

## Segurança de Medicamentos

# Uso de clozapina em associação a outros antipsicóticos pode aumentar o risco de eosinofilia, hipocromia, leucocitose e eritrocitose

O Centro de Vigilância Farmacológica do Egito (EPVC) recebeu nove notificações de eosinofilia, hipocromia, leucocitose e eritrocitose em pacientes que fizeram uso prolongado de clozapina em associação com outro antipsicótico. Os pacientes apresentaram inflamação crônica e dor de garganta, com recuperação após a administração de anti-inflamatório<sup>1</sup>.

Clozapina é um antipsicótico com baixa afinidade para o receptor D2 e, por isso, não é associada a efeitos adversos extrapiramidais. No entanto, em razão do risco de agranulocitose, a indicação terapêutica é restrita para o tratamento de pacientes com esquizofrenia que não respondam ou sejam intolerantes a outros antipsicóticos<sup>1</sup>.

Com base nessas informações, o EPVC recomendou<sup>1</sup>:

- o uso de clozapina deve ser reservado aos pacientes esquizofrênicos que não respondam ou sejam intolerantes a outros antipsicóticos, ou com psicose associada à doença de Parkinson, nos quais outras estratégias de tratamento tenham falhado;
- a contagem diferencial de células sanguíneas e de leucócitos deve ser feita até 10 dias antes de iniciar o tratamento com clozapina,

semanalmente nas primeiras 18 semanas depois do início e, em seguida, no mínimo em intervalos de quatro semanas. Apenas pacientes com contagem normal de leucócitos ( $\geq 3.500/\text{mm}^3$ ) e contagem absoluta dos neutrófilos  $\geq 2.000/\text{mm}^3$  podem ser tratados com clozapina;

- É obrigatório interromper o uso de clozapina, a qualquer momento durante o tratamento, se a contagem de leucócitos for inferior a  $3.000/\text{mm}^3$  e a contagem absoluta de neutrófilos for inferior a  $1.500/\text{mm}^3$ . Se isso ocorrer, os níveis sanguíneos devem ser monitorados diariamente, até que as anormalidades hematológicas sejam solucionadas, e o paciente deve ser monitorado para infecção, sem re-exposição ao fármaco;
- Em geral, a clozapina não deve ser usada em associação a outros antipsicóticos;
- O tratamento deve ser descontinuado imediatamente, em caso de neutropenia ou agranulocitose.

No Brasil, a bula do medicamento de referência para a clozapina (Leponex®, Novartis Biociências) traz as seguintes advertências relativas aos problemas hematológicos associados ao uso do produto<sup>2</sup>:

“Leponex® pode causar agranulocitose. Seu uso deve ser limitado a pacientes:

- com esquizofrenia que sejam não responsivos ou intolerantes a outros antipsicóticos, ou pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo que estão em risco de comportamento suicida recorrente (vide “Indicações”);
- que apresentam antes do início do tratamento valores normais de leucócitos  $\geq 3.500/\text{mm}^3$  ( $\geq 3,5 \times 10^9/\text{L}$ ) e contagem total de neutrófilos  $\geq 2.000/\text{mm}^3$  ( $\geq 2,0 \times 10^9/\text{L}$ );
- e nos quais se possam realizar controles hematológicos periódicos. Recomenda-se que a frequência da contagem de glóbulos brancos seja SEMANAL nos seis primeiros meses de tratamento e QUINZENAL após esses seis primeiros meses. O monitoramento deve continuar durante o tratamento e por 4 semanas após a descontinuação de Leponex® (vide “Advertências e precauções”).”

Recomenda-se que os profissionais da saúde e pacientes notifiquem qualquer suspeita de reação adversa a medicamento à Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, por meio do Sistema de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa), disponível em: <http://www8.anvisa.gov.br/notivisa/frmlogin.asp>.

Texto traduzido e adaptado de: Clozapine with another antipsychotic drugs Risk of eosinophilia, hypo-chromia, leucocytosis and erythro-cytosis. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2015; 3: 18.

### Referências bibliográficas

1. Clozapine with another antipsychotic drugs Risk of eosinophilia, hypo-chromia, leucocytosis and erythro-cytosis. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2015; 3: 18. [acesso em 16 jul 2015] Disponível em: <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en>
2. Novartis Biociências SA. Bula do medicamento Leponex®. In: Bulário Eletrônico Anvisa. [acesso em 16 jul 2015] Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp)