; 95%CI 1.27-1.32), older adults (HR=17.05; 95%CI 16.52-17.60) and those who live in the Southeast (HR=1.20; 95%CI 1.17-1.23). A history of hospitalization for pneumonia (HR=2.17; 95%CI 2.11-2.23) was the main clinical risk factor for death along with lung cancer (HR=1.82; 95%CI 1.58-2.08), cardiovascular diseases (HR=1.44; 95%CI 1.40-1.49) and any type of neoplasia (HR=1.29; 95%CI 1.19-1.40). Additionally, patients who used non-clozapine antipsychotic had a 21% higher risk of death than those who received clozapine (HR=1.21; 95%CI 1.14-1.29) (Table 4).

However, Schoenfeld's global testing resulted in $p < 0.05$, demonstrating poor goodness-of-fit for the multivariate model due to violation of the proportional hazard assumption. Only in the Kaplan-Meier survival graphs was the proportional hazard assumption of the individual variables not violated over time (Graph 1).

4 Discussion

This study evaluated a large, open nationwide retrospective cohort of patients with schizophrenia and is an important source of evidence in investigating the factors associated with survival and long-term antipsychotic use, unprecedented in low and middle-income countries such as Brazil.

Table 3 – Univariate analysis of the social and clinical characteristics of patients with schizophrenia who use atypical antipsychotics.

Characteristic		HR	95%CI	p value
Sex	Female	1	1	
	Male	0.82	0.81- 0.84	<0.001
Age group	18 - 40 years	1	1	
	41 - 59 years	2.64	2.55- 2.73	<0.001
	≥ 60 years	18.7	18.20- 19.30	<0.001
Region of residence	Southeast	1	1	
	Center-West	0.59	0.57- 0.62	<0.001
	Northeast	0.64	0.62- 0.66	<0.001
	North	0.45	0.41- 0.50	<0.001
	South	0.58	0.56- 0.60	<0.001
Atypical antipsychotic	Clozapine	1	1	
	Olanzapine	1.51	1.41- 1.60	<0.001
	Quetiapine	4.1	3.85- 4.37	<0.001
	Risperidone	2.48	2.33- 2.64	<0.001
	Ziprasidone	1.11	1.03- 1.20	0.009
Atypical antipsychotic	Clozapine	1	1	
	Non-clozapine	2.24	2.11- 2.38	<0.001
Hospitalized for cardiovascular disease	No	1	1	
	Yes	3.26	3.16- 3.36	<0.001
Hospitalized for pneumonia	No	1	1	
	Yes	5.68	5.52- 5.84	<0.001
Hospitalized for lung cancer	No	1	1	
	Yes	3.55	3.10- 4.07	<0.001
Hospitalized for any neoplasia	No	1	1	
	Yes	2.89	2.67- 3.13	<0.001

Abbreviations: ND, Not declared; SUS, National Health System; HR, Hazard Ratio; 95%CI, 95% confidence interval.

Table 4 – Multivariate analysis of the social and clinical characteristics of patients with schizophrenia who use atypical antipsychotics.

Characteristic		HR	95%CI	p value
Sex	Female	1		
	Male	1.30	1.27-1.32	<0.001
Age group	18 - 40 years	1		
	41 - 59 years	2.63	2.54-2.72	<0.001
	≥ 60 years	17.05	16.52-17.60	<0.001
Region of residence	Other regions	1		
	Southeast	1.20	1.17-1.23	<0.001
Atypical antipsychotic	Clozapine	1		<0.001
	Non-clozapine	1.21	1.14-1.29	
Hospitalized for cardiovascular disease	No	1		
	Yes	1.44	1.40-1.49	<0.001
Hospitalized for pneumonia	No	1		
	Yes	2.17	2.11-2.23	<0.001
Hospitalized for lung cancer	No	1		
	Yes	1.82	1.58-2.08	<0.001
Hospitalized for any neoplasia	No	1		
	Yes	1.29	1.19-1.40	<0.001

Abbreviations: SUS, National Health System; HR, Hazard Ratio; 95%CI, 95% confidence interval.

Multivariate analysis indicated greater risk of death for men, older adults, and those who lived in the Southeast over the 16-year follow-up. Most of the participants and data for this study originate from the Southeast region of Brazil. The states of Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, and São Paulo constitute the Southeast region. As the economic center of the country, the Brazilian Southeast has the highest per capita income and population density. It is also where the largest cities, including São Paulo and Rio de Janeiro, are located, offering the finest urban infrastructure. This also induces internal migration within the country. Moreover, this regional disparity leads to inequity in access to health services, evidenced by the greater difficulty in accessing healthcare for individuals from the North and Northeast regions compared to those from the Southeast region. Therefore, the Southeast region possesses the largest health data banks in the country (22,23).

The main clinical risk factor for death was hospitalization for pneumonia, which surpassed hospitalization for cardiovascular diseases. Previous research demonstrated that pneumonia is responsible for around half of all deaths in psychiatric hospitals, with a higher incidence among patients with schizophrenia than in the general population. In studies conducted in Taiwan and England, patients with schizophrenia were around twice as likely to die from pneumonia (24,25). Atypical antipsychotics, particularly clozapine, are associated with an increased risk of pneumonia in people with schizophrenia, due to bronchoaspiration resulting from sialorrhea, a common adverse event (26–28).

Hospitalization for lung cancer was the second clinical variable linked to greater risk of death in people with schizophrenia, surpassing any neoplasia. Previous investigations reported increased risk of cancer in people with schizophrenia in comparison to the general population (29). In a systematic review of epidemiological studies, patients with schizophrenia diagnosed with cancer had a 40% higher risk of mortality, with the main cancers being breast, colon and lung (30,31).

Hospitalization for cardiovascular disease was a significant risk factor in reducing survival. Studies also found an association between cardiovascular diseases and greater risk of death in patients with schizophrenia. In a review by Nielsen et al. (2021), a quarter of individuals with schizophrenia had a shorter life expectancy due to cardiovascular diseases (32). In Sweden, a study of 46,911 people with schizophrenia treated in hospital between 1987 and 2010 observed a two to three-fold higher risk of mortality for cardiovascular and cerebrovascular diseases when compared with the general population (33).

Although antipsychotics have been linked to cardiovascular risk factors, a meta-analysis of 135 studies identified a lower risk of mortality for the use of antipsychotics when compared to not taking these drugs in individuals with schizophrenia, particularly for clozapine and extended-release atypical antipsychotics (14).

Dispensing clozapine to people with schizophrenia was a protective factor for survival when compared with non-clozapine atypical antipsychotics in this 16-year cohort. Other studies have reported similar findings. Cho et al. (2019) conducted a 7-year cohort of 2,837 individuals with TRS and found that clozapine had a protective effect on all-cause mortality. After controlling for possible confounding factors, clozapine reduced the risk of all-cause mortality by 39% (34). Despite the risk of adverse cardiovascular effects attributed to clozapine, in a systematic review of 24 studies, mortality rates were 34% lower in patients under continuous clozapine treatment when compared with those who used other antipsychotics (35).

Although clozapine is clinically indicated for approximately 30% of patients with TRS, prescription rates were lower than expected for high-income countries and the use of nontherapeutic doses (36,37). In our study, clozapine was only prescribed to 4.5% of participants, whereas Massuda et. al. found that the clozapine prescription rate in Brazil increased from 7.2 to 10.9% between 2010 and 2020 (38). The causes of low clozapine indication include lack of training among attending physicians, fear of side effects such as agranulocytosis, and strict hematological monitoring (39).

However, there are concerns that long-term clozapine use may result in more adverse effects than a possible protective effect on survival. As such, a study of 62,250 patients with schizophrenia assessed the association between severe clinical morbidities and prolonged use of antipsychotics based on hospitalization data over a 20-year follow-up. The use of clozapine was associated with a lower risk of all-cause mortality, including cardiovascular disease and suicide (17). The results of the Schizophrenia Economics and Effectiveness Assessment (SCHEEA) indicated that Brazilian SUS patients with schizophrenia treated with clozapine obtained a higher average quality of life score, followed by olanzapine, risperidone, ziprasidone, and quetiapine (13).

Since clozapine is reserved for TRS, interpretation of the protective effect of clozapine presents an important bias because more severe patients are subject to greater clinical monitoring when using this antipsychotic. In order to understand the effect of intensive clinical monitoring on clozapine and mortality, 14,754 individuals with schizophrenia, schizoaffective, and bipolar disorders were monitored. The data obtained suggested that the protective effect of clozapine was maintained with no link to more careful clinical care, even after removing other potential confounders (40). The protective effect on survival in patients with schizophrenia is lost when clozapine is suspended and the risk of mortality is 2.50 times greater once it is discontinued (RR=2.50; 95%CI:1.50–4.17) (16).

As previously discussed, our findings align with those of studies conducted in other countries. Pneumonia hospitalization emerged as the primary risk factor for mortality in our investigation, corroborating results from studies in Taiwan and England. In Sweden, individuals with schizophrenia exhibit a two- to threefold increased risk of mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases compared to the general population, while our study found a 1.4-fold increased risk. Consistent with our discovery of clozapine's protective role in individuals with schizophrenia, Cho et al.'s study (2014) conducted in South London also demonstrated a reduced mortality risk associated with clozapine use. Regarding Brazilian scientific literature, we identified no other studies with the same objective of evaluating clozapine's effectiveness. Therefore, this is the first published Brazilian study that assesses the impact of atypical antipsychotics within the public healthcare system. While Brazil is the fifth highest country, the effectiveness result can reflect the reality of different countries worldwide.

Our study has several limitations. Since it is a retrospective cohort, the veracity of the data collected depends on correctly recording and inputting the information into the database. Approximately a third of Brazilians can obtain at least one of their prescribed medications through the public system (19). Limited access to medications in Brazil includes the unavailability of medications in health services, poor adherence, lack of education and resources, restricted knowledge about the disease, and social disparities (29.7% higher use among whites) (41,42). The protective effect of clozapine on survival in this population should be assessed with caution since the drug is indicated for TRS. Additionally, this group of individuals receives more care when using clozapine due to the peculiarities of management and hematological control.

Furthermore, Schoenfeld global testing demonstrated poor goodness-of-fit for the multivariate model. However, it is important to note that violation of the proportional hazard assumption does not necessarily invalidate the analysis, but requires a more careful approach and correct result interpretation. The regression model produced a relative risk rate that does not quantify absolute effects or associations. Moreover, the combined effect of two or more independent variables on the risk of failure may not be simply the sum of their individual effects, but rather a complex interaction that varies over time.

Despite these limitations, the results obtained are sufficiently robust to add valuable information to understanding survival in people with schizophrenia in Brazil. The database consisted of 375,352 patients who represent the Brazilian population using atypical antipsychotics treated by the SUS. This large sample ensures greater reliability of the results in terms of the power of the hypothesis tests, which can minimize the potential bias errors caused by a small or rigorously selected sample. Finally, to the best of our knowledge, this is the first published Brazilian study to assess the survival of people with schizophrenia and the comparative impact of atypical antipsychotics.

5 Conclusion

In this Brazilian cohort, men with schizophrenia, over the age of 60 years, residing in the Southeast and with a history of hospitalization for pneumonia, cardiovascular disease, neoplasias, and lung cancer were at greater risk of death over a 16-year follow-up. The use of clozapine had a protective effect on death when compared to non-clozapine atypical antipsychotics in this real-world cohort. The results on the effectiveness of antipsychotics are crucial for guiding public policies and health actions that aim to update clinical guidelines and protocols for treating psychotic disorders like schizophrenia.

6 Ethical aspects

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais (CAAE 16334413.9.0000.5149) and all patient data remained confidential.

7 Data availability statement

The datasets used in this article are not publicly available due to security requirements. They are stored on a secure web server at the Federal University of Minas Gerais, which meets strict standards for handling confidential research data. Please contact Prof. Augusto Afonso Guerra Jr. at augustoguerramg@gmail.com to access the datasets.

8 Author contributions

JV: Writing – original draft, Writing – review & editing. ER: Supervision, Writing – original draft, Writing – review & editing. AG: Supervision, Writing – original draft, Writing – review & editing. HN: Supervision, Writing – original draft, Writing – review & editing. CR: Supervision, Writing – original draft, Writing – review & editing.

9 Funding

This work was supported by the Brazilian National Health System's Collaborating Center for Technology Assessment and Excellence in Health (CCATES), located at the Federal University of Minas Gerais (UFMG).

10 Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

11 References

1. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia - An Overview. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(2):201–10.
2. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*. 2005;2(5):0413–33.
3. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global epidemiology and burden of schizophrenia: Findings from the global burden of disease study 2016. *Schizophr Bull*. 2018;44(6):1195–203.
4. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):1789–858.
5. Andrade L, Walters EE, Gentil V, Laurenti R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of São Paulo, Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2002;37(7):316–25.

6. Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders [Internet]. Vol. 50, Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. 2016. 410–472 p. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0004867416641195>
7. NICE - National Institute of Health and Clinical Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults. The NICE guidelines on treatment and management [Internet]. 2014;(February):74–80. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg178/evidence/full-guideline-490503565>
8. Portela R, Wainberg ML, Castel S, de Oliveira HN, Ruas CM. Risk factors associated with readmissions of patients with severe mental disorders under treatment with antipsychotics. BMC Psychiatry [Internet]. 2022;22(1):1–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12888-022-03794-6>
9. De Araújo AA, De Araújo Dantas D, Do Nascimento GG, Ribeiro SB, Chaves KM, De Lima Silva V, et al. Quality of life in patients with schizophrenia: The impact of socio-economic factors and adverse effects of atypical antipsychotics drugs. Psychiatric Quarterly. 2014;85(3):357–67.
10. Samara MT, Dold M, Gianatsi M, Nikolakopoulou A, Helfer B, Salanti G, et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: A network meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2016;73(3):199–210.
11. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v . first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis . British Journal of Psychiatry. 2016;209(5):385–92.
12. Wahlbeck K, Cheine M V, Essali A. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. Em: Wahlbeck K, organizador. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1999. Disponível em: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000059>
13. de Almeida JL, Zuppo I de F, Castel S, Reis EA, de Oliveira HN, Ruas CM. Health-related quality of life in patients treated with atypical antipsychotics. Brazilian Journal of Psychiatry. 2020;42(6):599–607.
14. Correll CU, Solmi M, Croatto G, Schneider LK, Rohani-Montez SC, Fairley L, et al. Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. World Psychiatry. 2022;21(2):248–71.
15. Meltzer HY. Clozapine Treatment for Suicidality in Schizophrenia International Suicide Prevention Trial (InterSePT). Arch Gen Psychiatry [Internet]. 1o de janeiro de 2003;60(1):82. Disponível em: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.60.1.82>
16. Wimberley T, MacCabe JH, Laursen TM, Sørensen HJ, Astrup A, Horsdal HT, et al. Mortality and Self-Harm in Association With Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenia. Am J Psychiatry [Internet]. 2017;174:10(October):990–8. Disponível em: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2017.16091097>

17. Taipale H, Tanskanen A, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tiihonen J. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). *World Psychiatry*. 2020;19(1):61–8.
18. Tiihonen J, Lönqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. Articles 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *www.thelancet.com* [Internet]. 2009;374. Disponível em: <http://www.thelancet.com>
19. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 04/09/2020. 2020 [citado 2 de março de 2024]. Pesquisa Nacional de Saúde 2019. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/28793-pns-2019-sete-em-cada-dez-pessoas-que-procuram-o-mesmo-servico-de-saude-vao-a-rede-publica>
20. Brasil. Ministério da Saúde. 2014. 2013 [citado 22 de março de 2022]. Portaria no364, de 9 de abril de 2013. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esquizofrenia. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt-esquizofrenia-livro-2013-1.pdf>
21. Guerra Jr. AA, Pereira RG, Gurgel EI, Cherchiglia M, Dias LV, Ávila J, et al. Building the National Database of Health Centred on the Individual: Administrative and Epidemiological Record Linkage - Brazil, 2000-2015. *Int J Popul Data Sci* [Internet]. 14 de novembro de 2018;3(1). Disponível em: <https://ijpds.org/article/view/446>
22. Dantas MNP, Souza DLB de, Souza AMG de, Aiquoc KM, Souza TA de, Barbosa IR. Fatores associados ao acesso precário aos serviços de saúde no Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia* [Internet]. 1o de janeiro de 2021;24:1–13. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2021000100401&tlng=pt
23. De Oliveira RAD, Duarte CMR, Pavão ALB, Viacava F. Barriers in access to services in five health regions of Brazil: Perceptions of policymakers and professionals in the Brazilian Unified National Health System. *Cad Saude Publica*. 2019;35(11).
24. Chou FHC, Tsai KY, Chou YM. The incidence and all-cause mortality of pneumonia in patients with schizophrenia: A nine-year follow-up study. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2013;47(4):460–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.12.007>
25. Haga T, Ito K, Sakashita K, Iguchi M, Ono M, Tatsumi K. Risk factors for pneumonia in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2018;38(4):204–9.
26. De Leon J, Sanz EJ, De Las Cuevas C. Data from the World Health Organization's Pharmacovigilance Database Supports the Prominent Role of Pneumonia in Mortality Associated with Clozapine Adverse Drug Reactions. *Schizophr Bull*. 2020;46(1):1–3.
27. De Leon J, Ruan CJ, Verdoux H, Wang C. Clozapine is strongly associated with the risk of pneumonia and inflammation. *Gen Psychiatr*. 2020;33(2).

28. Kuo CJ, Yang SY, Liao YT, Chen WJ, Lee WC, Shau WY, et al. Second-generation antipsychotic medications and risk of pneumonia in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2013;39(3):648–57.
29. Bitter I, Czobor P, Borsi A, Fehér L, Nagy BZ, Bacskai M, et al. Mortality and the relationship of somatic comorbidities to mortality in schizophrenia. A nationwide matched-cohort study. *European Psychiatry.* 2017;45:97–103.
30. Bushe CJ, Hodgson R. Schizophrenia and Cancer: In 2010 Do We Understand the Connection? *Canadian Journal of Psychiatry.* 2010;55(12):761–7.
31. Zhuo C, Tao R, Jiang R, Lin X, Shao M. Cancer mortality in patients with schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry.* 2017;211(1):7–13.
32. Nielsen RE, Banner J, Jensen SE. Cardiovascular disease in patients with severe mental illness. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(2):136–45.
33. Westman J, Eriksson S V., Gissler M, Hällgren J, Prieto ML, Bobo W V., et al. Increased cardiovascular mortality in people with schizophrenia: A 24-year national register study. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2018;27(5):519–27.
34. Cho J, Hayes RD, Jewell A, Kadra G, Shetty H, MacCabe JH, et al. Clozapine and all-cause mortality in treatment-resistant schizophrenia: a historical cohort study. *Acta Psychiatr Scand.* 1o de março de 2019;139(3):237–47.
35. Vermeulen JM, Van Rooijen G, Van De Kerkhof MPJ, Sutherland AL, Correll CU, De Haan L. Clozapine and Long-Term Mortality Risk in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis of Studies Lasting 1.1-12.5 Years. Vol. 45, *Schizophrenia Bulletin.* Oxford University Press; 2019. p. 315–29.
36. Bachmann CJ, Aagaard L, Bernardo M, Brandt L, Cartabia M, Clavenna A, et al. International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatr Scand.* 2017;136(1):37–51.
37. Russo M, Ignjatovic-Ristic D, Cohen D, Arenliu A, Bajraktarov S, Dzubur Kulenovic A, et al. Clozapine prescription rates in Southeast Europe: A cross-sectional study. *Front Psychiatry.* 2023;14(April):1–9.
38. Massuda R, Gama CS, Belmonte-De-abreu P, Elkis H, de Lucena DF, Bressan R, et al. Clozapine prescription trends in Brazil in the last decade. *Brazilian Journal of Psychiatry.* 2022;44(6):635–8.
39. Farooq S, Choudry A, Cohen D, Naeem F, Ayub M. Barriers to using clozapine in treatment-resistant schizophrenia: systematic review. *BJPsych Bull.* 2019;43(1):8–16.
40. Hayes RD, Downs J, Chang C kuo, Jackson RG, Shetty H, Hotopf M, et al. The Effect of Clozapine on Premature Mortality: An Assessment of Clinical Monitoring and Other Potential Confounders. *Schizophr Bull.* 2015;41(3):644–55.

41. Bertoldi AD, Barros AJD, Hallal PC, Lima RC. Utilização de medicamentos em adultos: prevalência e determinantes individuais. Rev Saude Publica [Internet]. abril de 2004 [citado 29 de maio de 2024];38(2):228–38. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102004000200012&lng=pt&tlng=pt
42. Drummond ED, Simões TC, De Andrade FB. Access to prescribed medicine in the Brazilian adult population. Revista Brasileira de Epidemiologia. 2018;21.

5.2 Artigo 2

O artigo 2 avalia a sobrevida de pacientes idosos com esquizofrenia em uso de clozapina comparados com os tratados com risperidona, olanzapina, quetiapina e ziprasidona utilizando dados do mundo real em um seguimento de 16 anos no SUS.

O artigo, intitulado: Efetividade da Clozapina comparada aos Antipsicóticos Atípicos Não-Clozapina em Idosos com Esquizofrenia no Brasil em um seguimento de 16 anos (*Effectiveness of Clozapine compared to Non-Clozapine Antipsychotics in Older Adults with Schizophrenia in Brazil in 16-year follow-up*), foi submetido ao periódico American Journal of Geriatric Psychiatry no dia 28 de agosto de 2024, registro da submissão: number: AMGP-24-470, está em fase de revisão por pares (Anexo B – Comprovante de submissão).

Effectiveness of Clozapine compared to Non-Clozapine Antipsychotics in Older Adults with Schizophrenia in Brazil in a 16-year follow-up

1Júlio César Menezes Vieira*, M.Sc., 2Edna Afonso Reis, Ph.D., 3Wallace Mateus Prata, Ph.D., 4Helian Nunes de Oliveira, Ph.D., 5, 6Cristina Mariano Ruas, Ph.D., 5, 6Augusto Afonso Guerra Jr., Ph.D.

1. Graduate Program in Medications and Pharmaceutical Care – PPGMAF, School of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.
2. Department of Statistics, Institute of Exact Sciences, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.
3. Department of Research and Development of the Ezequiel Dias Foundation (FUNED), Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.
4. Department of Social and Preventive Medicine, School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.
5. Brazilian National Health System (SUS)'s Collaborating Centre Technology Assessment and Excellence in Health (CCATES), School of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.
6. Department of Social Pharmacy, School of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.

* Correspondence:

Júlio César Menezes Vieira - Faculty of Pharmacy at the Federal University of Minas Gerais (UFMG) - Antônio Carlos Avenue, 6627 – UFMG Campus – Pampulha. CEP. 31270-901 – Belo Horizonte – MG, Brazil
jcmvieira@yahoo.com

ABSTRACT

Objective: To assess the survival of older patients with schizophrenia using clozapine, compared with other atypical antipsychotics (AAPs) provided by the Brazilian National Health System, in a 16-year follow-up. **Design, Setting, Participants:** This is an open retrospective cohort study based on administrative data records, with 83,284 patients aged 60 years and older, diagnosed with schizophrenia and to whom AAPs were dispensed between 2000 and 2014. **Measurements:** The Kaplan-Meier method was used to estimate the cumulative probability of survival and the Cox proportional hazards model was adjusted to assess the risk factors via the hazard ratio (HR). **Result:** Overall survival was 18.0% after a 16-year follow-up, with half the patients dying within 6.2 years. Risk factors for death were being male, residing in Southeastern Brazil, having a history of hospitalization for pneumonia, and using quetiapine. Prescribing clozapine to older adults with schizophrenia was associated with a lower risk of death when compared to non-clozapine AAPs. **Conclusion:** This study is one of the few published in the current literature that evaluates survival in older individuals with schizophrenia who use atypical antipsychotics. Clozapine had a protective effect on death when compared to other non-clozapine AAPs.

Keywords: Atypical antipsychotics. Clozapine. Older adults. Schizophrenia. Survival.

INTRODUCTION

It is estimated that by 2030, one in every six people in the world will be over 60 years old, with a projected increase from 1 billion older people in 2020 to 2.1 billion in 2050, 426 million of whom will be more than 80 years old ¹. Brazil has the largest number of older adults in its history. The percentage of people aged 60 years or older reached 15.6% of the population in 2022, a 56.0% increase in relation to 2010 ².

Around 14% of individuals over 60 years live with a mental disorder worldwide, representing 10.6% of the total years lived with disability (YLDs) ³. Psychotic symptoms frequently occur in old age and can form part of several diseases other than schizophrenia, such as dementias, delirium, delusional disorder, depression and organic psychosis, which contributes to antipsychotics being increasingly prescribed for this population ^{4,5}.

Clozapine is indicated as a first-line treatment for treatment-resistant schizophrenia, due to its superiority in mitigating positive symptoms of psychosis in the short, medium and long term when compared to other antipsychotics, with small and medium effect sizes in clinical trials ⁶⁻⁸.

Although prescribing clozapine to the geriatric population poses considerable challenges due to adverse events and the high anticholinergic load, to which these individuals are more vulnerable, the medication appears to be promising for this population. Common side effects, such as metabolic syndrome, constipation, sedation, and postural hypotension, may increase the risk of cardiovascular complications, delirium, cognitive decline and falls ^{9,10}. However, literature data on the efficacy and effectiveness of clozapine in older adults are limited. The studies found analyzed small samples, were predominantly open cohorts, reviews of medical charts, and case reports, with few prospective studies ^{9,10}.

Medicines are provided by to the population free of charge by the Brazilian National Health System (SUS in Portuguese). Atypical antipsychotics (chlorpromazine, haloperidol and haloperidol decanoate) are provided in primary care via public municipal pharmacies. However, atypical antipsychotics (AAPs) (risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone and clozapine) are dispensed by Specialized Care, which stipulates that patients must comply with Clinical Protocols and Therapeutic Guidelines (PCDT) ¹¹. According to these PCDT requirements, AAPs are authorized to be dispensed in cases of schizophrenia diagnosis based on the 10th revision of the International Statistical Classification of Diseases and Health-Related Problems (ICD-10). Access to clozapine is limited to those with refractory schizophrenia, who fail to respond to therapeutic doses of two different antipsychotics within 4 to 6 weeks and show no more than a 30% improvement in the total Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) score ¹¹.

Currently, older individuals are either not considered eligible for clinical trials or, when included, there are no analyses designed exclusively for their peculiarities, resulting in the extrapolation of results based on younger adult populations. Additionally, selecting older patients for clinical trials and withdrawing them while conducting research is challenging, justifying the lack of clinical studies ¹². As such, this study aimed to analyze the survival of older patients with schizophrenia using clozapine compared to non-clozapine AAPs provided by the SUS and assess associated social and clinical factors, based on real-world data in a retrospective cohort with a 16-year follow-up.

MATERIAL AND METHOD

Study design and database

This is an open retrospective cohort with older adults diagnosed with schizophrenia who received AAPs dispensed by the SUS between 2000 and 2014.

To conduct the study, an individualized national health database was created using deterministic-probabilistic pairing. The data sources used were the Outpatient Information System (SIA in Portuguese), Hospital Information System (SIH) and Mortality Information System (SIM). The construction and validation of the database were described by Guerra et al.¹³.

Inclusion criteria were individuals diagnosed (ICD-10) with paranoid schizophrenia (F20.0), hebephrenic schizophrenia (F20.1), catatonic schizophrenia (F20.2), undifferentiated schizophrenia (F20.3), post-schizophrenic depression (F20.4), residual schizophrenia (F20.5), simple schizophrenia (F20.6), other schizophrenia (F20.8) or non-specific schizophrenia (F20.9), whose first recorded dispensation of AAPs in the SIA and SIH registration was between January 1, 2000, and December 31, 2014, and deaths recorded in the SIM up to December 31, 2015.

Individuals excluded were those aged ≤ 59 years and ≥ 101 years old, who used combinations of AAPs, showed potential matching errors (duplicated records, with anomalous or incomplete drug dispensing numbers), an event/time of less than 3 months in the cohort, three or fewer SIA-recorded outpatient visits, and treatment time less than or equal to 3 months (Figure 1). The SUS provides a 3-month supply of medication, after which time a new prescription must be requested from the attending physician. As such, a minimum treatment time of 3 months was established for participation in the cohort. In Brazil's SUS, only the AAPs clozapine, risperidone, quetiapine, olanzapine, and ziprasidone are included in the list of dispensed medications.

The dependent variable was time until death in months. Age was categorized into 60-69, 70-79 and ≥ 80 years and used for comparison purposes in descriptive analysis. The following independent variables were analyzed: sex (male or female); race/skin color (yellow, white, indigenous, brown, black and not declared); region of residence in Brazil (North, South, Southeast, Northeast and Center-West); AAPs (risperidone, olanzapine, quetiapine, clozapine or ziprasidone); and hospitalization for cardiovascular disease (yes/no), pneumonia (yes/no), lung cancer (yes/no) or any neoplasia (yes/no).

Statistical analysis

The qualitative variables were described by absolute and relative frequencies and quantitative variables by measures of central tendency (median) and variability (interquartile range-IQR). The association between the independent qualitative variables and age group was analyzed by Pearson's chi-squared test. Independent quantitative variables with normal distribution were assessed by the Student's t-test and the remainder using the Mann-Whitney rank or Kruskal-Wallis tests. Normality was analyzed using the Shapiro-Wilk test.

The Kaplan-Meier method was used to estimate the cumulative probability of survival, and the survival curves were compared by the log-rank test. The hazard ratio (HR) for time until death and its 95% confidence interval (95%CI) were calculated via the Cox proportional hazards model in both univariate and multivariate analysis. Variables with $p < 0.20$ and clinical importance in univariate analysis were included in the multivariate model. The final model contained variables with $p < 0.05$. Schoenfeld's global test assesses the overall validity of the proportional hazards assumption across all covariates in the model. Data management and

statistical analyses were performed using R software version 4.2.2. (R Foundation for Statistical Computing).

Ethical aspects

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais (CAAE 16334413.9.0000.5149) and all patient data remained confidential.

RESULTS

Sociodemographic and clinical characteristics

The study consisted of 83,284 older adults with schizophrenia, with an average and median age of 74.1 and 74.0 years, respectively. There was a similar number of participants in the age groups chosen for comparison, but those aged 60-69 years predominated (35.5%). In all the age groups there was a greater prevalence of women (60.1 to 69.7%), white individuals (17.8 to 18.8%), and residents of the Southeast (70.3 to 80.8%). The percentage of women and residents of the Brazil Southeastern region increased with age. Although the distribution of race/skin color showed statistically significant differences between age groups, the high undeclared rate (73.6 to 76.1%) among all ages limits the reliability of this data (Table 1).

Quetiapine was the most widely dispensed medication among those aged 70-79 (40.1%) and ≥ 80 years (54.3%), while risperidone was the most used in the 60 to 69-year age group (36.5%). Clozapine was the least dispensed antipsychotic in all the age groups, particularly in those over 80 years old (0.4%) (Table 1).

As expected, hospitalization rates increased progressively with age. In the 60-69 year age group, cardiovascular diseases were the leading cause among those studied (6.3%), pneumonia being the most prevalent in the remaining groups (9.5 and 11.1%). Hospitalization for lung cancer and any neoplasia remained low across all the age groups (Table 1).

The percentage of deaths in the cohort during the follow-up period increased significantly between age groups, particularly from 60-69 (18.0%) to 70-79 year old (34.7%), albeit slightly less so from the latter group to those aged 80 years and older (48.2%) (Table 1).

Descriptive analysis

The survival rate of older patients with schizophrenia was 18.4% over a 15-year period (180 months). Half of the patients died within 6.2 years (75 months) of follow-up. The median overall survival time until death was 31 months (IQR: 15-54) (Table 2).

The shortest median time until death in months was observed in older patients who used quetiapine (26.0), followed by risperidone (33.0), olanzapine (38.0), clozapine (38.0) and ziprasidone (44.0). However, clozapine obtained the highest median (38.0) time until death when compared to the non-clozapine antipsychotics in a single group (31.0) (Tables 2 and 3).

After 8.3 years (100 months) of the cohort, survival rates among older individuals who used clozapine and ziprasidone were 55.6 (95%CI 51.0-60.5) and 56.2% (95%CI 52.4-60.3), respectively, higher than those recorded for olanzapine (49.5%, 95%CI 48.3-50.7), risperidone (36.1%, 95%CI 35.1-37.1) and quetiapine (33.8%, 95%CI 32.3-35.4) (Figure 1B and Table 2). The survival rate for the non-clozapine antipsychotics (39.4%, 95%CI 38.8-40.1) was significantly lower than that recorded for clozapine (55.6%, 95%CI 51.0-60.5) (Figure 2C and Table 3).

In the cohort, 50% of older patients who used clozapine survived for 9.75 years (117 months), whereas survival times were significantly shorter for the same proportion (50%) who used olanzapine, risperidone, and quetiapine: 8.2 (98 months), 5.8 (70 months) and 5.3 years (64 months), respectively (Figure 1B).

At the end of the cohort, in a 15-year period (180 months), there were no further records of ziprasidone and quetiapine dispensation for older patients, while clozapine still obtained a higher survival rate, at 32.5% (95%CI 24.6-42.8) than that of olanzapine with 26.8% (95%CI 24.2-29.7) and risperidone with 15.2% (95%CI 12.8-17.9) (Figure 1B).

Univariate analysis of factors associated with death

Individual analysis of the independent variables indicated greater risk of death for men (HR=1.23; 95%CI 1.20-1.26) and those who live in the Southeast (HR=1.30; 95%CI 1.26-1.34). Hospitalization for pneumonia (HR=2.08; 95%CI 2.01-2.15) was related to the highest risk of death during the cohort, surpassing cardiovascular diseases (HR=1.46; 95%CI 1.41-1.52), lung cancer (HR=1.59; 95%CI 1.29-1.95) and any neoplasia (HR=1.31; 95%CI 1.19-1.43) (Table 4).

Risk of death during the 16-year follow-up was significantly greater among patients who used quetiapine (HR=1.80; 95%CI 1.61-2.01), risperidone (HR=1.69; 95%CI 1.51-1.89) and olanzapine (HR=1.12; 95%CI 1.00-1.26) when compared to clozapine. No statistically significant difference was observed between clozapine and ziprasidone ($p=0.100$). Risk of death in those who used non-clozapine antipsychotics was 54% higher to clozapine users (HR=1.54; 95%CI 1.38- 1.72) (Table 4).

Multivariate analysis

Multivariate analysis showed that risk of death was greater among men (HR=1.22; 95%CI 1.19-1.25), residents of the Southeast (HR=1.27; 95%CI 1.23-1.31), and those with a history of hospitalization for pneumonia (HR=1.96; 95%CI 1.90-2.02) or cardiovascular diseases (HR=1.23; 95%CI 1.18-1.28). Additionally, patients who used non-clozapine antipsychotics had a 44% greater risk of death than those who received clozapine (HR=1.44; 95%CI 1.29-1.61) (Table 5).

Despite the results, Schoenfeld's global test obtained a p -value <0.001 , indicating poor goodness-of-fit for the multivariate model due to violation of the proportional hazards assumption. However, individual analysis of each variable in the model demonstrated no

violation for the variables AAPs ($p=0.370$), hospitalization for cardiovascular diseases ($p=0.990$) and hospitalization for pneumonia ($p=0.240$) (Table 6). Only in the Kaplan Meier survival graphs was the proportional hazard assumption of the individual variables not violated over time (Figure 2).

DISCUSSION

The study evaluated a large, open nationwide retrospective cohort of older patients with schizophrenia and is an important source of evidence in investigating the impact of the long-term use of clozapine and other antipsychotics on risk of death in low and middle-income countries such as Brazil.

The main clinical risk factor for death was hospitalization for pneumonia, which surpassed hospitalization for cardiovascular diseases. Pneumonia is an important cause of premature death in patients with schizophrenia and comparatively higher in relation to the general population^{14,15}. Older individuals with schizophrenia exhibit a greater risk of death, with old age, use of AAPs, and large doses of antipsychotics considered risk factors for pneumonia in this population^{16,17}.

Dispensing clozapine to older individuals with schizophrenia was considered a protective factor for survival when compared to non-clozapine AAPs. This study corroborates others that report similar results in the geriatric population with schizophrenia. Katz et al. studied patients with schizophrenia with an average age of 64 years in their last three months of life. The use of clozapine was not associated with all-cause mortality¹⁸. Another retrospective cohort found that, in new users of antipsychotics aged 65 years and over, risk of death was higher in those who used quetiapine, olanzapine and clozapine when compared to risperidone. The study did not directly compare risk for clozapine with that of quetiapine. Compared to risperidone, both clozapine (HR 0.65; 95% CI 0.48–0.89) and quetiapine (HR 0.74; 95% CI 0.67–0.81) were associated with a lower risk of death. However, clozapine was associated with a lower risk than quetiapine¹⁹. Pridan et al. studied hospitalized older adults with schizophrenia with an average age of 69.4 ± 8.7 years and observed that clozapine was well tolerated, and the death rate recorded was equivalent to that of the other typical and atypical antipsychotics tested. However, readmission rates were significantly lower for clozapine in relation to non-clozapine antipsychotics²⁰.

Although clozapine is an effective antipsychotic for treating severe psychotic disorders, and a first-line therapy for treatment-resistant schizophrenia^{21–23}, but remains underused in high-income countries and in Brazil^{24–26}. In a Brazilian cohort, between 2008 and 2017, which also used the SIA/SUS database to evaluate users with schizophrenia, clozapine was the least used antipsychotic in older individuals²⁷.

In older individuals, clozapine is used with caution due to its adverse effects and tolerability. The risk of clozapine-induced neutropenia/agranulocytosis is estimated to be four times greater in this population than in younger adults¹⁰. Its use has also been associated with increased cardiovascular and metabolic risks, which are often undertreated²⁸. As such, clozapine is not the first-choice antipsychotic in older patients with psychosis, but rather is reserved for resistant psychoses or those related to Parkinson's disease. Clozapine has been indicated for different psychogeriatric conditions, particularly psychoses related to Parkinson's and Lewy body dementia, due to its efficacy and safety, particularly in regard to the risk of extrapyramidal motor symptoms^{29,30}.

To ensure safe clozapine management in older patients, comorbidities must be medically assessed before introducing the antipsychotic, in addition to monitoring side effects and conducting regular complementary tests during treatment³¹. Greater clozapine tolerability can

be achieved in older adults through lower doses and slow titration. Clozapine remained effective and well tolerated at low doses, with low readmission rates in older patients with schizophrenia^{32,33}. Another important recommendation is to avoid polypharmacy in older patients, including with antipsychotics and other psychotropic medications, a common practice that leads to greater risk of adverse events with these drugs. Clozapine had higher prescription rates in antipsychotic monotherapy and less polypharmacy when compared to people with treatment-resistant schizophrenia who did not use clozapine and those without the resistant form who received non-clozapine antipsychotics³⁴.

On the other hand, rigorous clinical monitoring of patients using clozapine, primarily due to the risk of neutropenia, raises the question of whether the protective effect observed is attributable to increased medical attention rather than an intrinsic pharmacological effect. Hayes et al., followed approximately 14,754 clozapine-using patients for 5 years, including 22.5% of the sample over 55 years old, and demonstrated that the protective effect of clozapine persisted despite adjusting for other confounding covariates. This suggests that the protective effect cannot be attributed solely to increased clinical care³⁵.

In this real-world cohort, the use of quetiapine in older patients with schizophrenia resulted in shorter median time until death, lower survival rates and greater risk of death in relation to clozapine and other antipsychotics. This finding differs from that of most published studies. Quetiapine is a commonly prescribed AAP for a variety of approved and unapproved clinical indications in older individuals because of the lower risk of extrapyramidal symptoms, cerebrovascular events and mortality^{36–38}. In a systematic review of 21 randomized clinical trials, Komossa et. al. found no significant difference in risk of death for quetiapine when compared to olanzapine, risperidone and ziprasidone in people with schizophrenia. However, a significant difference was observed for a higher risk of cardiac anomalies with quetiapine in relation to clozapine, although older adults were not included in the review (KOMOSSA et al., 2010). By contrast, in an 11-year cohort in Finland, the use of quetiapine was associated with a greater risk of mortality in patients with schizophrenia with an average age of 51 years (HR 1.41; 95%CI 1.09–1.82), whereas the risk of mortality was lower for clozapine (HR 0.74; 95%CI 0.60–0.91) when compared to perphenazine³⁹.

Another important finding in the present study was the lack of a significant statistical difference in the risk of death among older patients with schizophrenia treated with ziprasidone and clozapine. In a systematic review, Komossa et. al. compared ziprasidone with clozapine, olanzapine, quetiapine and risperidone in non-elderly people with schizophrenia and observed no statistically significant difference for risk of death. However, ziprasidone and clozapine were only compared in one study in treatment-resistant individuals⁴⁰. The use of antipsychotics and anticholinergic antiparkinsonian drugs was assessed in Norwegian patients aged between 18 and 69 years over a 3-year period. Less treatment abandonment and concomitant anticholinergic use were observed for clozapine, and ziprasidone prescription was associated with less risk of death⁴¹.

The present study has some limitations that should be considered when interpreting the results. As a retrospective cohort, the quality of the data depends on the accuracy of records and the information entered into the databases. Given that the data are administrative and represent all SUS users in Brazil, data robustness is high. Schoenfeld's global test indicated a violation of the proportional hazards assumption. However, it's important to note that this may not necessarily invalidate the analysis and the Kaplan-Meier curves support the findings. Instead, it requires a more cautious approach when interpreting the results, recognizing the importance of considering that the effects of the factor analyzed may vary according to participants' other characteristics.

Despite its limitations, the results of this study are robust enough to contribute to advancing knowledge on the effectiveness of clozapine and non-clozapine atypical antipsychotics in older people with schizophrenia in Brazil. The study analyzed real-world data on more than 83,000 older adults with schizophrenia who used atypical antipsychotics provided by the SUS, ensuring more reliable results and reducing possible biases caused by a small or rigorously selected sample. This is the first published Brazilian cohort study to evaluate survival in older individuals with schizophrenia using AAPs. Given the limited literature on this topic, particularly in Brazilian contexts, our findings contribute significantly to understanding long-term outcomes for this population. Research on the effectiveness of antipsychotics in the geriatric population are crucial to support discussions on updating clinical guidelines and protocols and guiding public policies and health initiatives on schizophrenia and other psychoses in this group.

CONCLUSION

This 16-year Brazilian retrospective cohort with 83,284 older adults with schizophrenia found that men, those who reside in the Southeast, had a history of hospitalization for pneumonia and cardiovascular diseases, and used quetiapine were at greater risk of death. There was no significant difference between clozapine and ziprasidone in relation to mortality. However, the use of clozapine had a protective effect on death when compared to other non-clozapine atypical antipsychotics.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Júlio César Menezes Vieira: Conceptualization, Methodology, Formal Analysis, Writing, Original draft, Review & Editing.

Edna Afonso Reis: Conceptualization, Methodology, Formal Analysis, Writing, Original draft, Review & Editing, Supervision.

Wallace Mateus Prata: Conceptualization, Methodology, Formal Analysis, Writing, Original draft, Supervision.

Helian Nunes de Oliveira: Conceptualization, Methodology, Formal Analysis, Writing, Original draft, Review & Editing, Supervision.

Cristina Mariano Ruas: Conceptualization, Methodology, Formal Analysis, Writing, Original draft, Resources, Review & Editing, Supervision.

Augusto Afonso Guerra Jr: Conceptualization, Methodology, Formal Analysis, Writing, Original draft, Resources, Review & Editing, Supervision.

All authors provided final approval of the version to be published.

DISCLOSURE/CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

DATA SHARING STATEMENT

This study was not presented previously.

The datasets used in this article are not publicly available due to security requirements. They are stored on a secure web server at the Federal University of Minas Gerais, which meets strict standards for handling confidential research data. Please contact Prof. Augusto Afonso Guerra Jr. at augustoguerramg@gmail.com to access the datasets.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to acknowledge the work was supported by the Brazilian National Health System (SUS)'s Collaborating Centre Technology Assessment and Excellence in Health (CCATES). We express sincere gratitude to the research participants for their generous contributions of time and effort to this study.

REFERENCES

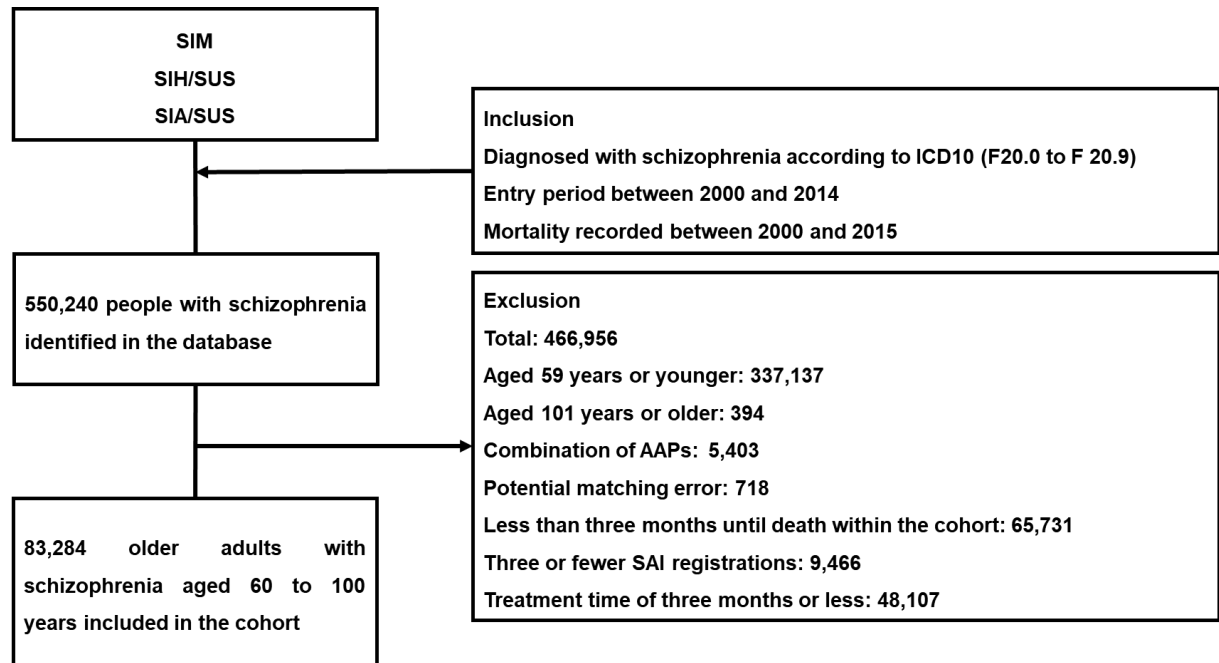
1. World Health Organization. Ageing and health. 1 october. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>. Published 2022. Accessed January 3, 2024.
2. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo: número de idosos no Brasil cresceu 57,4% em 12 anos. 27/10/2023 11h58. <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/38186-censo-2022-numero-de-pessoas-com-65-anos-ou-mais-de-idade-cresceu-57-4-em-12-anos>. Published October 27, 2023. Accessed January 3, 2024.
3. World Health Organization. Mental health of older adults. Home/Newsroom/Fact sheets/Detail/Mental health of older adults. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-of-older-adults>. Published 2022. Accessed October 19, 2023.
4. Rajji TK. Schizophrenia and Cognition in Late Life. 2017;263-275. doi:10.1007/978-981-10-2414-6_11
5. Rajji TK, Ismail Z, Mulsant BH. Age at onset and cognition in schizophrenia: Meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*. 2009;195(4):286-293. doi:10.1192/bjp.bp.108.060723
6. Samara MT, Dold M, Gianatsi M, et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: A network meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(3):199-210. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.2955
7. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v . first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis . *British Journal of Psychiatry*. 2016;209(5):385-392. doi:10.1192/bjp.bp.115.177261
8. Wagner E, Siafis S, Fernando P, et al. Efficacy and safety of clozapine in psychotic disorders- a systematic quantitative meta-review. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):487. doi:10.1038/s41398-021-01613-2
9. Grover S. Clozapine in the elderly: Concerns and challenges. *Journal of Geriatric Mental Health*. 2023;10(2):51-52. doi:10.4103/jgmh.jgmh_2_24
10. Mukku SSR, Sivakumar PT, Varghese M. Clozapine use in geriatric patients— Challenges. *Asian J Psychiatr*. 2018;33:63-67. doi:10.1016/j.ajp.2018.03.008
11. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº364, de 9 de abril de 2013. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esquizofrenia. 2014. <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt-esquizofrenia-livro-2013-1.pdf>. Published 2013. Accessed March 22, 2022.
12. Pitkala KH, Strandberg TE. Clinical trials in older people. *Age Ageing*. 2022;51(5). doi:10.1093/ageing/afab282
13. Junior AAG, Pereira RG, Gurgel EI, et al. Building the National Database of Health Centred on the Individual: Administrative and Epidemiological Record Linkage - Brazil, 2000-2015. *Int J Popul Data Sci*. 2018;3(1). doi:10.23889/ijpds.v3i1.446
14. Chou FHC, Tsai KY, Chou YM. The incidence and all-cause mortality of pneumonia in patients with schizophrenia: A nine-year follow-up study. *J Psychiatr Res*. 2013;47(4):460-466. doi:10.1016/j.jpsychires.2012.12.007
15. Olfson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS. Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(12):1172-1181. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.1737

16. Haga T, Ito K, Sakashita K, Iguchi M, Ono M, Tatsumi K. Risk factors for pneumonia in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2018;38(4):204-209. doi:10.1002/npr2.12034
17. Yang M, Li Q, Wang C, et al. Influencing Factors of Hospital-Acquired Pneumonia Infection in the Middle-Aged and Elderly Patients With Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2021;12. doi:10.3389/fpsy.2021.746791
18. Katz IR, Szymanski BR, Marder SR, et al. Comparative risks of all-cause mortality for Veterans with schizophrenia with ongoing receipt of clozapine and other antipsychotic medications. *Psychiatry Res*. 2022;313. doi:10.1016/j.psychres.2022.114590
19. Schmedt N, Kollhorst B, Enders D, et al. Comparative risk of death in older adults treated with antipsychotics: A population-based cohort study. *European Neuropsychopharmacology*. 2016;26(9):1390-1400. doi:10.1016/j.euroneuro.2016.07.006
20. Pridan S, Swartz M, Baruch Y, Tadger S, Plopski I, Barak Y. Effectiveness and safety of clozapine in elderly patients with chronic resistant schizophrenia. *Int Psychogeriatr*. 2015;27(1):131-134. doi:10.1017/S1041610214001756
21. Galletly C, Castle D, Dark F, et al. *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines for the Management of Schizophrenia and Related Disorders*. Vol 50.; 2016. doi:10.1177/0004867416641195
22. NICE - National Institute of Health and Clinical Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults. *The NICE guidelines on treatment and management*. 2014;(February):74-80. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg178/evidence/full-guideline-490503565>.
23. Roerig JL. Clozapine augmentation strategies. *Mental Health Clinician*. 2019;9(6):336-348. doi:10.9740/mhc.2019.11.336
24. Bachmann CJ, Aagaard L, Bernardo M, et al. International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;136(1):37-51. doi:10.1111/acps.12742
25. Massuda R, Gama CS, Belmonte-De-abreu P, et al. Clozapine prescription trends in Brazil in the last decade. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2022;44(6):635-638. doi:10.47626/1516-4446-2022-2572
26. Russo M, Ignjatovic-Ristic D, Cohen D, et al. Clozapine prescription rates in Southeast Europe: A cross-sectional study. *Front Psychiatry*. 2023;14(April):1-9. doi:10.3389/fpsy.2023.1123246
27. Fulone I, Silva MT, Lopes LC. Use of atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia in the Brazilian National Health System: a cohort study, 2008-2017. *Epidemiologia e Serviços de Saude*. 2023;32(1). doi:10.1590/S2237-96222023000300015
28. Lappin JM, Wijaya M, Watkins A, et al. Cardio-metabolic risk and its management in a cohort of clozapine-treated outpatients. *Schizophr Res*. 2018;199:367-373. doi:10.1016/j.schres.2018.02.035
29. Taylor C, Marsh-Davies A, Skelly R, Archibald N, Jackson S. Setting up a clozapine service for Parkinson's psychosis. *BJPsych Adv*. 2022;28(2):90-98. doi:10.1192/bja.2021.24
30. Law A, Croucher M. Prescribing trends and safety of clozapine in an older persons mental health population. *Int Psychogeriatr*. 2019. doi:10.1017/S1041610219000255
31. Gareri P, De Fazio P, Russo E, Marigliano N, De Fazio S, De Sarro G. The safety of clozapine in the elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7(5):525-538. doi:10.1517/14740338.7.5.525

32. Gareri P, Segura-García C, Manfredi VGL, et al. Use of atypical antipsychotics in the elderly: A clinical review. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1363-1373. doi:10.2147/CIA.S63942
33. Kirrane A, Majumdar B, Richman A. Clozapine use in old age psychiatry. *BJPsych Adv*. 2018;24(3):204-211. doi:10.1192/bja.2017.26
34. Ochi S, Tagata H, Hasegawa N, et al. Clozapine Treatment Is Associated With Higher Prescription Rate of Antipsychotic Monotherapy and Lower Prescription Rate of Other Concomitant Psychotropics: A Real-World Nationwide Study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2022;25(10):818-826. doi:10.1093/ijnp/pyac036
35. Hayes RD, Downs J, Chang C kuo, et al. The Effect of Clozapine on Premature Mortality : An Assessment of Clinical Monitoring and Other Potential Confounders. *Schizophr Bull*. 2015;41(3):644-655. doi:10.1093/schbul/sbu120
36. El-Saifi N, Moyle W, Jones C, Tuffaha H. Quetiapine safety in older adults: A systematic literature review. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(1):7-18. doi:10.1111/jcpt.12357
37. Gerhard T, Huybrechts K, Olfson M, et al. Comparative mortality risks of antipsychotic medications in community-dwelling older adults. *British Journal of Psychiatry*. 2014;205(1):44-51. doi:10.1192/bjp.bp.112.122499
38. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. 2019;394(10202):939-951. doi:10.1016/S0140-6736(19)31135-3
39. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, et al. Articles 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *www.thelancet.com*. 2009;374. doi:10.1016/S0140
40. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, et al. Ziprasidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;2009(4). doi:10.1002/14651858.CD006627.pub2
41. Gjerden P, Slørdal L, Bramness JG. Prescription persistence and safety of antipsychotic medication: A national registry-based 3-year follow-up. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(9):911-917. doi:10.1007/s00228-010-0839-9

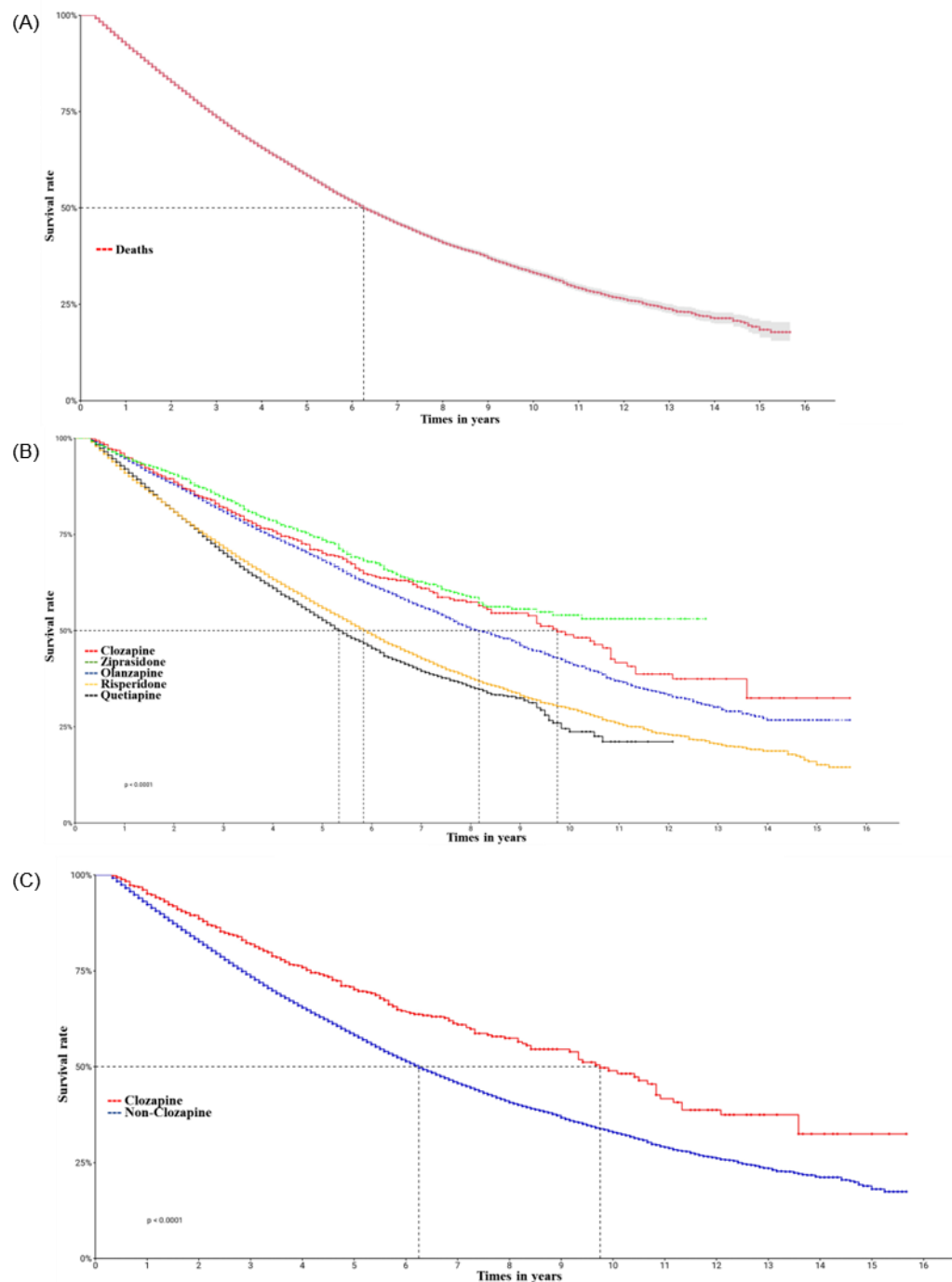
TABLES AND/OR FIGURES

FIGURE 1 – Flow chart of the selection of older patients with schizophrenia who use atypical antipsychotics in a cohort. Brazil, 2000-2015.



Legend: SUS – National Health System; SIM – Mortality Information System; SIH/SUS – Hospital Information System, SIA/SUS – Outpatient Information System; ICD 10 – 10th revision of the International Classification of Diseases and Health-Related Problems.

FIGURE 2 – Graph of Kaplan-Meier curves for survival in older patients with schizophrenia who use atypical antipsychotics provided by the SUS/Brazil, 2000 to 2015 (n=83,284).



(A) Overall survival of people included in the cohort between 2000 and 2015; (B) Atypical antipsychotics; (C) Clozapine and non-clozapine antipsychotics.

Survival rates were estimated using the Kaplan-Meier method and compared via the log-rank test.

TABLE 1 – Sociodemographic and clinical characteristics of older adults with schizophrenia using atypical antipsychotics provided by the SUS in a national cohort, Brazil, 2000 to 2015 (n=83,284).

Category		Age Group			p-value
		60 - 69 years	70 - 79 years	≥ 80 years	
Sex	Female	29,582 (35.5)	28,151 (33.8)	25,551 (30.7)	< 0.001
	Male	17,786 (60.1)	17,554 (62.4)	17,810 (69.7)	
Race/Skin color	White	11,796 (39.9)	10,597 (37.6)	7,741 (30.3)	< 0.001
	Brown	5,278 (17.8)	5,290 (18.8)	4,559 (17.8)	
	Yellow	1,434 (4.8)	1,252 (4.4)	926 (3.6)	
	Black	804 (2.7)	566 (2.0)	443 (1.7)	
	Black	297 (1.0)	238 (0.8)	174 (0.7)	
	Indigenous	4 (0.0)	2 (0.0)	1 (0.0)	
	ND	21,765 (73.6)	20,803 (73.9)	19,448 (76.1)	
Brazilian Region of residence	Southeast	20,800 (70.3)	21,364 (75.9)	20,651 (80.8)	< 0.001
	Northeast	4,045 (13.7)	3,517 (12.5)	3,063 (12.0)	
	South	2,487 (8.4)	1,673 (5.9)	914 (3.6)	
	Center-West	1,864 (6.3)	1,346 (4.8)	722 (2.8)	
	North	386 (1.3)	251(0.9)	201(0.8)	
Atypical Antipsychotic	Quetiapine	8,277 (28.0)	11,286 (40.1)	13,886 (54.3)	< 0.001
	Risperidone	10,802 (36.5)	10,504 (37.3)	8,118 (31.8)	
	Olanzapine	8,597 (29.1)	5,621 (20.0)	3,265 (12.8)	
	Ziprasidone	1,168 (3.9)	408 (1.4)	168 (0.7)	
	Clozapine	738 (2.5)	332 (1.2)	114 (0.4)	
Hospitalization for Cardiovascular diseases	Yes	1,868 (6.3)	2,256 (8.0)	1,854 (7.3)	< 0.001
	No	27,714 (93.7)	25,895 (92.0)	23,697 (92.7)	
Hospitalization for Pneumonia	Yes	1,701 (5.8)	2,673 (9.5)	2,847 (11.1)	< 0.001
	No	27,881 (94.2)	25,478 (90.5)	22,704 (88.9)	
Hospitalization for Lung cancer	Yes	57 (0.2)	67 (0.2)	28 (0.1)	< 0.001
	No	29,525 (99.8)	28,084 (99.8)	25,523 (99.9)	
Hospitalization for Any neoplasia	Yes	426 (1.4)	605 (2.1)	509 (2.0)	< 0.001
	No	29,156 (98.6)	27,546 (97.9)	25,042 (98.0)	
Event	Death	5,326 (18.0)	9,774 (34.7)	12,328 (48.2)	< 0.001
	Survival	24,256 (82.0)	18,377 (65.3)	13,223 (51.8)	

Notes. All values are expressed as n (%)

Pearson's chi-squared test

Note. Abbreviations: ND: not declared, SUS: National Health System, 95%CI: 95% confidence interval.

TABLE 2 – Estimated time until death and Kaplan Meier survival rate in older patients with schizophrenia according to the atypical antipsychotic used - SUS/Brazil, 2000 to 2015 (n=83,284).

Atypical antipsychotic (n)	Median time until death (Q1; Q3) (months) ^a	Kaplan Meier survival rate over a 100-month period % (95%CI) ^b	Kaplan Meier survival rate over a 180-month period % (95%CI) ^b
Clozapine (1,184)	38.0 (19.0;60.0)	55.6 (51.0-60.5)	32.5 (24.6-42.8)
Olanzapine (17,483)	38.0 (18.0;66.0)	49.5 (48.3-50.7)	26.8 (24.2-29.7)
Ziprasidone (1,744)	44.0 (21.0;70.0)	56.2 (52.4-60.3)	— (— - —)
Risperidone (29,424)	33.0 (16.0;56.0)	36.1 (35.1-37.1)	15.2 (12.8-17.9)
Quetiapine (33,449)	26.0 (14.0;45.0)	33.8 (32.3-35.4)	— (— - —)
Overall (83,284)	31.0 (15.0;54.0)	39.7 (39.1-40.3)	18.4 (16.4-20.7)
p-value	<0.001	< 0.001	< 0.001

^a Kruskal-Wallis

^b Kaplan Meier method, log-rank test

Notes. Abbreviations. Q: quartile, 95%CI: 95% confidence interval.

TABLE 3 – Estimated time until death and Kaplan Meier survival rate in older patients with schizophrenia according to the atypical antipsychotic used - SUS/Brazil, 2000 to 2015 (n=83,284).

Atypical antipsychotic (n)	Median time until death (Q1; Q3) (months) ^a	Kaplan Meier survival rate over a 100-month period % (95%CI) ^b	Kaplan Meier survival rate over a 180-month period % (95%CI) ^b
Clozapine (1,184)	38.0 (19.0;60.0)	55.6 (51.0-60.5)	32.5 (24.6-42.8)
Non-clozapine (82,100)	31.0 (15.0, 54.0)	39.4 (38.8-40.1)	18.1 (16.0-20.4)
Overall (83,284)	31.0 (15.0;54.0)	39.7 (39.1-40.3)	18.4 (16.4-20.7)
p-value	<0.001	< 0.001	< 0.001

^a Kruskal-Wallis

^b Kaplan Meier method, log-rank test

Notes. Abbreviations. Q: quartile, 95%CI: 95% confidence interval.

TABLE 4 – Results of univariate analysis of the social and clinical characteristics of older patients with schizophrenia who used atypical antipsychotics provided by the SUS/Brazil, included in the 2000 to 2015 cohort, according to the Cox proportional hazards model (n=83,284).

Characteristic		HR	95%CI	p value
Sex	Female	1	1	
	Male	1.23	1.20-1.26	<0.001
Region of residence	Southeast	1	1	
	Center-West	0.76	0.71-0.80	<0.001
	Northeast	0.78	0.75-0.81	<0.001
	North	0.75	0.66-0.87	<0.001
	South	0.77	0.73-0.81	<0.001
	Other Regions	1	1	
Atypical antipsychotics	Southeast	1.30	1.26- 1.34	<0.001
	Clozapine	1	1	
	Olanzapine	1.12	1.00-1.26	0.044
	Quetiapine	1.80	1.61-2.01	<0.001
	Risperidone	1.69	1.51-1.89	<0.001
	Ziprasidone	0.89	0.77-1.02	0.100
Atypical antipsychotics	Clozapine	1	1	
	Non-clozapine	1.54	1.38-1.72	<0.001
Hospitalization for cardiovascular diseases	No	1	1	
	Yes	1.46	1.41-1.52	<0.001
Hospitalization for pneumonia	No	1	1	
	Yes	2.08	2.01-2.15	<0.001
Hospitalization for lung cancer	No	1	1	
	Yes	1.59	1.29-1.95	<0.001
Hospitalization for any neoplasia	No	1	1	
	Yes	1.31	1.19-1.43	<0.001

Cox proportional hazards model

Wald chi-square with df = 1

Notes. Abbreviations: df: degrees of freedom, HR: Hazard Ratio, SUS: National Health System, 95%CI: 95% confidence interval.

TABLE 5 – Results of multivariate analysis of the social and clinical characteristic of older patients with schizophrenia who used atypical antipsychotics provided by the SUS/Brazil, included in the 2000 to 2015 cohort, according to the Cox proportional hazards model (n=83,284).

Characteristic		HR	95%CI	Coef	SE	p value
Sex	Female	1				
	Male	1.2	1.19-1.25	0.1978	0.0124	<0.001
Region of residence	Other regions	1				
	Southeast	1.27	1.23-1.31	0.2383	0.0150	<0.001
Atypical antipsychotics	Clozapine	1				
	Non-clozapine	1.44	1.29-1.61	0.3676	0.0569	<0.001
Hospitalization for cardiovascular diseases	No	1				
	Yes	1.23	1.18-1.28	0.2048	0.0194	<0.001
Hospitalization for pneumonia	No	1				
	Yes	1.96	1.90-2.02	0.6716	0.0165	<0.001

Cox proportional hazards model

Concordance = 0.579, SE = 0.002

Wald Chi-Square test = 2773, df = 5

Notes. Abbreviations: Coef: regression coefficient, df: degrees of freedom, HR: Hazard Ratio, SE: standard error, SUS: National Health System, 95%CI: 95% Confidence Interval.

TABLE 6 – Schoenfeld residuals analysis for the proportional hazards assumption of variables associated with survival in older patients with schizophrenia in the 2000 to 2015 cohort

Characteristic	df	Wald	p value
Atypical antipsychotics clozapine/non-clozapine	1	0.814	0.370
Sex	1	18.1	<0.001
Region of residence	1	71.3	<0.001
Hospitalization for cardiovascular diseases	1	0.000224	0.990
Hospitalization for pneumonia	1	1.38	0.240
Overall	5	93.5	<0.001

Schoenfeld residuals analysis for the proportional hazards

Wald Chi-Squared Test

Notes. Abbreviations: df: degrees of freedom

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta coorte retrospectiva de 16 anos evidenciou o impacto de variáveis sociais, clínicas e farmacológicas na sobrevida de indivíduos com esquizofrenia, independentemente da idade. Apesar das limitações inerentes a estudos retrospectivos e poucas variáveis de controle, a análise de dados cerca de 83 mil idosos e 375 mil adultos com esquizofrenia conferem robustez e confiabilidade aos resultados. O estudo é pioneiro no Brasil ao avaliar a efetividade dos antipsicóticos atípicos no SUS em pessoas com transtorno mental grave, contribuindo para preencher uma lacuna importante na literatura.

Os dados do SUS revelaram que hospitalizações por pneumonia e doenças cardiovasculares foram significativamente associadas a maior risco de morte em ambos os grupos, adultos e idosos, enfatizando a necessidade de implementar estratégias preventivas e terapêuticas específicas para essa população. Os resultados mostraram a vulnerabilidade de idosos com esquizofrenia, com fatores de risco específicos como a idade avançada, o uso de quetiapina e a maior suscetibilidade à pneumonia. A clozapina mostrou-se como fator protetor, associada a menor risco de morte em comparação com outros antipsicóticos atípicos fornecidos pelo CEAF/SUS para os adultos com esquizofrenia de todas as faixas etárias no Brasil.

A avaliação da efetividade de novas tecnologias em sistemas de saúde com acesso universal, como o SUS, é fundamental para subsidiar decisões sobre a incorporação de tratamentos. Estudos com dados populacionais, como este, são essenciais para complementar os resultados de ensaios clínicos e garantir a adequação das intervenções à realidade local. Assim como esta tese mostrou, é fundamental implementar estratégias para prevenir a pneumonia em pacientes com esquizofrenia, especialmente em idosos. A vacinação contra influenza e pneumococo, o combate ao tabagismo, etilismo e a adoção de medidas de higiene respiratória são fundamentais. O acompanhamento de comorbidades como as doenças cardiovasculares também é essencial. Este trabalho pode contribuir para a inserção de novos antipsicóticos de segunda geração no CEAF, como aripiprazol e lurasidona, devido ao seu perfil metabólico mais benigno e menor associação com arritmias cardíacas.

A prevenção de doenças, o tratamento precoce e a otimização do uso de medicamentos, como a clozapina, são medidas promissoras para reduzir a

mortalidade e melhorar a qualidade de vida desses pacientes. Os resultados desta pesquisa podem auxiliar os médicos assistentes a reconhecerem a importância da clozapina como uma opção terapêutica eficaz para pacientes com esquizofrenia, incentivando a indicação mais precoce desse medicamento em ambientes ambulatoriais.

Em suma, os estudos reforçam a importância de uma abordagem mais abrangente e personalizada para o cuidado de pessoas com esquizofrenia, especialmente no contexto do envelhecimento. Acreditamos que estes estudos são as primeiras coortes brasileiras a avaliarem a sobrevivência das pessoas com esquizofrenia, destacando o impacto dos antipsicóticos de segunda geração e do envelhecimento. A senescência dos indivíduos com esquizofrenia, os aspectos cognitivos e clínicos da doença passarão a intensificar as fragilidades sociais desse grupo. O debate sobre estas questões deve priorizar intervenções de caráter preventivo ou, pelo menos, para preservar a funcionalidade nos pacientes com esquizofrenia durante o envelhecimento.

Estes dois artigos da tese indicam que os cuidados para pessoas com esquizofrenia devem ter uma abordagem global, abrangendo aspectos mentais e físicos, tanto em pesquisas quanto na assistência em saúde mental. Os resultados desses estudos destacam a necessidade de reduzir o risco de mortalidade e morbidades na esquizofrenia por meio de maior intervenção na atenção primária e secundária de forma integral, otimizando a assistência com rastreamento precoce e condutas adequadas, especialmente o uso de antipsicóticos, com ênfase na clozapina quando indicada. As diretrizes e políticas públicas no Brasil devem incorporar esses achados para otimizar o cuidado e chamar a atenção dos gestores de saúde.

É essencial implementar como política de assistência a capacitação de todos os profissionais de saúde, especialmente os da saúde mental, na avaliação geriátrica ampla de pessoas com esquizofrenia em envelhecimento, focando na prevenção e rastreamento precoce de doenças clínicas, incluindo hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doenças do trato respiratório e neoplasias, além da identificação das principais síndromes geriátricas, como os transtornos neuropsiquiátricos.

Portanto, aumentar a sobrevivência de indivíduos com esquizofrenia é um objetivo que demanda uma abordagem multifacetada. A identificação de fatores de risco e

proteção, fundamentais para o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas, é uma responsabilidade compartilhada entre a saúde coletiva, famílias, empresas, sociedade e Estado. O objetivo comum é reduzir a carga de morbidade e mortalidade precoce nas pessoas com esquizofrenia, diminuindo não apenas o impacto individual da doença, mas também a sobrecarga do cuidador e o custo social, promovendo um envelhecimento saudável para todos.

Em conclusão, os achados deste estudo delineiam um caminho para futuras pesquisas, que poderão aprofundar a compreensão da efetividade dos antipsicóticos atípicos, especialmente a clozapina, no tratamento de adultos e idosos com esquizofrenia, otimizando a assistência a esses pacientes. A comunidade científica poderá desenvolver intervenções mais eficazes e personalizadas, visando a redução da mortalidade dos indivíduos com esquizofrenia, especialmente os idosos, se priorizar estudos prospectivos, análises de dados populacionais e a investigação de mecanismos biológicos subjacentes. Além disso, a avaliação da custo-efetividade de diferentes estratégias terapêuticas é crucial para a sustentabilidade do sistema de saúde e a garantia de acesso a tratamentos de qualidade.

7 CONCLUSÕES

Este estudo de coorte retrospectivo, pioneiro no Brasil, revelou um perfil de maior vulnerabilidade ao desfecho morte somente dentre as pessoa com esquizofrenia, especialmente entre homens idosos residentes na região Sudeste com comorbidades como pneumonia e doenças cardiovasculares. A análise dos dados evidenciou o papel protetor da clozapina em comparação com outros antipsicóticos atípicos, reforçando a importância de sua utilização em casos selecionados. Os resultados obtidos neste estudo podem contribuir na atualização de diretrizes e protocolos clínicos, além de nortear a formulação de políticas públicas para a atenção à saúde de pessoas com esquizofrenia, especialmente os idosos, no SUS.

REFERÊNCIAS

- ADITYANJEE *et al.* Dementia praecox to schizophrenia: The first 100 years. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, [s. l.], v. 53, n. 4, p. 437–448, 1999.
- ALMEIDA-FILHO, Naomar *et al.* Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity. **British Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 171, n. 6, p. 524–529, 1997.
- ANDRADE, Laura *et al.* Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of São Paulo, Brazil. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, [s. l.], v. 37, n. 7, p. 316–325, 2002.
- ASSOCIATION PSYCHIATRIC AMERICAN. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5**. 5rd eded. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- BACHMANN, C. J. *et al.* International trends in clozapine use: a study in 17 countries. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [s. l.], v. 136, n. 1, p. 37–51, 2017.
- BARBER, Sarah *et al.* Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], v. 2017, n. 3, 2017.
- BARBOSA, Wallace Breno *et al.* Costs in the Treatment of Schizophrenia in Adults Receiving Atypical Antipsychotics: An 11-Year Cohort in Brazil. **Applied Health Economics and Health Policy**, [s. l.], v. 16, n. 5, p. 697–709, 2018.
- BARTON, Barbara B. *et al.* Update on weight-gain caused by antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. **Expert Opinion on Drug Safety**, [s. l.], v. 19, n. 3, p. 295–314, 2020.
- BOWIE, Christopher R. *et al.* Age-associated differences in cognitive performance in older community dwelling schizophrenia patients: Differential sensitivity of clinical neuropsychological and experimental information processing tests. **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 106, n. 1, p. 50–58, 2008.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº364, de 9 de abril de 2013. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esquizofrenia**. [S. l.], 2013. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt-esquizofrenia-livro-2013-1.pdf>. Acesso em: 22 mar. 2022.
- BROADWAY, Jessica; MINTZER, Jacobo. The many faces of psychosis in the elderly. **Current Opinion in Psychiatry**, [s. l.], v. 20, n. 6, p. 551–558, 2007.
- BYERLY, M. J. *et al.* Antipsychotic medications and the elderly: Effects on cognition and implications for use. **Drugs and Aging**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 45–61, 2001.
- CARBON, Maren; CORRELL, Christoph U. Thinking and acting beyond the positive: The role of the cognitive and negative symptoms in schizophrenia. **CNS Spectrums**, [s. l.], v. 19, n. S1, p. 38–52, 2014.

CHARLSON, Fiona J. *et al.* Global epidemiology and burden of schizophrenia: Findings from the global burden of disease study 2016. **Schizophrenia Bulletin**, [s. l.], v. 44, n. 6, p. 1195–1203, 2018.

CHEN, Laura *et al.* Risk factors in early and late onset schizophrenia. **Comprehensive Psychiatry**, [s. l.], v. 80, p. 155–162, 2018.

CHEN, Vincent Chin Hung *et al.* Survival analysis of the use of first and second generation antipsychotics among patients suffering schizophrenia: A nationwide population-based cohort study. **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 169, n. 1–3, p. 406–411, 2015.

CHOU, Frank Huang Chih; TSAI, Kuan Yi; CHOU, Yu Mei. The incidence and all-cause mortality of pneumonia in patients with schizophrenia: A nine-year follow-up study. **Journal of Psychiatric Research**, [s. l.], v. 47, n. 4, p. 460–466, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.12.007>.

COHEN, Carl I. *et al.* Schizophrenia and Older Adults: An Overview: Directions for Research and Policy. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 19–28, 2000.

COHEN, Carl I.; MURANTE, Tessa. **A prospective analysis of the role of cognition in three models of aging and schizophrenia**. [S. l.: s. n.], 2018.

CONITEC. **Protocolos e Diretrizes do Ministério da Saúde [Internet]**. [S. l.], 2016. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>. Acesso em: 23 mar. 2022.

CORRÊA, Antônio Carlos de Oliveira. A evolução dos conceitos sobre as psicoses paranoides tardias (psicoses funcionais do espectro esquizofrênico) TT - Medical Education. The evolution of concepts about late paranoid psychoses. **Rev. méd. Minas Gerais**, [s. l.], v. 27, p. [1-8], 2017.

CORRELL, Christoph U. *et al.* Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. **World Psychiatry**, [s. l.], v. 21, n. 2, p. 248–271, 2022.

COX, R D. “Regression Models and Life-Tables.” **Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)**, [s. l.], v. 34, n, p. 187–220, 1972.

DA ROCHA, Hugo André *et al.* Psychiatric hospitalizations by the Unified Health System in Brazil between 2000 and 2014. **Revista de Saude Publica**, [s. l.], v. 55, p. 1–11, 2021.

DE ALMEIDA, Juliana L. *et al.* Health-related quality of life in patients treated with atypical antipsychotics. **Brazilian Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 42, n. 6, p. 599–607, 2020.

DE ARAÚJO, Aurigena Antunes *et al.* Quality of life in patients with schizophrenia: The impact of socio-economic factors and adverse effects of atypical antipsychotics drugs. **Psychiatric Quarterly**, [s. l.], v. 85, n. 3, p. 357–367, 2014.

DIVAC, Nevena *et al.* Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. **BioMed Research International**, [s. l.], v. 2014, 2014.

DOMÉNECH-MATAMOROS, P. Influence of the use of atypical antipsychotics in metabolic syndrome. **Revista Española de Sanidad Penitenciaria**, [s. l.], v. 22, n. 2, p. 80–86, 2020.

ELKIS, Helio. Treatment-Resistant Schizophrenia. **Psychiatric Clinics of North America**, [s. l.], v. 30, n. 3, p. 511–533, 2007. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0193953X07000482>.

ELKIS, Helio; BUCKLEY, Peter F. Treatment-Resistant Schizophrenia. **Psychiatric Clinics of North America**, [s. l.], v. 39, n. 2, p. 239–265, 2016. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0193953X16000071>.

EL-SAIFI, N. *et al.* **Quetiapine safety in older adults: A systematic literature review**. [S. l.]: Blackwell Publishing Ltd, 2016.

FERREIRA, Juliana; PATINO, Cecilia. METODOLOGIA CIENTÍFICA O que é análise de sobrevida e quando devo. **Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia**, [s. l.], v. 42, n. 1, p. 3713, 2016.

FISCHER, Corinne E.; AGÜERA-ORTIZ, Luis. Psychosis and dementia: Risk factor, prodrome, or cause?. **International Psychogeriatrics**, [s. l.], v. 30, n. 2, p. 209–219, 2018.

FULONE, Izabela; SILVA, Marcus Tolentino; LOPES, Luciane Cruz. Use of atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia in the Brazilian National Health System: a cohort study, 2008-2017. **Epidemiologia e Serviços de Saude**, [s. l.], v. 32, n. 1, 2023.

GALLETLY, Cherrie *et al.* **Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders**. [S. l.: s. n.], 2016a-. ISSN 14401614.v. 50

GALLETLY, Cherrie *et al.* **Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders**. [S. l.: s. n.], 2016b-. ISSN 14401614.v. 50 Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0004867416641195>.

GARERI, Pietro *et al.* The safety of clozapine in the elderly. **Expert Opinion on Drug Safety**, [s. l.], v. 7, n. 5, p. 525–538, 2008. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14740338.7.5.525>.

GARERI, Pietro *et al.* **Use of atypical antipsychotics in the elderly: A clinical review.** [S. l.]: Dove Medical Press Ltd., 2014.

GERHARD, T. *et al.* Comparative mortality risks of antipsychotic medications in community-dwelling older adults. **British Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 205, n. 1, p. 44–51, 2014.

GIORDANO, Giulia Maria *et al.* Gender Differences in Clinical and Psychosocial Features Among Persons With Schizophrenia: A Mini Review. **Frontiers in Psychiatry**, [s. l.], v. 12, n. December, p. 1–10, 2021.

GJERDEN, Pål; SLØRDAL, Lars; BRAMNESS, Jørgen G. Prescription persistence and safety of antipsychotic medication: A national registry-based 3-year follow-up. **European Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 66, n. 9, p. 911–917, 2010.

GROVER, Sandeep. Clozapine in the elderly: Concerns and challenges. **Journal of Geriatric Mental Health**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 51–52, 2023.

GUERRA JR., Augusto Afonso *et al.* Building the National Database of Health Centred on the Individual: Administrative and Epidemiological Record Linkage - Brazil, 2000-2015. **International Journal of Population Data Science**, [s. l.], v. 3, n. 1, 2018.

HAGA, Takahiro *et al.* Risk factors for pneumonia in patients with schizophrenia. **Neuropsychopharmacology Reports**, [s. l.], v. 38, n. 4, p. 204–209, 2018.

HAGI, Katsuhiko *et al.* Association between Cardiovascular Risk Factors and Cognitive Impairment in People with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Psychiatry**, [s. l.], v. 78, n. 5, p. 510–518, 2021.

HARRISON, Stephanie L. *et al.* Cardiovascular disease risk models and longitudinal changes in cognition: A systematic review. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 9, n. 12, p. 1–14, 2014.

HASAN, Alkomiet *et al.* World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia—a short version for primary care. **International Journal of Psychiatry in Clinical Practice**, [s. l.], v. 21, n. 2, p. 82–90, 2017.

HJORTHØJ, Carsten *et al.* Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Psychiatry**, [s. l.], v. 4, n. 4, p. 295–301, 2017.

HOFER, Alex *et al.* Patient outcomes in schizophrenia II: The impact of cognition. **European Psychiatry**, [s. l.], v. 20, n. 5–6, p. 395–402, 2005.

HOWES, Oliver D. *et al.* Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. **American Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 174, n. 3, p. 216–229, 2017.

HUHN, Maximilian *et al.* Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. **The Lancet**, [s. l.], v. 394, n. 10202, p. 939–951, 2019a.

HUHN, Maximilian *et al.* Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. **The Lancet**, [s. l.], v. 394, n. 10202, p. 939–951, 2019b.

IBGE. **Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação**. [S. l.], 2010. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/%3E>. Acesso em: 7 jul. 2016.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo: número de idosos no Brasil cresceu 57,4% em 12 anos**. [S. l.], 2023. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/38186-censo-2022-numero-de-pessoas-com-65-anos-ou-mais-de-idade-cresceu-57-4-em-12-anos>. Acesso em: 3 jan. 2024.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa Nacional de Saúde 2019**. [S. l.], 2020. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/28793-pns-2019-sete-em-cada-dez-pessoas-que-procuram-o-mesmo-servico-de-saude-vao-a-rede-publica>. Acesso em: 2 mar. 2024.

JAMES, Spencer L. *et al.* Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, [s. l.], v. 392, n. 10159, p. 1789–1858, 2018.

JONES, Peter B. *et al.* Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). **Archives of General Psychiatry**, [s. l.], v. 63, n. 10, p. 1079–1087, 2006.

JUNIOR, Augusto Afonso Guerra *et al.* Building the National Database of Health Centred on the Individual: Administrative and Epidemiological Record Linkage - Brazil, 2000-2015. **International Journal of Population Data Science**, [s. l.], v. 3, n. 1, 2018. Disponível em: <https://ijpds.org/article/view/446>.

KADAKIA, Aditi *et al.* The Economic Burden of Schizophrenia in the United States. **The Journal of Clinical Psychiatry**, [s. l.], v. 83, n. 6, p. 22–27, 2022.

KAHN, René S. *et al.* Schizophrenia. **Nature Reviews Disease Primers**, [s. l.], v. 1, n. November, 2015.

KAHN, R. S.; SOMMER, I. E. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. **Molecular Psychiatry**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 84–97, 2015.

KATZ, Ira R. *et al.* Comparative risks of all-cause mortality for Veterans with schizophrenia with ongoing receipt of clozapine and other antipsychotic medications. **Psychiatry Research**, [s. l.], v. 313, 2022.

KHOKHAR, Jibran Y. *et al.* Unique Effects of Clozapine: A Pharmacological Perspective. *In*: **PHYSIOLOGY & BEHAVIOR**. [S. l.: s. n.], 2018. v. 176, p. 137–162.

KIRRANE, Amey; MAJUMDAR, Biswadeep; RICHMAN, Anna. Clozapine use in old age psychiatry. **BJPsych Advances**, [s. l.], v. 24, n. 3, p. 204–211, 2018.

KOMOSSA, Katja *et al.* **Ziprasidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia**. [S. l.]: John Wiley and Sons Ltd, 2009.

LÄHTEENVUO, Markku; TIIHONEN, Jari. Antipsychotic Polypharmacy for the Management of Schizophrenia: Evidence and Recommendations. **Drugs**, [s. l.], v. 81, n. 11, p. 1273–1284, 2021.

LALLY, John; MACCABE, James H. Antipsychotic medication in schizophrenia: A review. **British Medical Bulletin**, [s. l.], v. 114, n. 1, p. 169–179, 2015.

LAPPIN, Julia Margaret *et al.* Cardio-metabolic risk and its management in a cohort of clozapine-treated outpatients. **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 199, p. 367–373, 2018.

LAURSEN, T. M. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 131, n. 1–3, p. 101–104, 2011.

LAURSEN, Thomas M.; MUNK-OLSEN, Trine; VESTERGAARD, Mogens. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. **Current Opinion in Psychiatry**, [s. l.], v. 25, n. 2, p. 83–88, 2012.

LAURSEN, Thomas Munk; NORDENTOFT, Merete; MORTENSEN, Preben Bo. Excess early mortality in schizophrenia. **Annual Review of Clinical Psychology**, [s. l.], v. 10, p. 425–448, 2014.

LAW, Alice; CROUCHER, Matthew. Prescribing trends and safety of clozapine in an older persons mental health population. **International Psychogeriatrics**, [s. l.], 2019.

LEGGE, Sophie E.; WALTERS, James Tr. Genetics of clozapine-associated neutropenia: Recent advances, challenges and future perspective. **Pharmacogenomics**, [s. l.], v. 20, n. 4, p. 279–290, 2019.

LEUCHT, Stefan *et al.* Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. **The Lancet**, [s. l.], v. 382, n. 9896, p. 951–962, 2013.

LIEBERMAN, Jeffrey A. *et al.* Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 353, n. 12, p. 1209–1223, 2005.

MACEWAN, Joanna P. *et al.* Patterns of Adherence to Oral Atypical Antipsychotics Among Patients Diagnosed with Schizophrenia. **Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy**, [s. l.], v. 22, n. 11, p. 1349–1361, 2016.

MARI, Jair J; LEITÃO, Raquel J. A epidemiologia da esquizofrenia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s. l.], v. 22, n. suppl 1, p. 15–17, 2000.

MASSUDA, Raffael *et al.* Clozapine prescription trends in Brazil in the last decade. **Brazilian Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 44, n. 6, p. 635–638, 2022.

MCCUTCHEON, Robert A; MARQUES, Tiago Reis; HOWES, Oliver D. Schizophrenia—An Overview. **JAMA Psychiatry**, [s. l.], p. 1–10, 2019.

MCCUTCHEON, Robert A.; REIS MARQUES, Tiago; HOWES, Oliver D. Schizophrenia - An Overview. **JAMA Psychiatry**, [s. l.], v. 77, n. 2, p. 201–210, 2020.

MCGRATH, John *et al.* A systematic review of the incidence of schizophrenia: The distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. **BMC Medicine**, [s. l.], v. 2, p. 1–22, 2004.

MCGRATH, John *et al.* Schizophrenia: A concise overview of incidence, prevalence, and mortality. **Epidemiologic Reviews**, [s. l.], v. 30, n. 1, p. 67–76, 2008.

MELTZER, Herbert Y. *et al.* A randomized trial comparing clozapine and typical neuroleptic drugs in non-treatment-resistant schizophrenia. **Psychiatry Research**, [s. l.], v. 177, n. 3, p. 286–293, 2010.

MELTZER, Herbert Y. Clozapine Treatment for Suicidality in Schizophrenia International Suicide Prevention Trial (InterSePT). **Archives of General Psychiatry**, [s. l.], v. 60, n. 1, p. 82, 2003.

MELTZER, H. Y.; MCGURK, S. R. The Effects of Clozapine, Risperidone, and Olanzapine on Cognitive Function in Schizophrenia. **Schizophrenia Bulletin**, [s. l.], v. 25, n. 2, p. 233–256, 1999.

MENEZES, Paulo R. *et al.* Incidence of first-contact psychosis in São Paulo, Brazil. **British Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 191, n. SUPPL. 51, p. s102–s106, 2007.

MIJOVIC, Aleksandar; MACCABE, James H. **Clozapine-induced agranulocytosis**. [S. l.]: Annals of Hematology, 2020.

MILLIER, A. *et al.* Humanistic burden in schizophrenia: A literature review. **Journal of Psychiatric Research**, [s. l.], v. 54, n. 1, p. 85–93, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Ministério da Saúde coordena tradução do novo Código Internacional de Doenças para a língua portuguesa**. [S. l.], 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/julho/ministerio-da-saude->

coordena-traducao-do-novo-codigo-internacional-de-doencas-para-a-lingua-portuguesa. Acesso em: 6 set. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Esquizofrenia**. [S. l.], 2013. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2013/pcdt-esquizofrenia-livro-2013.pdf/view>. Acesso em: 22 out. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2018**. Brasília/DF, 2018. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/medicamentos_rename.pdf. Acesso em: 22 out. 2022.

MUKKU, Shiva Shanker Reddy; SIVAKUMAR, P.T.; VARGHESE, Mathew. Clozapine use in geriatric patients— Challenges. **Asian Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 33, p. 63–67, 2018a.

MUKKU, Shiva Shanker Reddy; SIVAKUMAR, P.T.; VARGHESE, Mathew. Clozapine use in geriatric patients— Challenges. **Asian Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 33, p. 63–67, 2018b. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876201818300625>.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE. Psychosis and schizophrenia in adults. **The NICE guidelines on treatment and management**, [s. l.], n. February, p. 74–80, 2014.

NEBHINANI, Naresh; PAREEK, Vrinda; GROVER, Sandeep. Late-life psychosis: An overview. **Journal of Geriatric Mental Health**, [s. l.], v. 1, n. 2, p. 60, 2014.

NEMANI, Katlyn *et al.* Association of Psychiatric Disorders with Mortality among Patients with COVID-19. **JAMA Psychiatry**, [s. l.], v. 78, n. 4, p. 380–386, 2021.

NICE - NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE. Psychosis and schizophrenia in adults. **The NICE guidelines on treatment and management**, [s. l.], n. February, p. 74–80, 2014. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg178/evidence/full-guideline-490503565>.

NUCIFORA, Frederick C. *et al.* Clozapine as a Model for Antipsychotic Development. **Neurotherapeutics**, [s. l.], v. 14, n. 3, p. 750–761, 2017.

OCHI, Shinichiro *et al.* Clozapine Treatment Is Associated With Higher Prescription Rate of Antipsychotic Monotherapy and Lower Prescription Rate of Other Concomitant Psychotropics: A Real-World Nationwide Study. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 25, n. 10, p. 818–826, 2022.

OHAERI, Jude U. The burden of caregiving in families with a mental illness: a review of 2002. **Current Opinion in Psychiatry**, [s. l.], v. 16, n. 4, p. 457–465, 2003.

OLFSON, Mark *et al.* Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. **JAMA Psychiatry**, [s. l.], v. 72, n. 12, p. 1172–1181, 2015a.

OLFSON, Mark *et al.* Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. **JAMA Psychiatry**, [s. l.], v. 72, n. 12, p. 1172–1181, 2015b.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, 10ª revisão (CID-10)**. 10rd eded. Sao Paulo SP: [s. n.], 1996.

OWEN, Michael J.; SAWA, Akira; MORTENSEN, Preben B. Schizophrenia. **The Lancet**, [s. l.], v. 388, n. 10039, p. 86–97, 2016.

PETRIDES, Georgios *et al.* Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: A prospective, randomized study. **American Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 172, n. 1, p. 52–58, 2015.

PITKALA, Kaisu H.; STRANDBERG, Timo E. **Clinical trials in older people**. [S. l.]: Oxford University Press, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9080968/pdf/afab282.pdf>. Acesso em: 28 mar. 2024.

PORTELA, Ronaldo *et al.* Risk factors associated with readmissions of patients with severe mental disorders under treatment with antipsychotics. **BMC Psychiatry**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 1–9, 2022.

PRIDAN, Shani *et al.* Effectiveness and safety of clozapine in elderly patients with chronic resistant schizophrenia. **International Psychogeriatrics**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 131–134, 2015.

RAJJI, Tarek K. Schizophrenia and Cognition in Late Life. [s. l.], p. 263–275, 2017a.

RAJJI, Tarek K. Schizophrenia and Cognition in Late Life. [s. l.], p. 263–275, 2017b.

RAJJI, T. K.; ISMAIL, Z.; MULSANT, B. H. Age at onset and cognition in schizophrenia: Meta-analysis. **British Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 195, n. 4, p. 286–293, 2009a.

RAJJI, T. K.; ISMAIL, Z.; MULSANT, B. H. Age at onset and cognition in schizophrenia: Meta-analysis. **British Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 195, n. 4, p. 286–293, 2009b.

RAJJI, Tarek K.; MULSANT, Benoit H. **Nature and course of cognitive function in late-life schizophrenia: A systematic review**. [S. l.: s. n.], 2008.

REED, Geoffrey M. *et al.* Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. **World Psychiatry**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 3–19, 2019.

ROERIG, James L. Clozapine augmentation strategies. **Mental Health Clinician**, [s. l.], v. 9, n. 6, p. 336–348, 2019a.

ROERIG, James L. Clozapine augmentation strategies. **Mental Health Clinician**, [s. l.], v. 9, n. 6, p. 336–348, 2019b.

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**, [s. l.], v. 41, n. 4, p. 303–319, 2021.

RUSSO, Manuela *et al.* Clozapine prescription rates in Southeast Europe: A cross-sectional study. **Frontiers in Psychiatry**, [s. l.], v. 14, n. April, p. 1–9, 2023.

SAHA, Sukanta *et al.* A systematic review of the prevalence of schizophrenia. **PLoS Medicine**, [s. l.], v. 2, n. 5, p. 0413–0433, 2005.

SAMARA, Myrto T. *et al.* Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: A network meta-analysis. **JAMA Psychiatry**, [s. l.], v. 73, n. 3, p. 199–210, 2016a.

SAMARA, Myrto T. *et al.* Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: A network meta-analysis. **JAMA Psychiatry**, [s. l.], v. 73, n. 3, p. 199–210, 2016b.

SCHMEDT, Niklas *et al.* Comparative risk of death in older adults treated with antipsychotics: A population-based cohort study. **European Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 26, n. 9, p. 1390–1400, 2016.

SCHOENFELD, David. Partial residuals for the proportional hazards regression model. **Biometrika**, [s. l.], v. 69, n. 1, p. 239–241, 1982a.

SCHOENFELD, David. Partial residuals for the proportional hazards regression model. **Biometrika**, [s. l.], v. 69, n. 1, p. 239–241, 1982b.

SCHULTE, Peter F.J. Risk of clozapine-associated agranulocytosis and mandatory white blood cell monitoring. **Annals of Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 40, n. 4, p. 683–688, 2006.

SHAMSAEI, Farshid; CHERAGHI, Fatemeh; BASHIRIAN, Saied. Burden on family caregivers caring for patients with schizophrenia. **Iranian Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 239–245, 2015.

SIAFIS, Spyridon *et al.* Antipsychotic Drugs: From Receptor-binding Profiles to Metabolic Side Effects. **Current Neuropharmacology**, [s. l.], v. 16, n. 8, p. 1210–1223, 2017.

SILVA, Ellayne Karoline Bezerra da; ROSA, Lúcia Cristina dos Santos. Desinstitucionalização Psiquiátrica no Brasil: riscos de desresponsabilização do Estado?. **Revista Katálisis**, [s. l.], v. 17, n. 2, p. 252–260, 2014. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-49802014000200252&lng=pt&tlng=pt.

SISKIND, Dan *et al.* Clozapine v . first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis . **British Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 209, n. 5, p. 385–392, 2016a.

SISKIND, Dan *et al.* Clozapine v . first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis . **British Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 209, n. 5, p. 385–392, 2016b.

STĘPNICKI, Piotr; KONDEJ, Magda; KACZOR, Agnieszka A. Current concepts and treatments of schizophrenia. **Molecules**, [s. l.], v. 23, n. 8, 2018.

STROUP, T. Scott *et al.* Age-Specific Prevalence and Incidence of Dementia Diagnoses among Older US Adults with Schizophrenia. **JAMA Psychiatry**, [s. l.], v. 78, n. 6, p. 632–641, 2021.

TANDON, Rajiv *et al.* Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 150, n. 1, p. 3–10, 2013.

TANDON, Rajiv; NASRALLAH, Henry A.; KESHAVAN, Matcheri S. Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 110, n. 1–3, p. 1–23, 2009.

TAQUET, Maxime *et al.* 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. **The Lancet Psychiatry**, [s. l.], v. 8, n. 5, p. 416–427, 2021.

TAYLOR, Christine *et al.* Setting up a clozapine service for Parkinson's psychosis. **BJPsych Advances**, [s. l.], v. 28, n. 2, p. 90–98, 2022.

TIIHONEN, Jari *et al.* Articles 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). **www.thelancet.com**, [s. l.], v. 374, 2009. Disponível em: <http://www>.

VALSDOTTIR, Vaka *et al.* Schizophrenia, cognition, and aging: cognitive deficits and the relationship between test performance and aging. **Aging, Neuropsychology, and Cognition**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 40–51, 2020.

VAN ASSCHE, Lies *et al.* The neuropsychology and neurobiology of late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: A critical review. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, [s. l.], v. 83, n. September, p. 604–621, 2017.

WAGNER, Elias *et al.* Clozapine Combination and Augmentation Strategies in Patients with Schizophrenia - Recommendations from an International Expert Survey among the Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group. **Schizophrenia Bulletin**, [s. l.], v. 46, n. 6, p. 1459–1470, 2020.

WAGNER, Elias *et al.* Efficacy and safety of clozapine in psychotic disorders-a systematic quantitative meta-review. **Translational psychiatry**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 487, 2021. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34552059>.

WAHLBECK, Kristian; CHEINE, Maxim V; ESSALI, Adib. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. In: WAHLBECK, Kristian (org.). **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 1999.

WHO. **Mental health of older adults**. [S. l.], 2017. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-of-older-adults>. Acesso em: 18 jul. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Ageing and health**. [S. l.], 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>. Acesso em: 6 ago. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Ageing and health**. [S. l.], 2022a. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>. Acesso em: 3 jan. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11)**. [S. l.], 2022b. Disponível em: <https://www.who.int/classifications/classification-of-diseases>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Mental health of older adults**. [S. l.], 2022c. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-of-older-adults>. Acesso em: 19 out. 2023.

YANG, Mi *et al.* Influencing Factors of Hospital-Acquired Pneumonia Infection in the Middle-Aged and Elderly Patients With Schizophrenia. **Frontiers in Psychiatry**, [s. l.], v. 12, 2021.

YANG, Albert C.; TSAI, Shih Jen. New targets for schizophrenia treatment beyond the dopamine hypothesis. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 18, n. 8, 2017.

YOUNG, Su Ling; TAYLOR, Mark; LAWRIE, Stephen M. “first do no harm.” A systematic review of the prevalence and management of antipsychotic adverse effects. **Journal of Psychopharmacology**, [s. l.], v. 29, n. 4, p. 353–362, 2015.

ANEXO A – Aprovação pelo comitê de ética da UFMG

Acesso:

<https://plataformabrasil.saude.gov.br/visao/centralSuporteNova/confirmarAprovacaoCaaeParecer/confirmarAprovacaoCaaeParecer.jsf>

Você está em: Público > Confirmar Aprovação pelo CAAE ou Parecer

CONFIRMAR APROVAÇÃO PELO CAAE OU PARECER

Informe o número do CAAE ou do Parecer:

Número do CAAE: Número do Parecer:

Esta consulta retorna somente pareceres aprovados. Caso não apresente nenhum resultado, o número do parecer informado não é válido ou não corresponde a um parecer aprovado.

DETALHAMENTO

Título do Projeto de Pesquisa:
Avaliação de custo - efetividade entre esquemas imunossupressores utilizados no

Número do CAAE: Número do Parecer:

Quem Assinou o Parecer: Pesquisador Responsável:

Data Início do Cronograma: Data Fim do Cronograma: Contato Público:

9/7/24, 5:37 PM Plataforma Brasil

Portal do Governo Brasileiro

[Esqueceu a senha?](#) [Cadastre-se](#) v4.0.6_r002

Você está em: Público > Confirmar Aprovação pelo CAAE ou Parecer

CONFIRMAR APROVAÇÃO PELO CAAE OU PARECER

Informe o número do CAAE ou do Parecer:

Número do CAAE: Número do Parecer:

Esta consulta retorna somente pareceres aprovados. Caso não apresente nenhum resultado, o número do parecer informado não é válido ou não corresponde a um parecer aprovado.

DETALHAMENTO

Título do Projeto de Pesquisa:
Avaliação de custo - efetividade entre esquemas imunossupressores utilizados no

Número do CAAE: Número do Parecer:

Quem Assinou o Parecer: Pesquisador Responsável:

Data Início do Cronograma: Data Fim do Cronograma: Contato Público:

ANEXO B – Comprovante de submissão

9/7/24, 8:40 PM

Yahoo Mail - A manuscript number has been assigned to your JGP submission

A manuscript number has been assigned to your JGP submission

From: American Journal of Geriatric Psychiatry (em@editorialmanager.com)

To: jcmvieira@yahoo.com

Date: Wednesday, August 28, 2024 at 10:02 PM GMT-3

Aug 28 2024 09:01PM

Dear Mr. Vieira,

Your submission entitled "Effectiveness of Clozapine compared to Non-Clozapine Antipsychotics in Older Adults with Schizophrenia in Brazil in 16-year follow-up" has been assigned the following manuscript number: AMGP-24-470.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author.

<https://www.editorialmanager.com/jgp/>

Your username is: jcmvieira@yahoo.com

<https://www.editorialmanager.com/jgp/login.asp?i=342265&l=LESKGNKT>

Thank you for submitting your work to American Journal of Geriatric Psychiatry.

Kind Regards,

David Newcombe
Managing Editor
American Journal of Geriatric Psychiatry

FAQ: How can I reset a forgotten password?

https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/28452/supporthub/publishing/kw/editorial+manager/

For further assistance, please visit our customer service site:

<https://service.elsevier.com/app/home/supporthub/publishing/>. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about Editorial Manager via interactive tutorials. You can also talk 24/7 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email.

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/jgp/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.