
Análise da monitoração hematológica em pacientes esquizofrênicos para investigação de agranulocitose associada ao uso de clozapina

Analysis of hematologic monitoring in schizophrenic patients for investigation of the association agranulocytosis with clozapine

Débora Maria da Silva¹, Karen Cristina Higa¹, Adriano Moraes da Silva¹, Cleber Frigi Bissoli¹

¹Curso de Biomedicina da Universidade Paulista, São José dos Campos-SP, Brasil.

Resumo

Objetivo – Investigar se há ocorrência de agranulocitose num grupo de pacientes esquizofrênicos tratados com este medicamento num serviço especializado de saúde mental. A clozapina é um medicamento antipsicótico atípico de segunda geração de preferência no tratamento da esquizofrenia, principalmente em pacientes que apresentam resistência a outros antipsicóticos. Apesar da sua eficácia, esta pode induzir agranulocitose, alteração que ocorre no sangue por conta da neutropenia e leucopenia, podendo ser fatal. **Métodos** – Analisou-se a monitoração hematológica em 22 pacientes esquizofrênicos tratados com esta medicação entre os anos 2010 a 2012, no Centro de Atenção Psicossocial (CAPS I Sul), de São José dos Campos. **Resultados** – 7 (31,81%) eram mulheres, das quais ocorreu um caso de neutropenia (4,54%) com rápida recuperação, 15 (68,18%) eram homens, dos quais teve uma ocorrência de plaquetopenia (4,54%), caso acompanhado pelo médico. **Conclusão** – Não houve nenhum caso de agranulocitose na população estudada, apesar das alterações hematológicas evidenciadas. Assim é necessário ter a monitoração hematológica nesta terapêutica medicamentosa.

Descritores: Agranulocitose; Clozapina; Esquizofrenia

Abstract

Objective – To investigate the occurrence of agranulocytosis in a group of schizophrenic patients treated with this medication in a specialized mental health service. Clozapine is a second generation atypical antipsychotic drug preferably in the treatment of schizophrenia, especially in patients who are resistant to other antipsychotics. Despite its efficacy, it may induce agranulocytosis, an alteration that occurs in the blood due to neutropenia and leucopenia, which can be fatal. **Methods** – Evaluated hematologic monitoring in 22 schizophrenic patients treated with this medication between the years 2010 to 2012, at the Center for Psychosocial Care (CAPS I Sul), in São José dos Campos. **Results** – 7 (31.81%) were women, of which there was a case of neutropenia (4.54%) with rapid recovery, 15 (68.18%) were men, of whom thrombocytopenia occurred (4.54%), that accompanied by the doctor. **Conclusion** – That there was no case of agranulocytosis in the studied population, despite the hematological alterations evidenced. Therefore it is necessary to have hematological monitoring in this drug therapy.

Descriptors: Agranulocytosis; Clozapine; Schizophrenia

Introdução

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico grave, caracterizada por desordens do pensamento, que compromete a capacidade intelectual, social, de trabalho e relação interpessoal durante toda a vida. Apresenta incidência de 7% da população, acometendo pessoas entre 18-55 anos, sem distinção de raça, sexo e classe social. A sua etiologia ainda não é bem definida, são propostos causas psicológicas, genéticas, ambientais (traumas variadas), assim como, complicações obstétricas e infecções precoces¹.

Em pacientes esquizofrênicos observa-se alterações nos receptores da dopamina produzindo sintomas característicos da doença. Alguns agentes antipsicóticos possuem acentuada afinidade por esses receptores, como a Clozapina²⁻³.

A Clozapina é um medicamento antipsicótico atípico de segunda geração atualmente bastante utilizado no tratamento de esquizofrenia, pois tem sido notadamente eficaz em pacientes que apresentam quadros graves e de resistência aos outros antipsicóticos típicos e atípicos⁴⁻⁵, além de apresentar baixa incidência de efeitos adversos⁶⁻¹⁰ quando comparado a outras drogas

antipsicóticas¹¹. Apesar da sua eficácia, a clozapina pode induzir uma rara discrasia sanguínea, como a agranulocitose, termo designado a alteração do sangue, por conta da neutropenia, geralmente na fase inicial do tratamento, podendo ser fatal se não interrompida^{9-10,13-14}. O uso concomitante com outros medicamentos é contraindicado por apresentar ação sinérgica na produção dos efeitos colaterais^{9,13}. Por outro lado, outros mecanismos de indução da agranulocitose ainda não são conhecidos. Existem hipóteses que presumem um processo imunológico que induz a apoptose dos neutrófilos, fatores como a origem étnica e a idade, mas ainda não há comprovação^{6,9,12}.

Este trabalho ressaltou a importância da monitoração hematológica em pacientes que fazem uso deste medicamento, com o objetivo de investigar se há ocorrência de agranulocitose em pacientes esquizofrênicos tratados com clozapina, através de dados estatísticos de incidência, baseado na coleta de dados dos resultados de hemograma dos pacientes tratados no Centro de Atenção Psicossocial (CAPS I Sul), entre os anos de 2010 e 2012, cedidos pela secretaria municipal de saúde da cidade de São José dos Campos.

Tabela 1. Monitoramento sanguíneo durante os primeiros 6 meses de tratamento com clozapina

Contagem de células sanguíneas		
Contagem de glóbulos brancos/mm ³	Contagem de neutrófilos/mm ³	Ação requerida
≥ 3500 (>3,5 x 10 ⁹)	≥2000 (>2,0 x 10 ⁹)	Continuar o tratamento com clozapina.
3000 – 3500 (3,0 x 10 ⁹ – 3,5 x 10 ⁹)	1500-2000 (1,5 x 10 ⁹ – 2,0 x 10 ⁹)	Continuar o tratamento com clozapina, amostra sanguínea duas vezes por semana até a contagem estabilizar ou aumentar.
< 3000 (<3,0 x 10 ⁹)	<1500 (1,5 x 10 ⁹)	Interromper imediatamente o tratamento com clozapina, amostragem sanguínea diária até a anormalidade hematológica ser resolvida, monitorar para infecção. Não reexpor o paciente.

Métodos

De 2010 a 2012 foi realizado o monitoramento hematológico dos 22 hemogramas de pacientes esquizofrênicos tratados com Clozapina. Destes hemogramas, 15 eram de homens e 7 de mulheres na faixa etária entre 25 e 50 anos. A pesquisa obteve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa CAAE 16043213.5.0000.551, seguiu a Portaria do Ministério da Saúde¹⁶ e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde Brasileiro¹⁷ para análise do hemograma.

Resultados

Se trata de uma amostra de 22 pacientes tratados com clozapina. Destes, 31,81% (7) eram mulheres entre 25 e 44 anos. Em 2011, se observou 1 caso (4,54%) de neutropenia, com contagem absoluta de neutrófilos a 1401/mm³ e contagem de leucócitos dentro dos valores normais. A paciente foi acompanhada não necessitando da interrupção do tratamento, pois ocorreu apenas este único episódio adverso, com recuperação imediata do quadro clínico. Nenhum caso de agranulocitose foi observado nos anos estudados. Dentre os pacientes 68,18% (15) eram homens entre 25 e 50 anos. No ano de 2011 foi observado 1 caso (4,54%) de plaquetopenia, que persistiu durante todo o ano de 2012, mas que também não foi evento impeditivo para seguimento do tratamento. Em todos os casos estudados do sexo masculino, não houve nenhum caso de agranulocitose. Para melhor compreensão, a Tabela 1 demonstra todos os casos estudados entre os anos de 2010 e 2012, bem como as reações adversas ocorridas e a não ocorrência da agranulocitose.

Discussão

Não se conhece quais as causas da agranulocitose, estudos sugerem fatores como etnia, idade, reação imunológica e causas idiossincráticas (Pons, *et al.*⁷). O período de maior risco ocorre até 18 semanas do início do tratamento, atingindo a taxa de 1-3% e diminuindo após esse período. Estudos sugerem que após os nove anos de tratamento este sistema de monitoração pode ser interrompido ou ser menos frequente (Kang *et al.*¹⁵), devido à baixa incidência de agranulocitose.

Em 2011, Pons, *et al.*⁷ observaram num estudo realizado no Instituto de Neurociência do Hospital Clínico de Barcelona, durante 5 anos, dentre os 231 pacientes, sete deles apresentaram neutropenia, mas ninguém apresentou agranulocitose. Após dois anos seguintes, o mesmo estudo foi realizado obtendo um caso de neutropenia, num total de amostra de 120 pacientes e nenhum caso de agranulocitose. O mesmo resultado foi observado neste presente estudo, onde não houve nenhum caso de agranulocitose nos 22 pacientes estudados durante 3 anos.

Tendo em vista que a agranulocitose pode ser um efeito colateral de outros medicamentos como a carbamazepina, entre outros⁹, nesta presente pesquisa nenhum dos 22 pacientes apresentaram no prontuário médico o uso concomitante de carbamazepina, antiepiléptico ou anti-hipertensivo. Este fato reduz o número de possíveis interferências nos hemogramas analisados. Dessa forma, os resultados encontrados no atual trabalho estão em consonância com os artigos recentes publicados.

A paciente que apresentou neutropenia após os seis meses iniciais de tratamento, com contagem absoluta de neutrófilos a 1401mm³, teve uma recuperação rápida, assim pode continuar o tratamento, segundo o que preconiza o protocolo determinado pela agência norte-americana FDA (Alisky JM)⁶.

Os valores considerados normais para as plaquetas é de 130.000 a 400.000mm³, o paciente que apresentou plaquetopenia por dois anos seguidos, teve suas plaquetas variando de 96.000 a 115.000mm³, apesar deste efeito adverso, o mais importante foi a evolução positiva do quadro psíquico.

Todos os pacientes que fazem uso deste medicamento são monitorados nas semanas iniciais do tratamento com hemogramas semanais, após as 18 primeiras semanas, os hemogramas são realizados todo mês, respeitando as diretrizes determinadas pela FDA (Alisky JM)⁶.

A FDA aconselha que a monitoração hematológica continue rigorosa durante todo o tempo de uso da clozapina, pois a agranulocitose pode ocorrer em qualquer período durante o uso da clozapina. Esta forma de cuidado tem reduzido a nível mundial a taxa de agranulocitose e mortes decorrentes a evolução deste quadro clínico.

nico¹⁸. Os pacientes estudados neste trabalho, todos foram e ainda continuam sendo monitorados mensalmente.

Os resultados do estudo estão de acordo com a literatura analisada, pois dentre os pacientes analisados não houve casos de agranulocitose.

Conclusão

Este trabalho se respaldou em fundamentos científicos, enquadrando-se nas definições e considerações apregoadas pelo Ministério da Saúde. Assim, este estudo teve o cuidado de apresentar resultados seguros e semelhantes aos realizados no mundo em pesquisa clínica, não encontrando nenhum caso de agranulocitose nos 22 pacientes analisados.

Referências

1. Rasmus R, Moller BK, Andersen CR, Correll CU, Nelsen J. Immunomodulatory effects of clozapine and their clinical implications: What have we learned so far?. *Schizophr Res.* 2012;140:204-13.
2. Rang HP. *Farmacologia*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.
3. Durão AMS, Souza MCBM, Miaso AI. Cotidiano de portadores de esquizofrenia após uso de clozapina e acompanhamento grupal. *Rev Esc Enferm USP.* 2007;41(2):251-7.
4. Gama CS, Souza CM, Lobato MI, Belmonte de Abreu PS. Relato do uso de clozapina em 56 pacientes atendidos pelo Programa de Atenção à Esquizofrenia Refratária da Secretaria da Saúde e do Meio Ambiente do Estado do Rio Grande do Sul. *Rev Psiquiatr Rio Grande Sul.* 2004;26(1):21-8.
5. Conley RR, Tamminga CA, Kelly DL, Richardson CM. Treatment resistant schizophrenic respond to clozapine after olanzapine non-response. *Biol Psychiatry.* 1999;146(1):73-7.
6. Alisky JM. Cerebroventricular clozapine would be a viable treatment modality for clozapine-dependent schizophrenia patients with neutropenia. *Med Hypotheses.* 2012;79:497-9.
7. Alexander P, Juan U, Albert B, Miquel B. Clozapina y agranulocitosis em España: ¿tenemos una población más segura? Seguimiento hematológico a 5 años de uma cohorte de pacientes tratados com clozapina. *Rev Psiquiatr y Salud Mental.* 2012;5(1):37-42.
8. Daihingia S, Deka K, Bhuyan D, Mondal SK. Life Threatening thrombocytosis following G-CSF treatment in a case of clozapine-induced agranulocytosis. *Gen Hosp Psychiatr.* 2012;34:320.e1-320.e2.
9. DeBoni R, Gama CS, Lobato MI. Cardiomiopatia em paciente tratada com clozapina. *Rev Bras Psiquiatr.* 2005;27(2):163-7.
10. Demler TL, Trigoboff E. Are clozapine blood dyscrasias associated with concomitant medications? *Innov Clin Neurosci.* 2011;8(4):35-41.
11. Spencer BWJ, Williams HRJ, Gee SH, Whiskey E, Rodrigues JP, Mijovic A, MacCabe JH, et al. Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) can allow treatment with clozapine in a patient with severe benign ethnic neutropenia (BEN): a case report. *J Psychopharmacol.* 2012;26(9):1280-2.
12. Philipps RJ, Demler TL, Lee C. Omeprazole-induced blood dyscrasia in a clozapine-treated patient. *Innov Clin Neurosci.* 2012;9(9):14-7.
13. Manu P, Sarpal D, Muir O, Kane JM, Correll CU. When can patients with potentially life-threatening adverse effects be rechallenged with clozapine? A systematic review of the published literature. *Schizophr Res.* 2012;134:180-6.
14. Cohen D, Borges JP, Dijk D, Bakker B, Schulte PJ. Beyond white blood cell monitoring: screening in the initial phase of clozapine therapy. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(10):1307-12.
15. Kang BJ, Cho MJ, Oh JT, Lee Y, Chae BJ, Ko J et al. Long-term patient monitoring for clozapine-induced agranulocytosis an neutropenia in Korea: When it is safe to discontinue CPMS? *Hum Psychopharmacol.* 2006;21:387-91.
16. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 364, de 9 de Abril de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esquizofrenia. *Diário Oficial da União*; 2013. Abr 10; Seção 1:62. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0364_09_04_2013.html
17. Ministério da Saúde (BR). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esquizofrenia (acesso 01 nov 2014). Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-esquizofrenia-livro-2013.pdf>
18. Alphs LD, Anand R. Clozapine: the commitment to patient safety. *J Clin Psychiatry.* 1999;60 (Suppl 12):39-42.

Endereço para correspondência:

Débora M. Silva
Rua Janaúba, 63 – Bosque dos Eucaliptos
São José dos Campos-SP, CEP 12233-270
Brasil

E-mail: debysxt@hotmail.com

Recebido em 21 de abril de 2016
Aceito em 28 de março de 2017