

USO DE LÍLIO NO TRATAMENTO DA NEUTROPENIA INDUZIDA PELA CLOZAPINA: UM RELATO DE CASO

USE OF LITHIUM IN THE TREATMENT OF CLOZAPINE-INDUCED NEUTROPENIA: A CASE REPORT

Resumo

A clozapina é o antipsicótico de escolha para o tratamento da esquizofrenia refratária. A agranulocitose, porém, é um efeito colateral grave que pode limitar o seu uso. O caso relatado é de um paciente de 25 anos, internado, com diagnóstico de esquizofrenia refratária. Iniciada a clozapina, observou-se excelente resposta, porém houve o achado de neutropenia significativa na 11ª semana de uso do medicamento, quando, então, foi decidida sua suspensão. Face à gravidade do caso e boa resposta à clozapina, o carbonato de lítio foi usado como agente estimulador de granulopoiese e, após normalização e estabilização da contagem de neutrófilos, a clozapina foi reinserida ao esquema terapêutico. O paciente obteve boa melhora clínica, alta hospitalar e vem mantendo-se estável desde então. O caso sugere as possibilidades de usar novamente a clozapina em pacientes que tenham apresentado granulocitopenia, caso a associação com o lítio seja possível, e do uso prévio de lítio em pacientes com níveis baixos de leucócitos, mas que sejam candidatos a uso de clozapina.

Palavras-chave: Clozapina, lítio, neutropenia.

Abstract

Clozapine is the antipsychotic of choice for the treatment of refractory schizophrenia. Agranulocytosis, however, is a serious side effect that may limit its use. We describe the case of a 25-year old patient, hospitalized, diagnosed with refractory schizophrenia. Clozapine was initiated, with excellent response, but significant neutropenia was observed at 11 weeks of drug use, and clozapine was then discontinued. Given

the seriousness of the case and the good response obtained with clozapine, lithium carbonate was used as a granulopoiesis stimulating agent. After neutrophil count normalization and stabilization, clozapine was reintroduced to the therapeutic scheme. The patient showed a good clinical response, was discharged, and has been stable since then. The case suggests the possibilities of using clozapine again in patients who have presented granulocytopenia when the associated use of lithium is possible, and of using lithium previously in patients with low leucocyte levels who are candidates for clozapine use.

Keywords: Clozapine, lithium, neutropenia.

INTRODUÇÃO

A clozapina é o antipsicótico de escolha para o tratamento da esquizofrenia refratária. Um efeito colateral temido e que limita seu uso é a neutropenia¹⁻¹². O caso relatado é de um paciente com diagnóstico de esquizofrenia grave e refratária que obteve excelente resposta clínica à clozapina acompanhada, porém, de neutropenia progressiva, o que levou à interrupção do tratamento. Após a retirada da clozapina, o paciente apresentou piora significativa do quadro clínico. Por questões operacionais, não foi possível a realização de eletroconvulsoterapia (ECT), então decidiu-se por tratamento com o lítio visando ação hemopoiética e futura tentativa de associação de lítio e clozapina. Após restituição dos leucócitos, a associação foi iniciada, e o paciente voltou a melhorar clinicamente. Após 9 meses de reinício da clozapina, a leucometria do paciente se mantém dentro da normalidade. Diante de tal relato, a

associação do lítio com a clozapina é posta como uma possibilidade terapêutica para pacientes neutropênicos.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, pardo, 26 anos, solteiro, desempregado, sem religião definida, teve o diagnóstico de esquizofrenia aos 20 anos. Como traços pré-mórbidos, genitora do paciente relata que ele sempre fora diferente de seus irmãos: era mais isolado e agressivo. Estudou até a 5ª série do ensino fundamental, tendo trabalhado como auxiliar de pedreiro em estaleiro e como auxiliar de serviços gerais em um centro comercial.

A família relata que o paciente não fazia uso de bebidas alcoólicas, porém era sabido que já havia feito uso de maconha (a família não sabe precisar quanto e por quanto tempo) e que fumava cigarros comuns (seis maços/ano). Não há relato de que o paciente seja portador de doenças crônicas ou que tenha tido passado de traumatismo cranioencefálico ou convulsões. Na família, é dito que o pai do paciente, já falecido, tinha comportamento similar ao dele, porém nunca teria sido internado ou feito acompanhamento psiquiátrico.

O primeiro episódio psicótico do paciente se deu aos 19 anos, após término do primeiro e único relacionamento afetivo que teve. Passou a assumir comportamento de andarilho, ora trajava vestes rasgadas e sujas, ora estava desnudo. Seu discurso era desconexo, perseverante, de pobreza conceitual, místico, autorreferente e bizarro. Apresentava alucinações auditivas, solilóquios, agressividade, com desorganização crescente, chegando a passar dias desaparecido, o que culminou em seu primeiro internamento, aos 20 anos.

Ao longo de 4 anos, foi internado 12 vezes, fez uso de haloperidol, risperidona, clorpromazina e olanzapina, todos em doses terapêuticas e por mais de 8 semanas, sem que apresentasse melhora que o sustentasse em tratamento ambulatorial ou em Centro de Atenção Psicossocial (CAPS).

No último internamento, já aos 24 anos, o paciente foi admitido emagrecido, agressivo, delirante e desorganizado: havia sofrido recentes agressões nas ruas enquanto desaparecido, trajava vestes em farrapos que amarrava em si mesmo, alimentava-se de lixo, não estava em uso de medicações. Foi estabilizado clinicamente e foi feita ressonância magnética de encéfalo com contraste.

O exame mostrou apenas alterações inespecíficas, como atrofia cortical leve, embora não compatível com a idade cronológica do paciente, o que foi atribuído à própria esquizofrenia.

Reiniciou-se olanzapina, chegando à dose de 30 mg/dia, sem melhora, quando foi decidida troca do esquema terapêutico. Com 2.600 neutrófilos/ μ L no leucograma da semana em questão, foi iniciado tratamento com clozapina na dose de 25 mg/dia. Com 2 semanas de tratamento e dose ainda de 75 mg/dia de clozapina, foi detectado o início da queda da leucometria, quando atingiu-se a contagem de 1.100 neutrófilos/ μ L. Optou-se em dar seguimento ao tratamento, retirando os fármacos associados que também poderiam causar agranulocitose, como ácido valproico¹ e fenotiazinas¹³. A lamotrigina, então, foi introduzida lentamente, com a progressão da dose da clozapina, com o objetivo de servir tanto como potencializadora do tratamento da esquizofrenia² (que, neste paciente, tratava-se de um caso grave e refratário)², quanto para protegê-lo de convulsões: risco inerente ao tratamento com clozapina, podendo aumentar quando da associação desta com lítio¹.

A leucometria continuou decrescendo, tendo o paciente apresentado neutropenia de 800/ μ L na quinta semana. A suspensão da clozapina ocorreu na 11ª semana de tratamento com a medicação, com contagem de neutrófilos de 1.100/ μ L (Figura 1), quando a dose de clozapina era de 400 mg/dia. Considera-se, em geral, interromper o uso da clozapina quando se conclui que a neutropenia é causa direta do uso da medicação e a contagem de neutrófilos está $< 1.000/\mu$ L, havendo variações entre diretrizes estadunidenses, que apenas consideram grave a neutropenia $< 500/\mu$ L, e inglesas, que já preconizam interrupção do uso da clozapina com 1.500 leucócitos/ μ L ou menos, por exemplo.

Na Figura 1, o gráfico mostra os efeitos da clozapina, com ou sem o lítio, na contagem absoluta de neutrófilos, durante as semanas de tratamento, a partir da primeira tentativa de uso da clozapina. Nas primeiras 11 semanas de tratamento com clozapina, sem a associação do lítio, vê-se contagem de neutrófilos com tendência de queda. A primeira seta representa a interrupção da clozapina, na 11ª semana após o início do uso da medicação. A segunda seta aponta o início da prescrição de lítio, na 13ª semana, e a terceira seta mostra quando a litemia

RELATO DE CASO

LUCIANA VALENÇA GARCIA
ANTÔNIO PEREGRINO
MILENA FRANÇA

RELATO

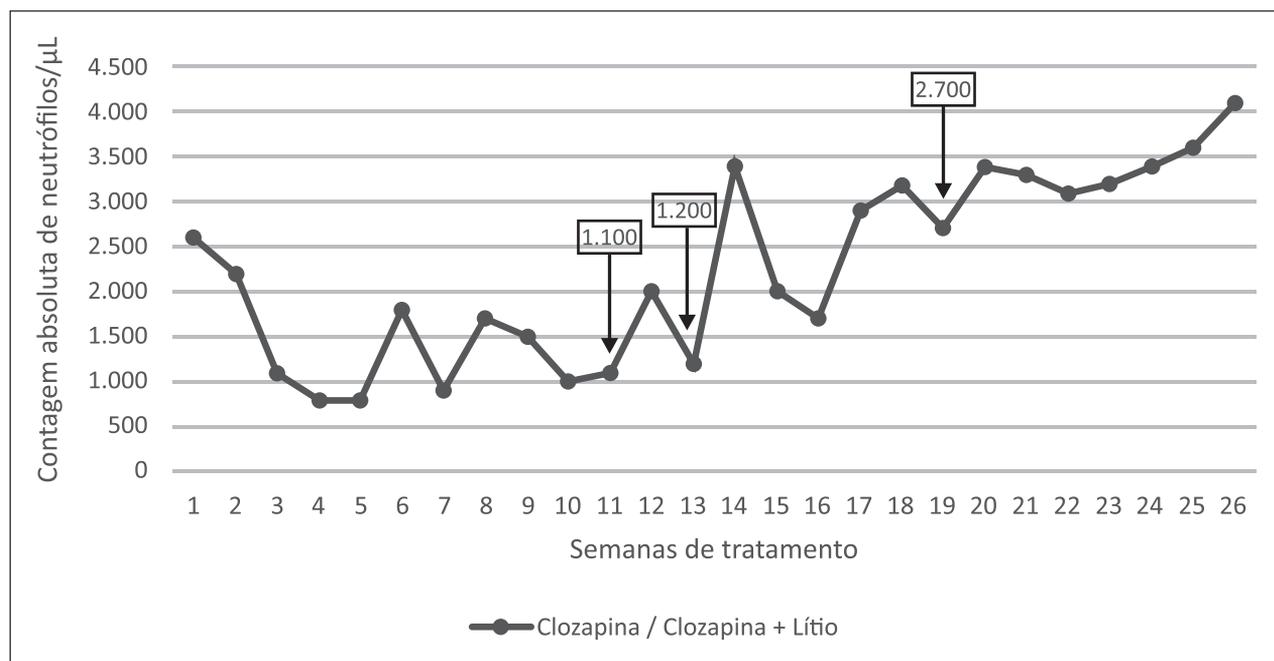


Figura 1 - Efeitos da clozapina e da associação de lítio com clozapina na contagem absoluta de neutrófilos ao longo das semanas de tratamento.

de 0,8 mEq/L foi atingida, e a clozapina reiniciada, na 19ª semana. A contagem de neutrófilos, desde então, manteve-se dentro da normalidade.

Com o uso da clozapina, o paciente havia apresentado a primeira melhora significativa do quadro psiquiátrico e, por agravamento do quadro de desorganização mental e agressividade após sua suspensão, não pôde ser admitido no serviço público que dispunha de eletroconvulsoterapia na cidade. A neutropenia ainda se manteve por 2 semanas após a retirada da clozapina, quando, então, foi iniciado tratamento com lítio. A contagem de neutrófilos voltou a aumentar, e optou-se por aguardar até que a litemia de 0,8 mEq/L fosse atingida (faixa entre 0,6 e 1,2 mEq/L)^{1,14} para que, então, o tratamento com a clozapina em associação fosse recommençado. A contagem de neutrófilos passou de 1.200/μL, quando do início do lítio, para 2.700 neutrófilos/μL, quando reiniciada a clozapina.

O paciente teve alta cerca de 3 meses após o reinício da clozapina, com dose de 800 mg/dia, associada a lítio com dose de 1.500 mg/dia e lamotrigina com dose de

200 mg/dia, atingindo-se, posteriormente, dose de 300 mg/dia para prevenção de convulsões e otimização terapêutica. Cerca de 9 meses após a alta hospitalar, o paciente encontra-se estável, em acompanhamento ambulatorial, calmo e colaborativo, globalmente orientado, discurso organizado e espontâneo, sem alterações na sensoripercepção ou sinais de agressividade; modula o afeto e está em uso regular das medicações. Mantém certo grau de autonomia, joga futebol com colegas do bairro onde mora, conhece suas medicações e horários, faz planos de ter novos relacionamento e emprego.

Discussão

O caso mostra uma possibilidade de tratamento para o paciente neutropênico e candidato ao uso da clozapina: a associação com o lítio. O relato também sugere que tratar novamente o paciente com neutropenia induzida por clozapina seja possível após a introdução do lítio no esquema terapêutico. Outros casos também bem-sucedidos já foram relatados em diversos centros de tratamento⁵⁻⁹.

Os mecanismos pelos quais a clozapina induz a neutropenia ainda não são completamente entendidos, porém há evidências de que haja redução de fatores estimuladores de colônia granulócitos e macrófagos^{5,15}. Sabe-se que o lítio age liberando tais fatores, o que acarretaria a proliferação de neutrófilos viáveis, funcionantes^{1,14,15}. Essa ação do lítio justifica seu uso na tentativa de aumentar a contagem de neutrófilos do paciente grave com indicação de uso da clozapina.

A associação do lítio com a clozapina, embora benéfica no caso em questão, não é isenta de riscos, como o risco aumentado de convulsões e de síndrome neuroléptica maligna^{1,12}. A adição de anticonvulsivantes ao esquema terapêutico, feita rotineiramente por diversos centros quando do uso de clozapina⁴, pode ser uma opção ao utilizar-se do lítio em conjunto, além da maior vigilância clínica.

Estudos futuros, prospectivos, de caso-controle, tanto com o lítio em associação com a clozapina quanto com outros fármacos indutores de neutropenia, são necessários para validar o lítio no tratamento da neutropenia. Uma melhor elucidação da farmacodinâmica do lítio e da clozapina também é de grande valia para melhor esclarecer alguns dos questionamentos que o caso em questão traz.

Artigo submetido em 22/07/2016, aceito em 17/08/2016. Os autores informam não haver conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Fontes de financiamento inexistentes.

Correspondência: Luciana Valença Garcia, Hospital Ulysses Pernambucano, Av. Conselheiro Rosa e Silva, 2130, Tamarineira, CEP 52050-020, Recife, PE. Tel.: (81) 98877.7425. E-mail: lucianavalencagarcia@gmail.com

Referências

- Esposito D, Rouillon F, Limosin F. Continuing clozapine treatment despite neutropenia. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;60:759-64.
- Elkis H. Treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 2007;30:511-33.
- Dunk LR, Annan LJ, Andrews CD. Rechallenge with clozapine following leucopenia or neutropenia during previous therapy. *Br J Psychiatry*. 2006;188:255-63.
- Williams AM, Park SH. Seizure associated with clozapine: incidence, etiology, and management. *CNS Drugs*. 2015;29:101-11.
- Silverstone PH. Prevention of clozapine-induced neutropenia by pretreatment with lithium. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18:86-8.
- Suraweera C, Hanwella R, de Silva V. Use of lithium in clozapine-induced neutropenia: a case report. *BMC Res Notes*. 2014;7:635.
- Hodgson RE, Mendis S. Lithium enabling use of clozapine in a patient with pre-existing neutropenia. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2010;71:535.
- Brunoni AR, Kobuti Ferreira LR, Gallucci-Neto J, Elkis H, Velloso ED, Vinicius Zanetti M. Lithium as a treatment of clozapine-induced neutropenia: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:2006-7.
- Kutscher EC, Robbins GP, Kennedy WK, Zebb K, Stanley M, Carnahan RM. Clozapine-induced leukopenia successfully treated with lithium. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64:2027-31.
- Pinninti NR, Houdart MP, Strouse EM. Case report of long-term lithium for treatment and prevention of clozapine-induced neutropenia in an African American male. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30:219-21.
- Clozapine REMS Program, 2015 [Internet]. [cited 2016 Aug 11]. clozapinerems.com
- NHS Foundation Trust. Procedure and guidance for the use of Clozapine [Internet]. [cited 2016 Aug 11]. sussexpartnership.nhs.uk/sites/default/files/documents/clozapine_guidance_-_combined_-_dec_15_-_other_medicines_warning_added.pdf
- Means RT Jr, Sandidge DR, Rankin KM, Robichaux MR Jr. Treatment of phenothiazine-induced agranulocytosis with recombinant granulocyte colony-stimulating factor. *Am J Hematol*. 1992;41:296.
- Focosi D, Azzarà A, Kast RE, Carulli G, Petrini M. Lithium and hematology: established and proposed uses. *J Leukoc Biol*. 2009;85:20-8.
- Kramlinger KG, Post RM. Addition of lithium carbonate to carbamazepine: hematological and thyroid effects. *Am J Psychiatry*. 1990;147:615-20.