

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E CIÊNCIAS
DO COMPORTAMENTO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA POLIMEDICADOS USUÁRIOS DE
CLOZAPINA: ALTERAÇÕES NO HEMOGRAMA E PRINCIPAIS
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENVOLVENDO CLOZAPINA**

Farm. André Tavares Victorino

Orientadora: Dra. Keila Maria Mendes Ceresér

PORTO ALEGRE,

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E CIÊNCIAS
DO COMPORTAMENTO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA POLIMEDICADOS USUÁRIOS DE
CLOZAPINA: ALTERAÇÕES NO HEMOGRAMA E PRINCIPAIS
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENVOLVENDO CLOZAPINA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal do Rio Grande Do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

André Tavares Victorino

Orientadora: Keila Maria Mendes Ceresér

Porto Alegre, 2018

Espaço para a ficha catalográfica

CIP - Catalogação na Publicação

Victorino, André Tavares
Pacientes com esquizofrenia polimedicados
usuários de clozapina: alterações no hemograma e
principais interações medicamentosas envolvendo
clozapina. / André Tavares Victorino. -- 2018.
55 f.
Orientadora: Keila Maria Mendes Ceresêr.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do
Comportamento, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Esquizofrenia. 2. Clozapina. 3. Interações
Medicamentosas. 4. Hemograma. I. Ceresêr, Keila
Maria Mendes, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

*“Bom mesmo é ir à luta com determinação,
abraçar a vida com paixão,
perder com classe
e vencer com ousadia,
porque o mundo pertence a quem se
atreve e a vida é muito para ser insignificante”*

Augusto Branco

AGRADECIMENTOS

A elaboração deste trabalho não teria sido possível sem a colaboração, estímulo e empenho de diversas pessoas. Gostaria, pelo fato, de expressar toda a minha gratidão e apreço a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para que esta tarefa se tornasse uma realidade. A todos quero manifestar os meus sinceros agradecimentos.

Em primeiro lugar, à amiga professora Doutora Keila Ceresér, para quem não há agradecimentos que cheguem. Como professora foi o expoente máximo, abriu-me horizontes, ensinou-me principalmente a pensar. Como amiga é o que todos desejamos, está sempre ao nosso lado sem precisarmos de pedir o que quer que seja.

Aos colegas do centro de pesquisas clínicas: Lenise Petter, Iarsan Salah, Raquel Jacobus e Victor Córdova.

Ao meu pai (*in memoriam*) e a minha mãe, pela sólida formação dada até minha juventude, que me proporcionou a continuidade nos estudos até à chegada a este mestrado, os meus eternos agradecimentos.

As minhas irmãs pelo incentivo e apoio.

Finalmente, as minha filhas Amanda e Júlia agradeço todo o amor, carinho e admiração.

A todos aqueles que tiveram alguma contribuição neste meu processo de crescimento pessoal e profissional.

RESUMO

Os pacientes com esquizofrenia geralmente são polimedicados e as alterações no hemograma e as interações medicamentosas são prevalentes neste grupo de pacientes. A clozapina demonstrou ser eficaz em pacientes resistentes ao tratamento. A agranulocitose e a neutropenia são os principais efeitos adversos da clozapina. Avaliamos as alterações no hemograma nos últimos cinco anos e as interações medicamentosas em pacientes estáveis com esquizofrenia, usuários de clozapina. Foram recrutados cento e vinte e um pacientes ambulatoriais com esquizofrenia. O diagnóstico foi feito por exame clínico utilizando a Lista de verificação de critérios operacionais para doença psicótica (OPCRIT). Os dados foram coletados através de revisão de registros médicos e entrevistas por três pesquisadores devidamente treinados. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento antes da coleta de dados. Apenas 18 pacientes (14,90%) usaram clozapina isoladamente, todos os outros eram polimedicados (mediana, 3 medicamentos, amplitude entre 1-11). 58,7% dos pacientes apresentaram alterações no hemograma nos últimos 5 anos. Quatorze tipos de interações medicamentosas de gravidade moderada ou maior foram identificados nas amostras do estudo. O controle hematológico e o conhecimento das interações medicamentosas são fundamentais para o sucesso do tratamento. Este conhecimento também é importante para melhorar o aconselhamento aos pacientes sobre o uso correto de medicamentos.

ABSTRACT

Patients with schizophrenia are usually polymedicated and changes in blood counts and drug interactions are prevalent in this group of patients. Clozapine has been shown to be efficacious in treatment-resistant patients. Agranulocytosis and neutropenia are the main adverse effects of clozapine. We evaluated changes in blood count in the last five years and drug interactions in stable schizophrenic patients using clozapine. One hundred and twenty one outpatients with schizophrenia were recruited. The diagnosis was made by clinical examination using the Operational Criteria Checklist for Psychotic Illness (OPCRIT). Data were collected through medical record review and interviews by three properly trained researchers. All participants signed a consent form before data collection. Only 18 patients (14.90%) used clozapine alone, all others were polymedicated (median, 3 drugs; range, 1-11 drugs). 58.7% of patients had changes in the blood count during the last 5 years. Fourteen types of drug interactions of moderate or major severity were identified in the study samples. Hematological control and knowledge of drug interactions are critical to the success of treatment. This knowledge is also important for improved advice to patients on the correct use of medications.

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|---|----------------|
| Células Brancas Sanguíneas | CBS |
| Centro de Pesquisas Clínicas | CPC |
| Citocromo P450 | P450 ou CYP |
| Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média | CHCM |
| Contagem Absoluta de neutrófilos | ACN |
| Dopamina | D |
| Fator de Necrose Tumoral Alfa | TNF- α |
| Hemoglobina Corpuscular Média | HCM |
| Hospital de Clínicas de Porto Alegre | HCPA |
| Interação Medicamentosa | IM |
| Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina | ISRS |
| Operational Criteria Checklist for Psychotic Illness | OPCRIT |
| Peptídeo Natriurético tipo B | BNP |
| Programa de esquizofrenia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre | PRODESQ- HCPA |
| Quinta Edição do Manual Estatístico dos Transtornos Psiquiátricos | DSM-5 |
| Secretaria de Assistência à Saúde – Ministério da Saúde | SAS/MS |
| Serotonina (5-hidroxitriptamina) | 5HT |
| Sistema Nervoso Central | SNC |
| Sistema Único de Saúde | SUS |
| Teste qui-quadrado | X ² |
| Volume Corpuscular Médio | VCM |

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| APRESENTAÇÃO | 8 |
| 1.INTRODUÇÃO | 11 |
| 1.1 Esquizofrenia | 11 |
| <i>1.1.1 Conceitos introdutórios</i> | 11 |
| <i>1.1.2 Farmacoterapia</i> | 12 |
| <i>1.1.3 Clozapina</i> | 13 |
| 1.2 Hemograma | 15 |
| 1.3 Interações Medicamentosas | 19 |
| 2. JUSTIFICATIVA | 20 |
| 3. OBJETIVOS | 21 |
| 3.1 Objetivo primário | 21 |
| 3.2 Objetivos secundários | 21 |
| 4. MATERIAIS E MÉTODOS | 23 |
| 4.1 Delineamento | 23 |
| 4.2 Local do Estudo | 23 |
| 4.3 Critérios de inclusão | 23 |
| 4.4 Variáveis estudadas | 24 |
| 4.5 Análise estatística | 24 |
| 4.6 Aspectos éticos | 24 |
| 5. RESULTADOS | 25 |
| 5.1 Paper | 25 |
| 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES | 48 |
| 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 50 |

APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de Mestrado intitulada **PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA POLIMEDICADOS USUÁRIOS DE CLOZAPINA: ALTERAÇÕES NO HEMOGRAMA E PRINCIPAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENVOLVENDO CLOZAPINA**, apresentada ao programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento. O material é dividido em oito partes, na ordem que segue:

1. Introdução
2. Justificativa
3. Objetivos
4. Materiais e Métodos
5. Resultados

Artigo: **“Changes in blood count and drug interactions in outpatients with schizophrenia using clozapine”**.

6. Considerações finais e conclusões
7. Referências Bibliográficas

1. INTRODUÇÃO

1.1 Esquizofrenia

A esquizofrenia é uma doença mental crônica, caracterizada por distorções do pensamento, delírios bizarros, alterações na senso-percepção e respostas emocionais inadequadas, que podem levar o paciente a algum grau de deterioração (Tamminga, Thaker e Medoff, 2006) e pode ser vista como um dos principais transtornos psiquiátricos, considerando-se a diversidade e gravidade de suas manifestações clínicas, a complexidade do tratamento e, sobretudo, o impacto causado às famílias, à sociedade e aos próprios pacientes (Neto *et al.*, 2013).

1.1.1 Conceitos introdutórios

A esquizofrenia atinge 1% da população e se caracteriza por ser grave e produzir uma deterioração do funcionamento cognitivo do indivíduo; costuma se manifestar no final da adolescência e início da vida adulta, afetando ambos os sexos (Mari e Leitão, 2000). Alguns pacientes evoluem de forma progressiva para a cronicidade, enquanto outros apresentam exacerbações e remissões durante o curso da doença (Tamminga, Thaker e Medoff, 2006).

Os sintomas característicos da esquizofrenia podem ser enquadrados em duas grandes categorias: positivos e negativos. Os sintomas positivos (ou produtivos) parecem refletir um excesso ou distorção de funções normais, como, por exemplo, alucinações, delírios e distúrbios do pensamento. Os sintomas negativos (ou deficitários) indicam uma diminuição ou perda de funções normais, tais como: embotamento afetivo, retraimento social, pobreza da fala (alogia) e do conteúdo, falta de motivação, de auto-higiene e anedonia (Costa e Andrade, 2011).

1.1.2 Farmacoterapia

Até o momento, não é possível prevenir a esquizofrenia. Dessa forma, o foco comum é o tratamento e a reabilitação do paciente. A farmacoterapia tem provado ser o ponto chave na terapêutica da doença. Embora não curativos, os fármacos antipsicóticos se estabeleceram como o tratamento primário para todos os estágios da doença e possibilitam uma redução no tempo de hospitalização e a possibilidade de manutenção dos pacientes por mais tempo em seus lares, sendo classificados em duas categorias: os antipsicóticos típicos e os atípicos. A distinção entre eles pode estar embasada em alguns fatores como: perfil do receptor, incidência de efeitos colaterais extrapiramidais, eficácia no grupo de pacientes resistente ao tratamento e eficácia contra sintomas negativos (Kaplan, 1997; Curran, *et al.*, 2002), Somente a clozapina apresenta clara diferença de eficácia no grupo de pacientes resistentes ao tratamento (Gama *et al.*, 2004; Zortea *et al.*, 2009).

As combinações de antipsicóticos típicos e atípicos parecem ser comuns, porém não há consenso quanto ao aumento da eficácia; além disso, a segurança e tolerabilidade podem ficar comprometidas, aumentando os custos dos cuidados em saúde (Davids *et al.*, 2006).

A Portaria SAS/MS nº 364 de 09/04/2013 aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas para a Esquizofrenia, dentro do Programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde. O componente Especializado da Assistência Farmacêutica foi regulamentado por meio da Portaria GM/MS nº 2981, de 26 de novembro de 2009, e substituiu em 1º de março de 2010, o antigo Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional.

A esquizofrenia vem sendo associada a co-morbidades significativas, tais como obesidade, dislipidemias, hipertensão arterial e diabetes mellitus tipo II, fatores que aumentam o risco cardiovascular e, por isso, vêm se tornando alvo de estudos. Diversas teorias tentam explicar a presença dos distúrbios metabólicos apresentados por pacientes esquizofrênicos, entre elas: estes distúrbios podem fazer parte da doença em si (pelo aumento do estresse e da resposta inflamatória), podem ser secundários à

vulnerabilidade genética, podem ser decorrentes de fatores relacionados ao estilo de vida ou podem ser resultado do efeito colateral do tratamento medicamentoso (Vargas e Santos 2011).

Os fatores de risco para a não adesão aos medicamentos na esquizofrenia são as variáveis relativas ao paciente (por exemplo: variáveis demográficas, como idade, estado civil, atitude para com o tratamento e a doença, nível de *insight*, medo de ser internado), à doença (em geral, os não aderentes têm níveis maiores de sintomas psicóticos positivos, com maior desorganização, hostilidade e desconfiança); também costumam ter menor adesão quando há uso ou abuso de álcool e/ou drogas, ao tratamento (efeitos colaterais, via de administração e complexidade do regime), aos profissionais de saúde (uma aliança terapêutica positiva facilita a adesão aos medicamentos e vice-versa) e ao ambiente (suporte social e familiar, questões financeiras) (Karow *et al.*, 2007; Rosa e Elkis, 2007).

Alguns medicamentos podem causar inflamação miocárdica por efeito direto no tecido cardíaco ou pela indução de reações de hipersensibilidade, que são frequentemente associadas como uma miocardite eosinofílica (Schultheiss *et al.*, 2011).

1.1.3 Clozapina

A clozapina é um antipsicótico atípico de segunda-geração com um perfil farmacológico complexo, tem demonstrada eficácia superior na melhora sintomática de pacientes com esquizofrenia refratária a tratamento com outros antipsicóticos (Essali *et al.*, 2009; Brasil, 2013). Descoberta em 1958 foi o primeiro antipsicótico atípico, efetivo no tratamento de sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. No entanto, o desenvolvimento e comercialização foram interrompidos em 1975, devido à informação de que pacientes que desenvolveram agranulocitose na Finlândia enquanto estavam sendo tratados com clozapina (Pons *et al.*, 2012).

Um estudo realizado na Finlândia (Tiihonen *et al.*, 2009) mostra que a clozapina está associada com menores taxas de suicídio na esquizofrenia do que qualquer outro antipsicótico, típico ou atípico, além apresentar a menor taxa de “mortalidade por todas as causas” quando comparada a todos os outros antipsicóticos. Os autores até mesmo

sugerem que a restrição no uso da clozapina pode ter causado um número significativo de mortes prematuras no mundo todo em pacientes com esquizofrenia que foram expostos a outros antipsicóticos (Tiihonen *et al.*, 2009). Evidências como essas tem provocado a discussão quanto ao uso precoce da clozapina, inclusive em pacientes em primeiro episódio (Kerwin, 2007).

O perfil farmacológico da clozapina é notável e singular, garantindo sua classificação como um antipsicótico atípico, por conta de seu papel como antagonista dopaminérgico D2 e serotoninérgico 2A. No entanto, o perfil de ligação da clozapina inclui muito mais do que apenas o antagonismo de receptores 2A e D2, interagindo com diversos receptores serotoninérgicos e dopaminérgicos incluindo 5HT1A, 5HT2C, 5HT3, 5HT6, 5HT7, D1, D3 e D4. Apresenta também efeitos antimuscarínicos e anti-histamínicos, além de bloqueios adrenérgicos alfa 1 e alfa 2 (Iqbal *et al.*, 2003). Esse perfil complexo de ligação pode explicar parcialmente a eficácia da clozapina como agente antipsicótico; no entanto, as características clínicas da clozapina sugerem que mecanismos de ação adicionais estejam envolvidos na sua eficácia singular.

Apesar da eficácia, o uso de clozapina pode ser associado com efeitos adversos significantes; estes incluem alterações hematológicas, como: agranulocitose, neutropenia, leucocitose e efeitos cardíacos (Chow *et al.*, 2014), sendo descrito que o fármaco pode causar miocardite (Kilian *et al.*, 1999; Raedler, 2010). O aumento do número de complicações cardíacas mais graves (miocardites, pericardites e cardiomiopatias) descritas na literatura preocupa pelo risco de reações adversas cardíacas agudas em pacientes tratados com clozapina (Markovic *et al.*, 2011). O envolvimento miocárdico pode ser causado por granulomatose, doenças sistêmicas ou processos auto-imunes, que têm seus mecanismos frequentemente desconhecidos; porém, todas essas etiologias são menos comuns do que a miocardite induzida por vírus ou cardiomiopatia pós-inflamatória (Schultheiss *et al.*, 2011).

O exato mecanismo de indução de miocardite pela clozapina, bem como a incidência desta associação, não estão claramente entendidos até o momento; estudos preliminares têm mostrado aumento das catecolaminas. O tratamento com clozapina tem sido associado com elevação dos níveis plasmáticos de catecolaminas, como norepinefrina e epinefrina; no entanto, a clozapina não pode ser considerada a única

causa deste aumento. O envolvimento de citocinas inflamatórias não pode ser negligenciado. Clozapina induzindo miocardites tem sido associado com um aumento da liberação citocinas inflamatórias, incluindo interleucinas e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (Basel *et al.*, 2014).

A atual regra “padrão ouro” para diagnóstico de miocardites são os achados histológicos de uma biópsia endomiocárdica. No entanto, a natureza desigual da doença e o viés de observador na descrição podem reduzir a probabilidade de um diagnóstico definitivo. Leucocitose e elevados níveis de marcadores antiinflamatórios (p.ex., taxa de eritrócitos sedimentados e proteína C-reativa) são também observados em pacientes com miocardites, mas não são específicos (Layland *et al.*, 2009). Biomarcadores cardíacos, incluindo creatina quinase e troponina, são rotineiramente analisados em pacientes com suspeita de miocardites. O Peptídeo Natriurético tipo-B (BNP) é liberado pela parede ventricular em resposta ao aumento da liberação de estresse e reflete no estado hemodinâmico do coração, sendo uma ferramenta altamente precisa para o diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva em pacientes com dispneia (Layland *et al.*, 2009).

A clozapina está associada á plaquetopenia e agranulocitose (Atmaca *et al.*, 2013; Cohen and Monden 2013); também síndrome metabólica e hiperlipidemia (Atmaca *et al.*, 2013; Chow *et al.*, 2014; Raja & Raja, 2014) e convulsões (Raja & Raja, 2014). Pacientes que usam clozapina devem realizar hemograma com contagem de plaquetas semanalmente durante as primeiras 18 semanas de tratamento e mensalmente posteriormente (Brasil, 2013).

1.2 Hemograma

O hemograma é o exame que avalia as células sanguíneas, sendo constituído pela contagem das hemácias (células vermelhas), leucócitos (células brancas), hemoglobina, hematócrito e plaquetas (trombócitos). Um aumento do número de plaquetas é denominado trombocitose e correlaciona-se com formação de trombos intravasculares. A trombocitopenia é a redução nas plaquetas circulantes. Um hemograma completo consiste do hemograma completo, mais a contagem diferencial dos leucócitos (monócitos, linfócitos, eosinófilos, basófilos e neutrófilos). Os monócitos

possuem um único núcleo; são células grandes capazes de entrarem no tecido conjuntivo frouxo, onde se desenvolvem em grandes células fagocíticas denominadas macrófagos, que podem ingerir bactérias e outras substâncias estranhas ao organismo. Monocitose é o aumento do número de monócitos acima do seria esperado em um indivíduo, ocorrendo em infecções virais, certos tipos de leucemia e após quimioterapia. Os linfócitos são o segundo tipo mais abundante de leucócitos (após os neutrófilos), sendo importantes nas respostas imunes específicas, incluindo a produção de anticorpos. Linfocitose é o aumento do número absoluto de linfócitos, enquanto que linfopenia é a redução da contagem de linfócitos. Em adultos, seu aumento pode ser indício de infecção viral ou leucemia linfocítica crônica e sua diminuição ocorre principalmente em casos de desnutrição. Os eosinófilos fagocitam complexos antígeno-anticorpo. O número de eosinófilos circulantes aumenta de forma muito acentuada no sangue circulante durante as reações alérgicas, e durante as infestações parasitárias. Eosinofilia é o aumento do número absoluto de eosinófilos, ultrapassando o número de referência, enquanto que eosinopenia corresponde à redução da contagem de eosinófilos abaixo da que seria esperada em um indivíduo. Os basófilos liberam histamina, contribuindo para as respostas alérgicas dilatando e permeabilizando os vasos sanguíneos e heparina, que previne a coagulação do sangue. Basofilia corresponde a um aumento acentuado nas contagens de basófilos, sendo comum em processos alérgicos. Os neutrófilos são conhecidos também como polimorfonucleares e são capazes de deixar os vasos sanguíneos e entrar nos tecidos, onde protegem o corpo e fagocitando bactérias e substâncias estranhas ao organismo. Neutrofilia ou neutrocitose é a elevação da contagem absoluta de neutrófilos acima da que seria considerada normal, enquanto que neutropenia ou neutrocitopenia é a diminuição do número absoluto de neutrófilos. A agranulocitose é uma síndrome caracterizada pela diminuição severa e passageira dos neutrófilos do sangue, com preservação das demais séries. (Failace, 2015; Vivas, 2018).

O quadro a seguir mostra os valores de referência para um hemograma no laboratório em que foram feitas as análises do material de nossos pacientes. Em negrito, os elementos que serão discutidos no trabalho, pois foram encontradas alterações ao longo dos cinco anos avaliados.

| Teste | Valores de Referência adultos |
|--|--|
| Hematócrito (%) | Homens: 41-53 Mulheres: 36-46 |
| Hemoglobina (g/dL) | Homens: 13,5-17,5 Mulheres: 12,0-16,0 |
| Eritrócitos ($10^6/\mu\text{L}$ ou $10^{12}/\text{L}$) | Homens: 4,5-5,7 Mulheres: 4,0-5,2 |
| VCM (fL) | 80-100 |
| HCM (pg) | 26-34 |
| CHCM (g/dL) | 31-35 |
| Leucócitos totais ($10^3/\mu\text{L}$ ou $10^9/\text{L}$) | 4,0-11,0 |
| Neutrófilos ($10^3/\mu\text{L}$ ou $10^9/\text{L}$) | 1,8-7,7 |
| Linfócitos ($10^3/\mu\text{L}$ ou $10^9/\text{L}$) | 1,0-4,8 |
| Monócitos ($10^3/\mu\text{L}$ ou $10^9/\text{L}$) | 0,3 |
| Eosinófilos ($10^3/\mu\text{L}$ ou $10^9/\text{L}$) | 0,2 |
| Basófilos ($10^3/\mu\text{L}$ ou $10^9/\text{L}$) | <0,1 |
| Plaquetas ($/\text{mm}^3$) | 130.000-400.000 |

Figura 1: Quadro com os valores de referência para o hemograma, conforme laboratório de análises clínicas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre..

Agranulocitose e neutropenia são os principais efeitos adversos da clozapina (Abanmy *et al.*, 2014; Raja & Raja, 2014). A incidência de agranulocitose é cerca de 1%, e a neutropenia ocorre em cerca de 3% dos usuários, com o alto risco entre as primeiras 16-18 semanas de tratamento. A contagem de neutrófilos aumenta e diminui em paralelo aos leucócitos, e a evolução de leucócitos reflete a evolução dos neutrófilos (Demler and Trigoboff, 2011; Abanmy *et al.*, 2014). Leucopenia média [células brancas sanguíneas (CBS) com contagem de $3500-3000/\text{mm}^3$ ou absoluta [contagem de neutrófilo (ACN) de $2000-1500/\text{mm}^3$], leucopenia moderada (CBS $3000-2000/\text{mm}^3$, ACN $1500-1000/\text{mm}^3$), ou leucopenia grave (CBS contagem $< 2000/\text{mm}^3$, ACN $< 1000/\text{mm}^3$) são descrições usadas para definir a gravidade da leucopenia (Aydin *et al.*, 2016). Agranulocitose é definida como $\text{ACN} \leq 500/\text{mm}^3$ (Balda *et al.*, 2015). Neutropenia é definida como contagem de neutrófilos entre $500/\text{mm}^3$ e $1500/\text{mm}^3$. Se ocorrer neutropenia durante o tratamento, a clozapina deverá ser interrompida ou descontinuada (Nykiel *et al.* 2010).

Os mecanismos de agranulocitose e neutropenia induzidas pela clozapina não estão bem claros (NG *et al.*, 2014), mas fatores genéticos, tão bem como mecanismos imunológicos e tóxicos podem ter um importante papel (Yagcioglu *et al.*, 2011).

1.3 Interações Medicamentosas

Podemos conceituar Interação Medicamentosa (IM) como sendo o resultado de uma interferência no efeito de um medicamento por outro medicamento, alimentos, bebidas ou por alguns agentes químicos ambientais (Santos et al., 2009). As IM estão entre as maiores causas de morbi-mortalidade e podem ocorrer por mecanismos variados, via farmacocinética ou farmacodinâmica (McCance-Katz et al., 2010; Kennedy et al., 2013; Vilar et al., 2017), podendo ser desejáveis ou benéficas quando, por exemplo, um fármaco aumenta a ação ou reduz os efeitos adversos de outro (Ditadi e Colet, 2010; Vilar et al., 2017). Aquelas que resultam na redução da atividade de um fármaco podem ser difíceis de serem detectadas, podendo ser responsáveis pelo insucesso do tratamento, ou mesmo pela progressão da doença (Ditadi e Colet, 2010). Fatores genéticos, sexo, comorbidades e hábitos alimentares podem influenciar a ocorrência de IM, sendo normalmente pacientes com doenças crônicas mais suscetíveis (Burque et al., 2015).

Conforme Bachmann e colaboradores (2006), as IM podem ser classificadas farmacologicamente quanto à gravidade como: de menor gravidade (efeitos tolerados e sem necessidade de intervenção médica na maior parte dos casos), moderadas (há necessidade de intervenção médica) e maior gravidade (quando o efeito pode levar à invalidez ou morte do paciente).

2 JUSTIFICATIVA

Grande parte dos pacientes com esquizofrenia refratária utiliza a clozapina, sendo este o perfil dos pacientes do PRODESQ-HCPA. Como a medicação vem sendo utilizada continuamente e são descritos na literatura alterações hematológicas e interações medicamentosas, este trabalho é importante para a identificação de tais problemas, a fim de que o paciente receba um tratamento adequado.

3 OBJETIVOS

3.1 *Objetivo primário*

Avaliar retrospectivamente (nos últimos cinco anos) uma amostra de portadores de esquizofrenia do PRODESQ/HCPA, usuários de clozapina quanto às alterações no hemograma e interações medicamentosas e associar estas variáveis com tempo de uso e dose diária de clozapina.

3.2 *Objetivos secundários*

- Identificar a distribuição de portadores de esquizofrenia no PRODESQ/HCPA quanto ao gênero, idade, raça, estado civil, ocupação, tempo de doença, tabagismo, uso de álcool e uso de drogas.

- Identificar número de internações psiquiátricas dos portadores de esquizofrenia do PRODESQ/HCPA que usam clozapina nos últimos cinco anos.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Delineamento

Coorte retrospectiva.

4.2 Local do estudo

Ambulatório de esquizofrenia (PRODESQ) e Centro de Pesquisas Clínicas (CPC) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

4.3 Critérios de inclusão

Foram analisados os exames laboratoriais realizados por pacientes usuários de clozapina do PRODESQ no período entre 01/01/2011-31/12/2015.

4.4 Variáveis estudadas

- Perfil demográfico e sócio-econômico
 - Sexo, idade, etnia, estado civil, ocupação.
- Fatores de risco/hábitos
 - História familiar, tabagismo (atual e passado), álcool (atual e passado), drogas de abuso (atual e passado).
- Parâmetros clínico-laboratoriais
 - Número de internações psiquiátricas e episódios nos últimos cinco anos;
 - Hemograma nos últimos cinco anos;
- Medicação atual e passada;
- Dose média diária de clozapina utilizada e tempo de uso
- Interações Medicamentosas.

4.5 Análise estatística

Para as análises estatísticas foi utilizado o programa estatístico SPSS 21.0. A normalidade das variáveis foi testada através do teste de Kolmogorov-Smirnov, sendo realizados os testes adequados conforme a distribuição das variáveis. Variáveis categóricas foram analisadas através do teste exato de Fisher ou teste do Qui-quadrado (X^2). Em todos os testes, foi considerada a significância estatística de 0,05.

4.6 Aspectos éticos

O estudo seguiu as condições estabelecidas na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e foi submetido à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do HCPA, abrangendo os princípios bioéticos de autonomia, beneficência, não-maleficência, veracidade e confidencialidade.

O grupo de pesquisa garante a confidencialidade das informações.

Por se tratar de um estudo baseado em informações retiradas de prontuários, não houve necessidade de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Todos os pesquisadores envolvidos assinaram o Termo de Compromisso para utilização de Dados (anexo I).

Caso fossem detectados efeitos adversos, interações medicamentosas ou alterações nos parâmetros séricos avaliados, a equipe de pesquisa discutiu o caso com os professores-psiquiatras responsáveis pelo ambulatório de esquizofrenia, para que fossem tomadas as decisões mais adequadas ao estado do paciente.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA sob o número 16-0144.

5 RESULTADOS


5.1 Artigo

Submetido ao Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences

● [RCFBA] Submission Acknowledgement

[Exibir detalhes](#)

De:

irani@fcfar.unesp.br 

Não mostrar mais esta mensagem

[Cancelar](#) [Continuar](#)

Dra Keila Maria Ceresér:

Thank you for submitting the manuscript, "Changes in blood count and drug interactions in outpatients with schizophrenia using clozapine" to Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences. With the online journal management system that we are using, you will be able to track its progress through the editorial process by logging in to the journal web site:

Manuscript URL:

<http://seer.fcfar.unesp.br/rcfba/index.php/rcfba/author/submission/771>

Username: keilacereser

If you have any questions, please contact me. Thank you for considering this journal as a venue for your work.

Maria Irani Coito

Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences

Prof. Dra. Ana Marisa Fusco Almeida
Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada
rcfba@fcfar.unesp.br
<http://seer.fcfar.unesp.br/rcfba/index.php/rcfba>

 [Miniaturas de anexos Vídeos detectados neste e-mail](#)

[Todos os anexos](#) [Só multimídias](#) [Só documentos](#) [Só executáveis](#) [Outros](#)

[Exibir todas as fotos \(slideshow\)](#)

[Baixar todos os anexos](#)



Atenção: anexos podem danificar e expor seu computador a riscos. [Saiba mais.](#)

Changes in blood count and drug interactions in outpatients with schizophrenia using clozapine

Alterações no hemograma e interações medicamentosas em pacientes ambulatoriais com esquizofrenia usuários de clozapina

Short running title: Caring for clozapine in schizophrenia

André Tavares Victorino¹ Lenise Petter Francesconi^{1,2,3}, Iarsan Ardeola Salah², Victor Hugo Schaly. Cordova², Paulo Silva Belmonte de Abreu^{1,3}, Keila Maria Mendes Ceresér^{*1,2,3}

1-Postgraduate Program in Psychiatry and Behavioral Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, (Rua Ramiro Barcelos, 2400, 2ºandar, CEP 90035-903), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

2-Schizophrenia Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, (Rua Ramiro Barcelos, 2350, 4ºandar, sala 400N, CEP 90035-903), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

3-Laboratory of Molecular Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, (Rua Ramiro Barcelos, 2350, Centro de Pesquisa Experimental, CEP 90035-903), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

*corresponding author:

email: keila.cereser@uol.com.br

Postgraduate Program in Psychiatry and Behavioral Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, (Rua Ramiro Barcelos, 2400, 2ºandar, CEP 90035-903), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. Phone number: (+55) 51-33085624

ABSTRACT

Patients with schizophrenia are usually polymedicated and changes in blood counts and drug interactions are prevalent in this group of patients. Clozapine has been shown to be efficacious in treatment-resistant patients. Agranulocytosis and neutropenia are the main adverse effects of clozapine. We evaluated changes in blood count I the last five years and drug interactions in stable schizophrenic patients using clozapine. One hundred and twenty one outpatients with schizophrenia were recruited. The diagnosis was made by clinical examination using the Operational Criteria Checklist for Psychotic Illness (OPCRIT). Data were collected through medical record review and interviews by three properly trained researchers. All participants signed a consent form before data collection. Only 18 patients (14.90%) used clozapine alone, all others were polymedicated (median, 3 drugs; range, 1-11 drugs). 58.7% of patients had changes in the blood count during the last 5 years. Fourteen types of drug interactions of moderate or major severity were identified in the study samples. Hematological control and knowledge of drug interactions are critical to the success of treatment. This knowledge is also important for improved advice to patients on the correct use of medications.

Keywords: Blood count. Drug interactions. Schizophrenia. Clozapine.

RESUMO

Os pacientes com esquizofrenia geralmente são polimedicados e as alterações no hemograma e interações medicamentosas são prevalentes neste grupo de pacientes. A clozapina demonstrou ser eficaz em pacientes resistentes ao tratamento. A agranulocitose e a neutropenia são os principais efeitos adversos da clozapina. Avaliamos as alterações no hemograma nos últimos cinco anos e as interações medicamentosas em pacientes estáveis com esquizofrenia usuários de clozapina. Foram recrutados cento e vinte pacientes ambulatoriais com esquizofrenia. O diagnóstico foi feito por exame clínico utilizando o Inventário de Critérios Operacionais para Doenças Psicóticas, *Operational Criteria Checklist for Psychotic Illness* (OPCRIT). Os dados foram coletados através de revisão de prontuários e entrevistas por três pesquisadores devidamente treinados. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento antes da coleta de dados. Apenas 18 pacientes (14,90%) usaram clozapina isoladamente; todos os outros foram polimedicados (mediana 3 medicamentos, amplitude 1-11 medicamentos). 58,7% dos pacientes apresentaram alterações no hemograma nos últimos 5 anos. Quatorze tipos de interações medicamentosas de gravidade moderada ou maior foram identificados nas amostras do estudo. O controle hematológico e o conhecimento das interações medicamentosas são fundamentais para o sucesso do tratamento. Este conhecimento também é importante para melhorar o aconselhamento aos pacientes sobre o uso correto de medicamentos.

Palavras-chave: Hemograma. Interações Medicamentosas. Esquizofrenia. Clozapina.

INTRODUCTION

Schizophrenia is a chronic mental illness characterized by distortions of thinking, bizarre delusions, changes in sense perception and inappropriate emotional responses, which may subject the patient to some degree of deterioration, affecting an average of 1% of the population (Mari and Leitão 2000; Mc Grath *et al.* 2008). Clear diagnostic criteria based on phenomenological characteristics are described in the DSM V (APA 2013). In general, symptoms first appear in late adolescence or early adulthood, and the course of the disease varies from patient to patient. Some patients progressively evolve to chronicity, while, in other patients, the disease runs a course of exacerbations and remissions (Tamminga *et al.* 2006; McGrath *et al.* 2008). Pharmacotherapy has proven to be a key component in the treatment of schizophrenia. Antipsychotic drugs, although not curative, are the mainstay of primary treatment for all stages of the disease, leading to a reduction in length of hospital stay and the possibility of keeping patients at home for longer periods. These drugs are divided into typical and atypical antipsychotics, and the distinction between them is based on factors such as the receptor profile, incidence of extrapyramidal side effects, efficacy in treatment-resistant patients, and efficacy against negative symptoms (Kaplan 2017). Atypical antipsychotics are less likely to induce extrapyramidal side effects (Curran *et al.* 2002), and, within this group, only clozapine has been shown to be efficacious in treatment-resistant patients (Gama *et al.* 2004; Zortea *et al.* 2009). Treatment with a combination of typical and atypical antipsychotics seems to be a common practice, but there is no consensus on its increased efficacy. Moreover, safety and tolerability may be compromised, increasing health care costs (Davids *et al.* 2006).

The pharmacological profile of clozapine is remarkable and unique, ensuring its classification as a second-generation antipsychotic due mainly to its role as a D2

dopaminergic and 2A serotonergic antagonist. However, the binding profile of clozapine is even more complex as it interacts with various serotonergic and dopaminergic receptors, including 5HT1A, 5HT2C, 5HT3, 5HT6, 5HT7, D1, D3, and D4. It also has antimuscarinic and antihistaminic effects as well as alpha-1 and alpha-2 adrenergic blockers. This complex binding profile may partially explain the efficacy of clozapine as an antipsychotic agent, but the clinical features of clozapine suggest that additional mechanisms of action are behind its unique efficacy (Iqbal *et al.* 2003).

Despite its efficacy, the use of clozapine is associated with significant adverse effects. These include thrombocytopenia, agranulocytosis, neutropenia, leukocytosis, metabolic syndrome, hyperlipidemia, and cardiac effects (Atmaca *et al.* 2013; Cohen and Monden 2013; Chow *et al.* 2014). Clozapine users should therefore be monitored with complete blood and platelet counts weekly for the first 18 weeks of treatment, and monthly thereafter (Brasil 2013).

Agranulocytosis and neutropenia are the main adverse effects of clozapine (Abanmy *et al.* 2014; Raja and Raja 2014). The incidence of agranulocytosis is about 1%, and neutropenia occurs in about 3% of users, with the high risk between the first 16-18 weeks of treatment. Neutrophil count increases and decreases in parallel to leukocytes, and leukocyte evolution reflects the evolution of neutrophils (Demler and Trigoboff 2011; Abanmy *et al.* 2014). The mechanisms of agranulocytosis and neutropenia induced by clozapine are not very clear (NG *et al.*, 2014), but genetic factors, as well as immunological and toxic mechanisms may play an important role (Yagcioglu *et al.* 2011).

Drug interaction (DI) may be defined as the modification of the effect of a drug by another drug, food, and beverage or by some environmental chemical agents (Santos *et al.* 2009). DIs are major causes of morbidity and mortality and can affect drug

therapy via pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanisms (McCance-Katz *et al.* 2010; Kennedy *et al.* 2013; Vilar *et al.* 2017). DIs may be desirable or beneficial if, for example, one drug enhances the action or inhibits the adverse effects of another drug (Ditadi and Colet 2010; Vilar *et al.* 2017). However, it may be difficult to detect those interactions that reduce drug activity, which may lead to treatment failure or even disease progression (Ditadi and Colet 2010). Genetic factors, sex, comorbidities and eating habits may influence the occurrence of DIs, and patients with chronic diseases are usually more susceptible (Burque *et al.* 2015). DIs can be classified pharmacologically, according to the severity of the interference effect, as follows: minor (effects can be tolerated without medical intervention), moderate (medical intervention is required), and major (effects may lead to the patient's disability or death) (Bachmann *et al.* 2006).

The aim of the present study was to identify changes in blood count and DIs in outpatients with schizophrenia who are users of clozapine.

METHODS

Study design and inclusion criteria

A cohort study was conducted at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, southern Brazil, with a convenience sample. The study population consisted of patients who received care at the Schizophrenia and Dementia Program Outpatient Clinic of the institution (PRODESQ) in 2016 and 2017. The diagnosis was made using the Operational Criteria Checklist for Psychotic Illness (OPCRIT). A total of 214 patients were diagnosed as having schizophrenia. Of these, 121 were selected for inclusion because they met the following eligibility criteria: current use of clozapine and age 18 or over. Clinical data from the last five years, such as number of psychiatric hospitalizations and changes in laboratory tests, were collected. Data were collected

through the review of medical records and interviews with patients and their relatives or companions by three properly trained researchers. All participants signed a consent form before data collection.

For the classification of DIs, we considered only those found in at least two of the following sources: Bachmann 2006, Martindale (Sweetman 2009) or Micromedex (2016). DIs was classified as moderate or major.

Statistical analysis

Quantitative variables were expressed as mean and standard deviation (SD) if normally distributed or median and interquartile range (IQR) if not normally distributed. The Kolmogorov-Smirnov test was used to assess data distribution. Categorical variables were expressed as absolute and relative frequencies.

The association between changes in blood counts and years of use of clozapine and the occurrence of drug interactions were tested using Fisher's Exact Test and Chi-square, respectively. The Mann-Whitney test was used to evaluate the difference between the daily dose of clozapine and the occurrence of changes in laboratory tests.

Statistical analyses were performed using SPSS, version 21.0 and p-values \leq 0.05 were considered significant.

Ethical aspects

The study was approved by the Research Ethics Committee at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (No. 16-0144) and the procedures were in accordance with the ethical standards of the responsible committee and with the Helsinki Declaration of 1975, which was revised in 1983

RESULTS

Most patients were men (n=94; 77.7%) and single (n=117; 96.7%), with a mean (SD) age of 41.06 (10.02) years. Median (IR) disease duration was 18.00 (15.00) years,

and most patients had been using clozapine for more than 4 years (n=87; 71.9%). Table 1 shows the characteristics of the patients.

Insert table 1.

As shown in table 1, 58.7% of patients had changes in the blood count during the last 5 years. Table 2 shows changes in blood count in the last 5 years.

Insert table 2.

Changes in the blood count of patients are associated with years of clozapine use ($p = 0.024$), being more frequent (76.1%) in those who use it for longer (more than four years of use). These changes were not associated with the occurrence of drug interactions ($p = 0.269$). Also, there is no difference in the daily dose of clozapine among patients who had or did not have changes in the blood count over the last five years ($p = 0.731$).

Only 18 patients (14.90%) used clozapine alone, while all other patients were polymedicated (median, 3 drugs; range, 1-11 drugs).

Among 121 patients, 14 types of DIs were identified as moderate or major (Table 3).

Insert table 3.

DISCUSSION

Although most studies report that agranulocytosis and neutropenia are the main adverse effects of clozapine (Abanmy et al., 2014; Raja and Raja 2014), we did not find these changes in our sample.

The increased levels of monocytes, neutrophils and eosinophils that we found were also observed in a study by Lee *et al.* (2015).

45.1% of the patients presented monocytosis in the last five years, with monocytes levels ranging from 4.0 and 14.7 ($\times 10^3/\mu\text{L}$). Monocytosis has been described in patients with schizophrenia (Rothermundt *et al.* 1998; Bergnink *et al.* 2014). Bergnink *et al.* (2014) hypothesized that the activation of monocytes, leading to monocytosis, is a consequence of the activation of microglia in schizophrenia.

38.0% of the patients presented neutrophilia or neutrocytosis in the last five years, with neutrophils levels ranging from 69.8 and 82.4 ($\times 10^3/\mu\text{L}$). Clozapine may raise neutrophil levels (Lee *et al.* 2015).

36.7% of the patients presented eosinophilia in the last five years, with eosinophils levels ranging from 1.2 and 8 ($\times 10^3/\mu\text{L}$). Clozapine-induced eosinophilia had been reported in several studies about blood dyscrasias in clozapine-treated patient. The pathophysiology of clozapine-induced eosinophilia is still unknown, but may occur with continued use of clozapine, suggesting the possibility of an acute allergic reaction. (Roberts *et al.* 2011; Ho and Lin, 2017). When eosinophilia develops without signs or symptoms of organ involvement, it may be safe to continue treatment with clozapine (Roberts *et al.* 2011).

The most prevalent interactions were between clozapine and benzodiazepines (32/121), selective serotonin reuptake inhibitors (17/121), omeprazole (15/121) and

amitriptyline, imipramine or clomipramine (13/121). The use of clozapine with benzodiazepines was prevalent among our patients (26.45%). It is known that these drugs may increase the toxicity of clozapine, with exacerbation of effects, such as sialorrhea, hypotension, and respiratory depression (Bachmann *et al.* 2006; Bitter *et al.* 2008; Sweetman 2009). Bitter *et al.* (2008) evaluated the use of clozapine and benzodiazepines in a cross-sectional study with 152 patients, 72 of them with schizophrenia. No serious adverse events were found in these patients and they should have frequent assessments of blood pressure and respiratory capacity.

The combined use of clozapine and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) was prevalent in our patients (14.05%), and these drugs are known to increase clozapine toxicity. An increase in clozapine levels and QT interval prolongation may occur, leading to cardiac arrhythmias. SSRI may inhibit the metabolism of clozapine via CYP2D6 (Bezchlibnyk-Butler *et al.* 2002; Bachmann *et al.* 2006; Sweetman 2009; Micromedex 2016). Our patients reported using citalopram, escitalopram, fluoxetine, and sertraline. Fersklew *et al.* (1998) reported a case of fatal DI caused by clozapine intoxication due to its interaction with fluoxetine. Fluoxetine promotes a 40-70% increase in plasma clozapine concentration via inhibition of CYP2D6 activity. The same effect has been observed with concomitant use of paroxetine and clozapine (Baumann 1996; Hiemke and Härter 2000; Spina and de leon 2014). In a study conducted by Avenoso *et al.* (1998), any alterations in the serum levels of citalopram were found, in doses of 40mg/day, in 15 patients stabilized with clozapine or risperidone for 6 months.

Many of our patients (12.40%) used omeprazole for gastroesophageal reflux disease, which is an undesirable effect related to the use of psychoactive drugs (Wiciński *et al.* 2017). It is known that omeprazole, an inducer of CYP1A2, may increase the metabolism of clozapine by decreasing its levels, and dose adjustment may be necessary

in these cases (Frick *et al.* 2003; Bachmann *et al.* 2006; Sweetman 2009; Li *et al.* 2013; Micromedex 2016). Pantoprazole does not appear to cause this effect and is an alternative drug in situations where it is not possible to concomitantly use omeprazole and clozapine (Li *et al.* 2013).

Amitriptyline, imipramine or clomipramine was used by 10.74% of our patients. Clozapine is a moderate inhibitor of CYP2D6, reducing the metabolism of tricyclic antidepressants by increasing its plasma levels. Therefore, an increase in the sedative effects may occur (Bachmann *et al.* 2006; Sweetman 2009; Smith and Curry 2011).

Clozapine was coadministered with chlorpromazine in 5.79% of our patients. Because clozapine can inhibit CYP2D6 activity, there may be an increase in chlorpromazine levels and QT interval prolongation, leading to cardiac arrhythmias (Bachmann *et al.* 2006; Sweetman 2009). It's recommend an increased focus on monitoring the QT interval in patients with schizophrenia receiving antipsychotics as polypharmacy (Elliott *et al.* 2017).

Lithium carbonate was used by 4.96% of our patients. Its combined use with clozapine may increase the risk of agranulocytosis as well as of extrapyramidal effects, especially tremors (Finley *et al.* 1995; Small *et al.* 2003; Bachmann *et al.* 2006; Sweetman 2009; Micromedex 2016).

Tobacco is a potent inducer of CYP1A2, decreasing clozapine levels (Bachmann *et al.* 2006; Sweetman 2009; Micromedex 2016). In the present study, 28.1% of patients were smokers. In several patients, clozapine levels increase when they stop smoking abruptly (during hospitalization, for example), thus increasing its toxicity (Hukkanen *et al.* 2010). This occurs due to the rapid dissipation of the enzymatic induction of CYP1A2 (Kroon 2007).

In the present study, we investigated outpatients with schizophrenia who are users of clozapine and found that most patients were polymedicated, which is consistent with the findings of previous studies involving patients with schizophrenia (Roh *et al.* 2015; Thompson *et al.* 2016). The main limitations of this study are the small sample size and absence of a control group. As an extension of this work, we plan to conduct a controlled study involving all patients receiving care at our service.

In conclusion, for treatment success in schizophrenia, it is essential to be aware of changes in laboratory tests, especially in blood count cells and potential DIs. This knowledge is also important for improved advice to patients on the correct use of medications. In addition, being aware of the patient's current and past history of medication use provides an opportunity to help patients recognize signs of toxicity and lack of efficacy.

ACKNOWLEDGEMENTS

Financial support was provided by FIPE-HCPA (Research and Events Support Fund at Hospital de Clínicas de Porto Alegre) and CNPq (process 475380/2013-4).

REFERENCES

- Abamny NO, Al-Jaloud A, Al-Jabr A, Al-Ruwaisan R, Al-Saeed W, Fatani S. Clozapine-induced blood dyscrasias in Saudi arab patients. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(4): 815-20.
- APA - AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
- Atmaca M, Kilic F, Temizkan A, Ustundag B. What about platelet counts in clozapine users? *Rev Recent Clin Trials.* 2013;8(2):74-7.
- Avenoso A, Facciola G, Scordo MG, Gitto C, Ferrante GD, Madia AG, et al. No effect of citalopram on plasma levels of clozapine, riperidone and their active metabolites in patients with chronic schizophrenia. *Clin Drug Inv.* 1998;16(5):393-8.
- Bachmann KA, Lewis JD, Fuller MA, Bonfiglio, MF. *Interações Medicamentosas.* 2 ed. Barueri, São Paulo: Manole; 2006. 890 p.
- Baumann P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 1996;31(6):444-69.
- Bergink V, Gibney SM, Drexhage HA. Autoimmunity, inflammation, and psychosis: a search for peripheral markers. *Biol Psychiatry.* 2014;75(4):324-31.
- Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries J. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs.* 12 ed. Seattle: Hogrefe & Huber Publishers, 2002. 276p.
- Bitter R, Demler TL, Opler L. Safety evaluation of the concomitant use of clozapine and benzodiazepines: a retrospective, cross-sectional chart review. *Journal of Psychiatric Practice.* 2008;14(5):265-70.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 364 de 09 de Abril de 2013. Dispõe sobre o Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas para a Esquizofrenia, dentro do Programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde. Brasília, Distrito Federal, 09/04/2013.

Burque RK, Francesconi LP, Victorino AT, Mascarenhas MA, Ceresér KM. Interações medicamentosas verificadas em um grupo de pacientes com transtorno bipolar. *Rev Eletron Farm.* 2015;12(1):11-26.

Chow V, Yeoh T, Ng ACC, Pasqualon T, Scott E, Plater J, et al. Asymptomatic left ventricular dysfunction with long-term clozapine treatment for schizophrenia: a multicenter cross-sectional cohort study. *Open heart.* 2014;1(1): e000030 eCollection.

Cohen D, Monden M. White blood cell monitoring during long-term clozapine treatment. *American Journal of Psychiatry.* 2013;170(4):366-9.

Curran S, Harris L, Macdoana A, Pollock C, Roney G, Silkstone D. Antipsychotics in clinical practice: guidelines for safe and effective use. *Hum Psychopharmacol.* 2002;17(2): 75-82.

Davids E, Bunk C, Specka M, Gastpar M. Psychotropic drug prescription in a psychiatric university hospital in Germany. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006;30(6): 1109-1116.

Demler TL, Trigoboff E. Are clozapine blood dyscrasias associated with concomitant medications? *Innov in Clin Neurosci.* 2011;8(4): 35-41.

Ditadi AC, Colet C. Interações medicamentosas potenciais em ambiente hospitalar: uma revisão bibliográfica. *Rev Contexto e Saúde.* 2010;10(18):29-36.

Elliott A, Johan Mørk T, Højlund M, Christensen T, Jeppesen R, Madsen N, et al. QTc interval in patients with schizophrenia receiving antipsychotic treatment as monotherapy or polypharmacy. *CNS Spectrums*. 2017;29:1-6.

Ferslew KE, Hagardorn AN, Harlan GC, McCormick WF. A fatal drug interaction between clozapine and fluoxetine. *J Forensic Sci*. 1998;43(5):1082-5.

Finley PR, Warner MD, Peabody CA. Clinical relevance of drug interactions with lithium. *Clinical Pharmacokinetics*. 1995;29(3):172-91.

Frick A, Kopitz J, Bergemann N. Omeprazole reduces clozapine plasma concentrations. A case report. *Pharmacopsychiatry*. 2003;36(3):121-3.

Gama CS, Souza CM, Lobato MI, Abreu PSB. Clozapine use report in 56 patients seen by Clerkship of Health and Environment of the State of Rio Grande do Sul's Program of Attention to the Refractory Schizophrenia. *Rev Psiquiatr RS*. 2004;26(1): 21-8.

Hiemke C, Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther*. 2000;85(1):11-28.

Ho YC, Lin HL. Continuation with clozapine after eosinophilia: a case report. *Ann Gen Psychiatry*. 2017; Dec 14;16:46. doi: 10.1186/s12991-017-0169-8.

Hukkanen J, Jacob Iii P, Peng M, Dempsey D, Benowitz NL. Effects of nicotine on cytochrome P450 2A6 and 2E1 activities. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69(2):152-9.

Iqbal MM, Rahman A, Husain Z, Mahmud SZ, Ryan WG, Feldman JM. Clozapine: a clinical review of adverse effects and management. *Ann Clin Psychiatry*. 2003;15(1):33-48.

Kaplan HI. *Compêndio de psiquiatria: ciências do comportamento e psiquiatria clínica*. 11 ed. Porto Alegre: Artmed; 2017. 1490p.

Kennedy WK, Jann MW, Kutscher EC. Clinically significant drug interactions with atypical antipsychotics. *CNS Drugs*. 2013;27(12):1021-48.

Kroon LA. Drug interactions with smoking. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(18):1917-21.

Lee J, Takeuchi H, Fervaha G, Powell V, Bhaloo A, Bies R, Remington G. The Effect of Clozapine on Hematological Indices: A 1-Year Follow-Up Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(5):510-6.

Li W, Zeng S, Yu LS, Zhou Q. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag*. 2013;9:259-71.

Mari JJ, Leitão RJ. A epidemiologia da esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22(suppl1): 15-17.

McCance-Katz EF, Sullivan LE, Nallani S. Drug interactions of clinical importance among the opioids, methadone and buprenorphine, and other frequently prescribed medications: a review. *The Am J Addict*. 2010;19(1):4-16.

McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 2008;30:67-76.

Micromedex® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare. 2016.

NG W, Kennar R, Uretrech J. Effect of clozapine and olanzapine on neutrophil kinetics: implications for drug-induced agranulocytosis. *Chem Res Toxicol*. 2014;27(7): 1104-8.

Raja M, Raja S. Clozapine safety, 40 years later. *Curr Drug Saf* 2014;9(3): 163-95.

Roberts CE, Mortenson LY, Merrill DB, Rafzadeh N, Smith TE, Lieberman JA. Successful rechallenge with clozapine after eosinophilia. *Am J Psychiatry*. 2011;168:1147–51.

Roh D, Chang JG, Yoon S, Kim CH. Antipsychotic Prescribing Patterns in First-episode Schizophrenia: A Five-year Comparison. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2015;13(3):275-82.

Rothermundt M, Arolt V, Weitzsch C, Eckhoff D, Kirchner H. Immunological dysfunction in schizophrenia: A systematic approach. *Neuropsychobiology*. 1998; 37:186-93

Santos HC, Ribeiro RR, Ferrarini M, Fernandes JPS. Possíveis interações medicamentosas com psicotrópicos encontradas em pacientes da Zona Leste de São Paulo. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2009;30(3):285-9.

Small JG, Klapper MH, Malloy FW, Steadman TM. Tolerability and efficacy of clozapine combined with lithium in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2003; 23(3):223-8.

Smith JC, Curry SC. Prolonged toxicity after amitriptyline overdose in a patient deficient in CYP2D6 activity. *J Med Toxicol*. 2011;7(3):220-3.

Spina E, de Leon J. Clinically relevant interactions between newer antidepressants and second-generation antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(5):721-46.

Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. 36 ed. London: Pharmaceutical Press, 2009.

Tamminga C, Thaker G, Medoff D. Aspectos neuropsicológicos da esquizofrenia. In: Yardofski SC, Hales RE. *Neuropsiquiatria e Neurociência na Prática Clínica*. 4 ed. Porto Alegre: Artmed; 2006. 1120p.

Thompson JV, Clark JM, Legge SE, Kadra G, Downs J, Walters JT, et al. Antipsychotic polypharmacy and augmentation strategies prior to clozapine initiation: a historical cohort study of 310 adults with treatment-resistant schizophrenic disorders. *J Psychopharmacol.*2016;30(5):436-43.

Vilar S, Friedman C, Hripcsak G. Detection of drug-drug interactions through data mining studies using clinical sources, scientific literature and social media. *Brief Bioinform.* 2017;Feb 17. In press.

Wiciński M, Węciewicz MM, Miętkiewicz M, Malinowski B, Grzešek E, Klonowska J. Potential Mechanisms of Hematological Adverse Drug Reactions in Patients Receiving Clozapine in Combination With Proton Pump Inhibitors. *J Psychiatr Pract.* 2017;23(2):114-120.

Yagcoglu AAE, Ilhan BC, Göktas MT, Babaoglu M, UZ E, Yazici MK. Agranulocytosis related to clozapine in monozygotic twins and association with allelic variants of multidrug resistance gene MDRI. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31(2): 247-9.

Zortea K, Bock PM, Moreno DB, Abreu PSB. Avaliação antropométrica e bioquímica em pacientes com esquizofrenia usuários de clozapina. *Rev Nutr.* 2009;22(5): 697-705.

Table 1- Demographic characteristics of the sample (n=121)

| Variables | Patients |
|---|------------------|
| Age, years, mean ± SD | 41.06 ± 10.02 |
| Sex, n (%) | |
| Male | 94 (77.7) |
| Female | 27 (22.3) |
| Marital status, n (%) | |
| Married or cohabiting | 4 (3.3) |
| Single, separated or widowed | 117 (96.7) |
| Occupation, n (%) | |
| Yes | 21 (17.4) |
| Ethnicity, n (%) | |
| White | 110 (90.9) |
| Black | 7 (5.8) |
| Brown | 4 (3.3) |
| Age at first episode, n (%) | |
| < 18 | 36 (29.8) |
| ≥18 | 85 (70.2) |
| Disease duration, years, median (IQR) | 18.0 (12.0-27.0) |
| Age at diagnosis, years, median (IQR) | 21.0 (19.0-27.0) |
| Psychiatric hospitalizations, n (%) | |
| Yes | 108 (89.3) |
| If yes, how many? Median (IQR) | 3.0 (2.0-7.0) |
| Psychiatric hospitalizations in the last 5 years, median (IQR) | 0.0 (0.0-1.0) |
| Age of first psychiatric hospitalization, mean ± SD | 20.98 ± 5.75 |
| Hospitalization at first episode, n (%) | |
| Yes | 60 (49.6) |
| Suicide attempts, n (%) | |
| Yes | 32 (26.4) |
| If yes, how many? median (IQR) | 1.0 1.0-2.0) |
| Daily dose of clozapine, mg, median (IQR) | 500 (400-650) |
| Duration of clozapine therapy, n (%) | |
| < 1 year | 6 (5.0) |
| 1 year to 2 years and 11 months | 14 (11.6) |
| 2-4 years | 14 (11.6) |
| > 4 years | 87 (71.9) |
| Current smoking, n (%) | |
| Yes | 34 (28.1) |
| Past smoking, n (%) | |
| Yes | 51 (42.1) |
| If yes, years of use, mean ± SD | 18.9 ± 9.95 |
| Family history of psychiatric illness, n (%) | |
| Yes | 28 (23.1) |
| Past use of alcohol/drugs of abuse, n (%) | |
| Yes | 36 (29.8) |
| Current use of alcohol/drugs of abuse, n (%) | |
| Yes | 5 (4.1) |
| Health problems, n (%) | |
| Yes | 53 (43.8) |
| Number of drugs used, n (%) | |
| 1-3 | 83 (68.6) |
| ≥4 | 38 (31.4) |
| Drug interactions, n (%) | |
| Yes | 68 (56.2) |
| Changes in blood count in the last 5 years, n (%) | |
| Yes | 71 (58.7) |

Table 2- Changes in blood count in the last 5 years

| Variable | n (%) |
|--------------------|--------------|
| Eosinophils | |
| Yes | 26 (36.7) |
| Monocytes | |
| Yes | 32 (45.1) |
| Neutrophils | |
| Yes | 27 (38.0) |
| Lymphocytes | |
| Yes | 13 (18.3) |
| Leukocytes | |
| Yes | 6 (8.5) |
| Platelets | |
| Yes | 2 (2.8) |

Table 3- Drug interactions observed in a sample of 121 schizophrenic patients using clozapine

| Druggs | N | Effects | Mechanism | Risk¹ | Severity^{1,3} | Reliability^{1,3} |
|--|----------|---|---|-------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| *clozapine + clonazepam, lorazepam or diazepam^{1,2,4} | 32 | Benzodiazepine may increase the toxicity of clozapine, with exacerbation of effects, such as sedation, sialorrhea, hypotension, and respiratory depression. | Probable pharmacodynamic interaction, with synergism occurrence. | D | Major | Fair |
| *clozapine + sertraline or fluoxetine or citalopram or escitalopram¹⁻⁴ | 17 | There may be an increase in clozapine levels as well as QT interval prolongation, leading to cardiac arrhythmias. | SSRI may inhibit the metabolism of clozapine via CYP2D6. | D | Major | Excellent |
| **clozapine + omeprazole^{1,3,4} | 15 | There may be a reduction in clozapine levels. | Omeprazole is an inducer of CYP1A2, increasing clozapine metabolism. | C | Major | Fair |
| **clozapine + amitriptyline, imipramine or clomipramine^{1,3} | 13 | There may be an increase in amitriptyline levels. | Clozapine is a moderate inhibitor of CYP2D6, reducing amitriptyline, imipramine or clomipramine metabolism. | C | Moderate | Fair |
| **clozapine + haloperidol^{1,3} | 10 | There may be an increase in haloperidol and clozapine levels. | Clozapine reduces the metabolism of haloperidol and vice-versa, possibly via CYP2D6. | C | Moderate | Fair |
| **clozapine + chlorpromazine^{1,3} | 7 | There may be an increase in chlorpromazine levels as well as QT interval prolongation, leading to cardiac arrhythmias. | Clozapine is a moderate inhibitor of CYP2D6, reducing chlorpromazine metabolism. | C | Major | Fair |
| **clozapine + lithium carbonate¹⁻⁴ | 6 | There may be an increase in the risk of agranulocytosis and extrapyramidal effects, especially tremors. | Pharmacodynamic interaction, with synergism occurrence, by actions via dopaminergic D2 antagonism. | C | Major | Good |
| **clozapine + methylphenidate¹ | 3 | There may be an increase in methylphenidate levels. | Clozapine is a moderate inhibitor of CYP2D6, reducing methylphenidate metabolism. | C | Moderate | Fair |
| **clozapine + captopril or enalapril¹ | 3 | There may be an increase in captopril levels. | Clozapine is a moderate inhibitor of CYP2D6, reducing captopril or enalapril metabolism. | C | Moderate | Fair |
| **clozapine + venlafaxine^{1,3} | 1 | There may be an increase in venlafaxine levels. | Clozapine is a moderate inhibitor of CYP2D6, reducing venlafaxine metabolism. | C | Moderate | Fair |
| **clozapine + gemfibrozil¹ | 1 | There may be an increase in clozapine | Gemfibrozil is a moderate inhibitor | C | Moderate | Fair |

| | | | | | | |
|--|----|---|---|---|----------|------|
| | | levels. | of CYP1A2, reducing clozapine metabolism. | | | |
| **valproate + carbamazepine ^{1,3} | 1 | There may be a reduction in valproate levels and exacerbation of the toxic effects of carbamazepine (such as ataxia, double vision, apnea, vomiting). | Carbamazepine is an inducer of CYP2C9 and CYP2C19. | C | Moderate | Good |
| clozapine + trazodone ^{2,3} | 1 | Increased sedation, hypotension and QT interval prolongation may occur, leading to cardiac arrhythmias. | Pharmacodynamic interaction, with synergism occurrence, by actions via alpha-adrenergic blockade. | C | Major | Fair |
| clozapine + tobacco ³ | 34 | There may be a decrease in clozapine levels; abrupt tobacco cessation (e.g., during hospitalization) may increase clozapine levels. | Tobacco is an inducer of CYP1A2, increasing clozapine metabolism. | ? | Major | Fair |

* Consider a change in therapy. **Monitor therapy. SSRI, Selective serotonin reuptake inhibitor

Risk: A, B, C, D or X - A: Any familiar interaction; **B:** No action required; **C:** Monitor therapy, since the benefits of concomitant use of the drugs involved usually outweigh the risks. Dosage adjustment of one or both agents may be required in a small group of patients; **D:** Consider a change in therapy, since the data demonstrate that the drugs may interact in a clinically significant manner. A patient-specific evaluation should be performed to determine whether the benefits outweigh the risks. The following actions may be required: more frequent laboratory testing and clinical evaluation, dose changes or an alternative drug choice; **X:** Avoid combination, since the risks of concomitant use of the drugs involved usually outweigh the benefits. **Severity: minor, moderate or major - Minor:** The effects are considered tolerable in most cases, and no intervention is required. **Moderate:** Intervention is required to treat the effects. **Major:** The effects may lead to death, hospitalization, permanent injury, or therapeutic failure. **Reliability: excellent, good, fair or poor - Excellent:** There are many randomized clinical trials and more than two case reports. **Good:** There is at least one randomized clinical trial and at least two case reports. **Fair:** There are more than two case reports or less than two case reports plus other supporting data (such as known metabolism profile of both drugs) or a theoretical interaction based on the knowledge of the pharmacology of drugs (e.g., possible additive or suppressor effects). **Poor:** There are less than two case reports with no other supporting data.

Bibliography 1- Bachmann KA, Lewis JD, Fuller MA, Bonfiglio, MF. Interações Medicamentosas. 2 ed. Barueri, São Paulo: Manole, 2006. 890 p.2- Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries J. Clinical Handbook of Psychotropic Drugs. 12 ed. Seattle: Hogrefe & Huber Publishers, 2002. 3- Micromedex® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare. 2016. 4- Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. 36. ed. London: Pharmaceutical Press, 2009.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

Em nosso estudo, observamos, em pacientes com esquizofrenia usuários de clozapina, as alterações no hemograma nos últimos cinco anos, bem como as interações medicamentosas mais relevantes.

Nossos pacientes tiveram poucas hospitalizações psiquiátricas nos últimos 5 anos, corroborado com dados de uma meta-análise recente realizada por Land et al (2017), onde foi mostrado que a clozapina reduz as taxas de hospitalização nesses pacientes.

Os níveis aumentados de monócitos, neutrófilos e eosinófilos em nossos pacientes foram também observados em um estudo realizado por Lee et al. (2015). Apesar da maior parte dos estudos descrever que agranulocitose e neutropenia são os principais efeitos adversos da clozapina (Abanmy *et al.* 2014; Raja and Raja 2014), não encontramos estas alterações em nossa amostra.

Nosso estudo também descreveu as principais interações medicamentosas encontradas em um grupo de pacientes com esquizofrenia, que utilizam clozapina. As interações mais prevalentes foram entre a clozapina e benzodiazepínicos (32/121), inibidores seletivos da recaptação da serotonina, ISRS (17/121) e omeprazol (15/121).

Os benzodiazepínicos podem aumentar a toxicidade da clozapina, com aumento de efeitos, como sialorréia, hipotensão e depressão respiratória (Bachmann et al., 2006; Bitter et al., 2008; Micromedex, 2016).

Os ISRS podem inibir o metabolismo da clozapina via CYP2D6 (Bezchlibnyk-Butler e Jeffries, 2002; Bachmann et al., 2006; Sweetman, 2009; Micromedex, 2016). A fluoxetina aumenta 40-70% a concentração plasmática de clozapina através da inibição da atividade da CYP2D6. O mesmo efeito foi observado com o uso concomitante de paroxetina e clozapina (Baumann, 1996; Hiemke e Härter, 2000; Spina e De Leon, 2014).

Vários de nossos pacientes utilizaram omeprazol para refluxo gastroesofágico, que é um efeito indesejável relacionado ao uso de psicofármacos (Wiciniski et al., 2017)

e este fármaco, sendo um indutor de CYP1A2, pode aumentar o metabolismo da clozapina, diminuindo seus níveis, podendo ser necessário o ajuste da dose nesses casos (Frick et al., 2003; Bachmann et al., 2006; Sweetman 2009; Li et al., 2013; Micromedex, 2016). O pantoprazol não parece causar esse efeito, sendo um medicamento alternativo em situações em que não é possível usar concomitante omeprazol e clozapina Li et al., 2013).

O carbonato de lítio foi utilizado por cerca de 5% dos nossos pacientes. É conhecido que o lítio combinado com clozapina pode aumentar o risco de agranulocitose, bem como de efeitos extrapiramidais, especialmente tremores (Finley et al., 1995; Small et al., 2003; Bachmann et al., 2006; Sweetman 2009; Micromedex, 2016).

O tabaco, por ser um potente indutor de CYP1A2, reduz os níveis de clozapina (Bachmann et al., 2006; Sweetman 2009; Micromedex, 2016). Em nosso estudo, 28,1% dos pacientes eram fumantes. Os níveis de clozapina elevam-se em vários pacientes quando estes param de fumar de modo abrupto (durante a hospitalização, por exemplo), aumentando assim sua toxicidade (Hukkanen et al., 2010). Isto ocorre devido à rápida dissipação da indução enzimática de CYP1A2 (Kroon, 2007).

As principais limitações deste estudo são o pequeno tamanho da amostra e ausência de um grupo de controle. Como uma extensão deste trabalho, planejamos realizar um estudo controlado envolvendo todos os pacientes que recebem cuidados em nosso serviço.

Concluindo, para o sucesso do tratamento na esquizofrenia é essencial estar ciente que as alterações em testes laboratoriais, especialmente no hemograma, e potenciais interações medicamentosas podem ocorrer. Este conhecimento também é importante para melhorar o aconselhamento aos pacientes sobre o uso correto de medicamentos. Além disso, saber a história atual e passada do uso de medicamentos do paciente fornece uma oportunidade para ajudá-los a reconhecer sinais de toxicidade e falta de eficácia.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABAMNY NO, AL-JALOUD A, AL-JABR A, AL-RUWAISAN R, AL-SAEED W, FATANI S. Clozapine-induced blood dyscrasias in Saudi arab patients. 2014. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 36(4): 815-820.
- AYDIN M, ILHAN BC, CALISIR S, YILDIRIM S, EREN I. Continuing clozapine treatment with lithium in schizophrenic with neutropenia or leukopenia: brief review of literature with case reports. 2016. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 6(1): 33-38.
- APA - AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
- ATMACA M, KILIC F, TEMIZKAN A, USTUNDAG B. What about platelet counts in clozapine users? 2013. *Reviews on Recent Clinical Trials*. 8(2):74-7.
- BACHMANN KA, LEWIS JD, FULLER MA, BONFIGLIO, MF. *Interações Medicamentosas*. 2 ed. Barueri, São Paulo: Manole, 2006. 890 p.
- BALDA M, GARAY OU, PAPALE RM, BIGNONE I, BOLOGNA VG, BRANDOLINI A, PROKOPEZ CR, BALASINI JL, BALDESSARINI RJ, DARAY FM. Clozapine-associated neutropenia and agranulocytosis in Argentina (2007-2012). 2015. *International Clinical Psychopharmacology*. 30(2): 109-114.
- BASEL A. ADBEL-WAHAB, METWALLY E. ABDALLA, MOHAMED M. EL-KHAWANSKI. Does clozapine induce miocarditis, myocardial oxidative stress and DNA damage in rats. 2014. *Egyptian Journal of Forensic Sciences*. 4(3):75-82.
- BAUMANN P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. 1996. *Clinical Pharmacokinetics*. 31(6):444-69.
- BEZCHLIBNYK-BUTLER KZ, JEFFRIES J. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*. 12 ed. Seattle: Hogrefe & Huber Publishers, 2002.
- BITTER R, DEMLER TL, OPLER L. Safety evaluation of the concomitant use of clozapine and benzodiazepines: a retrospective, cross-sectional chart review. 2008. *Journal of Psychiatric Practice*. 14(5):265-70.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 364 de 09 de Abril de 2013. Dispõe sobre o Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas para a Esquizofrenia, dentro do Programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde. Brasília, Distrito Federal, 09/04/2013.

BURQUE RK, FRANCESCONI LP, VICTORINO AT, MASCARENHAS MA, CERESÉR KM. Interações medicamentosas verificadas em um grupo de pacientes com transtorno bipolar. 2015. Revista Eletrônica de Farmácia. 12(1):11-26.

CHOW V, YEOH T, NG A C C, PASQUALON T, SCOTT E, PLATER J, et al . Asymptomatic left ventricular dysfunction with long-term clozapine treatment for schizophrenia: a multicenter cross-sectional cohort study. 2014. Open heart. 1(1): e000030 eCollection.

COHEN D, MONDEN M. White blood cell monitoring during long-term clozapine treatment. 2013. American Journal of Psychiatry. 170(4):366-9.

COSTA JAS, ANDRADE KVF. Perfil dos usuários incluídos no protocolo de esquizofrenia em um programa de medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica. 2011. Revista Baiana de Saúde Pública. 35(2): 446-456.

CURRAN S, HARRIS L, MACDOANA A, POLLOCK C, RONEY G, SILKSTONE D. Antipsychotics in clinical practice: guidelines for safe and effective use. 2002. Human Psychopharmacology, Wakefield. 17(2): 75-82.

DAVIDS E, BUNK C, SPECKA M, GASTPAR M. Psychotropic drug prescription in a psychiatric university hospital in Germany. 2006. Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry. 30(6): 1109-16.

DEMLER TL, TRIGOBOFF E. Are clozapine blood dyscrasias associated with concomitant medications? 2011. Innovations in Clinical Neuroscience. 8(4): 35-41.

DITADI AC, COLET C. Interações medicamentosas potenciais em ambiente hospitalar: uma revisão bibliográfica. 2010. Revista Contexto e Saúde. 10(18):29-36.

ELKIS H, GAMA C, SUPPLY H, TAMBASCIA M, BRESSAN R, LYRA R, CAVALCANTE S, MINICUCCI W. Consenso brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e distúrbios metabólicos. 2008. Revista Brasileira de Psiquiatria. 30(1):77-85.

ESSALI A, AL-HAJ HAASAN N, LI C, RATHBONE J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews.

FAILACE R. Hemograma, Manual de Interpretação. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015. 482 p.

FINLEY PR, WARNER MD, PEABODY CA. Clinical relevance of drug interactions with lithium. 1995. Clinical Pharmacokinetics. 29(3):172-91.

FRICK A, KOPITZ J, BERGEMANN N. Omeprazole reduces clozapine plasma concentrations. A case report. 2003. *Pharmacopsychiatry*. 36(3):121-3.

GAMA CS, SOUZA CM, LOBATO MI, ABREU PSB. Clozapine use report in 56 patients seen by Clerkship of Health and Environment of the State of Rio Grande do Sul's Program of Attention to the Refractory Schizophrenia. 2004. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande Sul*. 26(1): 21-8.

HIEMKE C, HÄRTTER S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. 2000. *Pharmacology and Therapeutics*. 85(1):11-28.

HUKKANEN J, JACOB III P, PENG M, DEMPSEY D, BENOWITZ NL. Effects of nicotine on cytochrome P450 2A6 and 2E1 activities. 2010. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 69(2):152-9.

IQBAL MM, RAHMAN A, HUSAIN Z, MAHMUD SZ, RYAN WG, FELDMAN JM. Clozapine: a clinical review of adverse effects and management. 2003. *Annals of Clinical Psychiatry*. 15(1):33-48.

KAPLAN HI. *Compêndio de psiquiatria: Ciências do comportamento e psiquiatria clínica*. 7a. ed. Porto Alegre: Artmed; 1997.

KAROW A, CZEKALLA J, DITTMANN RW, SCHACHT A, WAGNER T, LAMBERT M, *et al*. Association of subjective well-being, symptoms, and side effects with compliance after 12 months of treatment in schizophrenia. 2007. *Journal of Clinical Psychiatry* 68(1): 75-80.

KENNEDY WK, JANN MW, KUTSCHER EC. Clinically significant drug interactions with atypical antipsychotics. 2013. *CNS Drugs*. 27(12):1021-48.

KERWIN R. When should clozapine be initiated in schizophrenia?: Some arguments for and against earlier use of clozapine. 2007. *CNS Drugs*. 21(4):267-78.

KILIAN JG, KERR K, LAWRENCE C, *et al*. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. 1999. *Lancet* 354:1841-45.

KROON LA. Drug interactions with smoking. 2007. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 64(18):1917-21.

LAND R, SISKIND D, MCARDLE P, KISELY S, WINCKEL K, HOLLINGWORTH SA. The impact of clozapine on hospital use: a systematic review and meta-analysis. 2017. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 135(4):296-309.

LAYLAND J, LIEW D, PRIOR LD. Clozapine-induced cardiotoxicity: a clinical update. 2009. *The Medical Journal of Australia*. 190: 190-92.

LEE J, TAKEUCHI H, FERVAHA G, POWELL V, BHALOO A, BIES R, REMINGTON G. The Effect of Clozapine on Hematological Indices: A 1-Year Follow-Up Study. 2015. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 35(5):510-6.

LI W, ZENG S, YU LS, ZHOU Q. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. 2013. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 9:259-71.

MARI JJ, LEITAO RJ. A epidemiologia da esquizofrenia. 2000. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 22(suppl1): 15-17.

MARKOVIC J, POPIN TM, MITROVIC D, KOVACEVIC SI, SEKULI S, MILOSAVJEVIC AS. Clozapine-induced pericarditis. 2011. *African Journal of Psychiatry*. 14: 236-38.

MCCANCE-KATZ EF, SULLIVAN LE, NALLANI S. Drug interactions of clinical importance among the opioids, methadone and buprenorphine, and other frequently prescribed medications: a review. 2010. *The American Journal on Addictions*. 19(1):4-16.

MICROMEDEX® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare. 2016.

NETO AC, FURTADO NR, GAUER, GJC. *Psiquiatria para estudantes de medicina*. 2. ed. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2013.

NG W, KENNAR R, URETRECH J. Effect of clozapine and olanzapine on neutrophil kinetics: implications for drug-induced agranulocytosis. 2014. *Chemical Research of Toxicology*. 27(7): 1104-8.

NYKIEL S, HANDERSON D, BHADE G, FREUDENREICH O. Lithium to allow clozapine prescribing in benign ethnic neutropenia. 2010. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*. 4(2): 138-40.

PONS A, UNDURRAGA J, BERNANRDO M. Clozapine and agranulocytosis in Spain: Do we have a safer population? A 5-year hematologic follow-up. 2012. *Revista de Psiquiatria y salud mental (Barc.)* 5(1): 37-42 .

RAEDLER TJ. Cardiovascular aspects of antipsychotics. 2010. *Current Opinion in Psychiatry*. 23(6):574-81.

RAJA M, RAJA S. Clozapine safety, 40 years later. 2014. *Curr Drug Safet* 9(3): 163-95.

ROSA MA, ELKIS H. Adesão em esquizofrenia. 2007. *Revista de Psiquiatria Clínica*. 34(supl 2):189-192.

SANTOS HC, RIBEIRO RR, FERRARINI M, FERNANDES JPS. Possíveis interações medicamentosas com psicotrópicos encontradas em pacientes da Zona Leste de São Paulo. 2009. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. 30(3):285-9.

SCHULTHEISS HP, KÜHL U, COOPER LT. The management of myocarditis. 2011. *Frontiers in cardiovascular medicine*. *European Heart Journal*. 32(21):2616-25.

SMALL JG, KLAPPER MH, MALLOY FW, STEADMAN TM. Tolerability and efficacy of clozapine combined with lithium in schizophrenia and schizoaffective disorder. 2003. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 23(3):223-8.

SPINA E, DE LEON J. Clinically relevant interactions between newer antidepressants and second-generation antipsychotics. 2014. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. 10(5):721-46.

SWEETMAN S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. 36. ed. London: Pharmaceutical Press, 2009.

TAMMINGA C, THAKER G, MEDOFF D. Aspectos neuropsicológicos da esquizofrenia. In: YARDOFSKI SC, HALES RE. *Neuropsiquiatria e Neurociência na Prática Clínica*. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.

TIIHONEN J, LÖNNQVIST J, WAHLBECK K, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). 2009. *Lancet*. 374(9690):620–27.

VARGAS TS, SANTOS ZEA. Prevalência de síndrome metabólica em pacientes com esquizofrenia. 2011. *Scientia Medica (Porto Alegre)* 1(21): 4-8.

VILAR S, FRIEDMAN C, HRIPCSAK G. Detection of drug-drug interactions through data mining studies using clinical sources, scientific literature and social media. 2017. *Briefings in Bioinformatics*. Feb 17. In press.

VIVAS WLP. *Manual Prático de Hematologia*. [s.d.]. Disponível em [Http://www.aamed.br/](http://www.aamed.br/) acessado em 31/01/2018.

YAGCLOGLU AAE, ILHAN BC, GÖKTAS MT, BABAOGLU M, UZ E, YAZICI MK. Agranulocytosis related to clozapine in monozygotic twins and association with allelic variants of multidrug resistance gene MDRI. 2011. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 31(2): 247-9.

WICIŃSKI M, WĘCLEWICZ MM, MIĘTKIEWICZ M, MALINOWSKI B, GRZEŚK E, KLONOWSKA J. Potential Mechanisms of Hematological Adverse Drug Reactions in Patients Receiving Clozapine in Combination With Proton Pump Inhibitors. 2017. *Journal of Psychiatric Practice*. 23(2):114-120.

ZORTEA K, BOCK PM, MORENO DB, ABREU PSB. Avaliação antropométrica e bioquímica em pacientes com esquizofrenia usuários de clozapina. 2009. *Revista de Nutrição*. 22(5): 697-705.