



Agranulocitose tardia secundária ao uso de Clozapina: um relato de caso

Autores: Williana Garcia Braga, Paulo José Ribeiro Teixeira, Bárbara Perdigão Stumpf

Introdução

A esquizofrenia é um transtorno mental grave que causa prejuízo significativo em áreas importantes da vida dos indivíduos acometidos. A prevalência do transtorno é estimada em 1% na população em geral. A esquizofrenia tem curso crônico e o tratamento farmacológico é feito principalmente com medicamentos da classe dos antipsicóticos. A clozapina (CZP) é o antipsicótico atípico de escolha para os casos de esquizofrenia refratária, haja vista sua superioridade na remissão dos sintomas positivos, além de melhora na qualidade de vida e redução nas taxas de suicídio. A agranulocitose é uma condição rara, potencialmente fatal, e constitui o efeito colateral mais temido deste psicofármaco. A ocorrência de agranulocitose é mais comum nas primeiras 18 semanas de tratamento, sendo rara após seis meses de tratamento. A frequência da agranulocitose induzida por clozapina (AIC) em longo prazo não está bem estabelecida na literatura. Este trabalho tem como objetivo relatar um caso de AIC tardia e discutir brevemente sobre os protocolos atuais de controle hematológico

Relato de caso

Trata-se de paciente MJS, 61 anos, mulher cisgênero, solteira, sem filhos, ensino superior completo, servidora pública aposentada, diagnosticada com esquizofrenia paranoide aos 26 anos de idade. A paciente possuía história prévia de uso de três antipsicóticos (risperidona, haloperidol e olanzapina), todos em dose e tempo adequados, com resposta insatisfatória, configurando esquizofrenia refratária e portanto, indicação de iniciar CZP. Após a prescrição da CZP (250mg/dia), a paciente intercorreu com neutropenia leve (N: 1.344 μ i/ml), caracterizada pela contagem de neutrófilos acima de mil e inferior a mil e quinhentos μ i/ml, no sexto mês de tratamento. Foi associado lítio 300mg/dia pelo efeito adverso de induzir leucocitose, porém a medicação não foi tolerada, sendo suspensa após dois meses de uso. A contagem de neutrófilos normalizou espontaneamente e permaneceu dentro dos limites de normalidade até o 15º mês de tratamento, quando a paciente intercorreu com agranulocitose (N:175 μ i/ml), caracterizada pela contagem absoluta de neutrófilos abaixo de 500 μ i/ml. Os psiquiatras assistentes optaram por reduzir a dose da CZP para 50mg/dia e associar olanzapina 15mg/dia. Cerca de 45 dias depois, a contagem de neutrófilos retornou à normalidade (N: 2.536 μ i/ml). No 18º mês de tratamento, a paciente evoluiu novamente com agranulocitose (N: 81 μ i/ml), sendo a CZP suspensa e a paciente encaminhada para internação na enfermaria psiquiátrica de um hospital geral. Um novo hemograma confirmou a agranulocitose (N:49 μ i/ml) e, após avaliação clínica e hematológica, foi confirmada a hipótese diagnóstica de AIC. Foi prescrito fator estimulador de colônia (Filgrastim 300 mg/dia subcutâneo) e a paciente foi colocada em isolamento. Após 2 dias, houve remissão da AIC (N:1.755 μ i/ml), a paciente foi retirada do isolamento e tratada com haloperidol 15mg/dia, olanzapina 30mg/dia e quetiapina 125mg/dia, associados a eletroconvulsoterapia (ECT). Após 6 sessões de ECT, a paciente recebeu alta com melhora do quadro e encaminhamento ao ambulatório com programação de ECT de manutenção

Discussão

A clozapina é o medicamento de escolha para o tratamento da esquizofrenia refratária, com taxas de resposta de 60-70%. Entretanto, a medicação é subutilizada principalmente devido a necessidade de monitoramento hematológico pelo risco de agranulocitose, um evento adverso raro (0,4%), porém fatal em 3% dos casos.

Não há consenso na literatura sobre as recomendações de monitoramento hematológico durante o tratamento com CZP, limiares para descontinuação do uso, assim como indicações de retorno ao uso do fármaco. No Reino Unido, por exemplo, o monitoramento hematológico é obrigatório para o fornecimento da medicação durante todo o tratamento. Na Holanda, porém, muitos psiquiatras e pacientes optam pela suspensão ou redução da frequência da monitorização hematológica para trimestral (*off-label*) após os primeiros seis meses de tratamento com CZP. No Brasil recomenda-se a monitorização semanal nas primeiras 18 semanas de tratamento e, a partir daí, mensal enquanto o paciente fizer uso da medicação. Na maioria dos países, o monitoramento hematológico é feito pelo número global de leucócitos e pela contagem absoluta de neutrófilos. Nenhuma diretriz especificou quando o monitoramento hematológico deveria ser interrompido. Os protocolos tenderam a ser mais rigorosos nos países europeus e menos rígidos em países africanos e sul-americanos. Na maioria dos países da Europa, é proibido que a CZP seja prescrita novamente após casos de neutropenia. Na Argentina, Turquia e Singapura, entretanto, a CZP pode ser novamente prescrita desde que a neutropenia não tenha sido grave.

Como o risco de agranulocitose é maior nas primeiras 18 semanas e reduz significativamente após o primeiro ano de tratamento, alguns autores têm sugerido a flexibilização do monitoramento hematológico após os primeiros seis meses de tratamento e o FDA americano está reconsiderando as estratégias de avaliação e mitigação de riscos associados à CZP, como forma de facilitar o uso dessa medicação. A última atualização da diretriz para o uso da CZP pelo FDA ocorreu em 2015 quando o limiar para descontinuação da CZP foi reduzido para 1.000 neutrófilos/microlitro de sangue, a obrigatoriedade do monitoramento do número global de leucócitos foi suspensa, sendo a contagem absoluta de neutrófilos o parâmetro estabelecido e os pacientes com neutropenia étnica benigna tornaram-se elegíveis para iniciar o tratamento com CZP com limites mais baixos do que os aceitáveis na maioria dos países.

Conclusão

O risco de AIC diminui acentuadamente após o primeiro ano de tratamento. Entretanto, como ilustrado em nosso relato de caso, esse efeito adverso também pode ocorrer tardiamente e as implicações de segurança do monitoramento menos rigoroso devem ser levadas em consideração, assim como as consequências da subutilização da CZP

Referências

Corbeil O, Bécharde L, Fournier É, Plante M, Thivierge MA, et al. Clozapine rechallenge or continuation despite neutropenia or agranulocytosis using colony-stimulating factor: A systematic review. *J Psychopharmacol*. 2023 Apr;37(4):370-377.

Myles N, Myles H, Xia S, Large M, Bird R, et al. A meta-analysis of controlled studies comparing the association between clozapine and other antipsychotic medications and the development of neutropenia. *Aust N Z J Psychiatry*. 2019 May;53(5):403-412.

Oloyede E, Blackman G, Whiskey E, Bachmann C, Dzahini O, et al. Clozapine haematological monitoring for neutropenia: a global perspective. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2022 Nov 25;31:e83

Rubio JM, Kane JM, Tanskanen A, Tiihonen J, Taipale H. Long-term persistence of the risk of agranulocytosis with clozapine compared with other antipsychotics: a nationwide cohort and case-control study in Finland. *Lancet Psychiatry*. 2024 Jun;11(6):443-450.