

Clozapina e Crises Epilépticas

Três Casos Clínicos e Revisão da Literatura

Raquel Correia^{1,2}, Susana Fonseca^{1,2}, Manuela Moura¹, Rosário Curral^{1,2}, António Roma Torres¹

RESUMO

A clozapina é um antipsicótico que confere benefícios clínicos significativos na esquizofrenia resistente. Os efeitos adversos como leucopenia, sedação, aumento de peso, geralmente são aparentes nas fases iniciais do tratamento com clozapina, e raramente se observam efeitos extra-piramidais, discinesia tardia ou aumento da prolactina. Um dos efeitos adversos descritos é a ocorrência de crises epilépticas (mioclonias e crises tónico-clónicas), que parecem estar relacionados com a dose. As crises tónico-clónicas são o tipo mais frequentemente induzido pela clozapina. A titulação gradual da dose é uma das estratégias utilizadas para minimizar esses efeitos. Os autores descrevem três casos de pacientes com esquizofrenia resistente, em tratamento com clozapina, que desenvolveram mioclonias e/ou crises tónico-clónicas. Foi efectuada uma revisão da literatura sobre crises epilépticas em doentes tratados com clozapina e as suas implicações clínicas e terapêuticas.

PALAVRAS-CHAVE: CLOZAPINA; MIOCLONIAS; CRISES TÓNICO-CLÓNICAS

CLOZAPINE AND SEIZURES - THREE CASES AND LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Clozapine is an antipsychotic that confers significant clinical benefits in resistant schizophrenia. Adverse effects such as leukopenia, sedation, weight gain, are usually apparent in the early stages of treatment with clozapine, which rarely causes extrapyramidal effects, tardive dyskinesia or increased prolactin. One of the adverse effects described is the occurrence of seizures (myoclonus and tonic-clonic types), effects that appear to be dose related. The tonic-clonic seizures are the most often induced by clozapine. The gradual dose titration is one of the strategies used to minimize these effects. The authors describe three cases of patients with resistant schizophrenia, treated with clozapine who developed myoclonus and/or tonic-clonic seizures. It was performed a literature review on the occurrence of seizures in patients treated with clozapine and their clinical and therapeutic implications.

KEY-WORDS: CLOZAPINE; MYOCLONUS; TONIC-CLONIC SEIZURES

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma doença mental grave, crónica e incapacitante. O tratamento na maioria das situações é efectuado com antipsicóticos. Os antipsicóticos são eficazes quer no tratamento agudo quer no de manutenção, mas diferem entre si na farmacologia, farmacocinética, efectividade e tolerância. Os antipsicóticos não diferem muito em relação à eficácia, à excepção da clozapina¹⁻³. Estão associados a um grande número de efeitos secundários como aumento de peso, dislipidemia, hiperprolactinemia, disfunção sexual, sintomas motores (efeitos extrapiramidais e discinesia tardia), efeitos anticolinérgicos, sedação, hipotensão postural. O perfil exacto de efeitos laterais depende do fármaco.

De entre os pacientes com esquizofrenia 10-20% não respondem ao tratamento farmacológico com anti-psi-cóticos típicos⁴. Outro grupo de pacientes pode responder, mas apresentam efeitos extra-piramidais que limitam o aumento da dose ou apresentam discinesia tardia.

A clozapina é um antipsicótico atípico, dibenzodiazepínico que actua em vários subtipos de receptores neurotransmissores. Tem uma forte actividade antagonista nos receptores serotoninérgicos 5-HT₂, elevada actividade nos receptores α -adrenérgicos, colinérgicos e histamínicos e baixa afinidade para os receptores D₂, com acção preferencial dos receptores D₁ e D₄^{5,6}. Este fármaco tem efeitos benéficos superiores principalmente em doentes que não respondem aos neurolépticos ou que são particularmente sensíveis aos seus efeitos laterais⁷.

Os efeitos laterais da clozapina são geralmente aparentes nas fases iniciais do tratamento e podem incluir alterações hematológicas (agranulocitose), sedação, sialorreia, efeitos cardiovasculares e respiratórios, aumento de peso, obstipação, convulsões, efeitos hepáticos, incontinência urinária e efeitos neuro-musculares^{5,6}.

Para além das crises epilépticas generalizadas tem sido também relatado que a clozapina pode induzir mioclonias, que podem ser precursoras de crises tónico-clónicas^{8,9}.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1: Paciente do género feminino, de 53 anos, casada, reformada por doença psi-quiátrica. Sem história de crises epilépticas ou de traumatismo craniano, bem como abuso de álcool e outras drogas. O diagnóstico de Esquizofrenia Paranóide foi efectuado em 1997, altura em que foi internada pela primeira vez, por actividade alucinatória auditiva (sob a forma de vozes na 3ª pessoa na forma de comentário), ideação delirante de teor persecutório e auto-referencial. Teve alta melhorada e medicada com risperidona. No período compreendido entre 2003 e 2005 esteve internada três vezes no contexto de descompensação psicótica subsequente a abandono da terapêutica. Foi novamente internada em 2008, por agudização psicótica e foi medicada com olanzapina e haloperidol decanoato.

Em Fevereiro de 2009 foi internada por sintomatologia

1. Serviço de Psiquiatria,
Hospital de São João, Porto

2. Serviço de Psiquiatria e Saúde
Mental, Faculdade de Medicina
da Universidade do Porto, Porto

positiva e negativa com grande interferência na sua funcionalidade e resistente ao tratamento. Iniciou tratamento com clozapina em doses crescentes até 250 mg/dia e mais tarde foi introduzida a fluoxetina 20 mg/dia. Com esta medicação houve melhoria da sintomatologia positiva, mantendo a sintomatologia negativa. A dose de fluoxetina foi depois aumentada para 40 mg.

Após a alta do internamento transitou para Hospital de Dia, para continuidade de tratamento. Cerca de uma semana depois iniciou movimentos rápidos involuntários da face, tronco e membros, com dificuldades na fala, quedas ocasionais sem alteração do estado de consciência. Ao exame neurológico apresentava mioclonias de acção multifocais de predomínio facial, activadas sobretudo com o discurso e gaguez – prováveis mioclonias laríngeas. Realizou vários exames complementares de diagnóstico:

Electroencefalograma (EEG): abundantes descargas epileptiformes generalizadas e multifocais. Vídeo-EEG: abundantes descargas epileptiformes (poliponta-onda) predominantemente generalizadas, mas também multifocais, sem predomínio de região ou de lateralidade, na sua maioria sem manifestação clínica visível, tendo-se identificado uma descarga que correspondeu a uma breve mioclonia ocular/palpebral. Ressonância Magnética Nuclear (RMN) cerebral: “área de hipersinal... a traduzir alargamento do espaço peri-vascular do liquor...”

Suspendeu-se a fluoxetina, e a clozapina foi reduzida para 150 mg/dia. Simultaneamente iniciou ácido valpróico (VPA) até 750 mg/dia, tendo-se verificado que os movimentos mioclónicos desapareceram. Apesar dos ajustes terapêuticos manteve-se a actividade epileptiforme no EEG (embora mais frustres) e verificou-se agravamento da actividade alucinatória-delirante. Repetiu vídeo-EEG: franca melhoria em relação ao anterior, ainda com alguns surtos epileptiformes frustres, generalizados, sem manifestação clínica visível.

Suspendeu-se a clozapina e introduziu-se haloperidol (20 mg/dia) e quetiapina (600 mg/dia) com melhoria clínica. Houve uma melhoria progressiva nos EEG, pelo que se suspendeu VPA.

Caso 2: Jovem do género feminino, de 24 anos, solteira, desempregada. Vive com a mãe.

Sem antecedentes de epilepsia, de traumatismo craniano, abuso de álcool ou outras drogas.

Foi internada pelo Serviço de Urgência após tentativa de suicídio. Apresentava psicose com vários anos de evolução, não tratada. O quadro clínico era caracterizado por comportamento desorganizado, actividade alucinatória auditivo-verbal e delirante mal sistematizada e polimorfa, alterações

formais do pensamento, fenómenos de ambivalência e ambigüidade, sintomas de carácter obsessivo com dúvida e interferência funcional significativa e ausência de *insight*.

Fez tratamento com vários antipsicóticos com doses e duração adequada (ex: olanzapina, ziprasidona, haloperidol), com refractariedade dos sintomas.

Iniciou terapêutica com clozapina, em titulação progressiva. Verificou-se melhoria clínica com clozapina na dose de 800 mg/dia e clomipramina 100 mg/dia, com redução progressiva da actividade alucinatória e delirante e dos sintomas de tipo obsessivo e melhor funcionamento global.

Teve alta do internamento com o diagnóstico de Esquizofrenia Hebefrénica e transitou nesta fase para Hospital de Dia para continuação da intervenção terapêutica.

Teve uma crise epiléptica generalizada auto-limitada. Ao exame neurológico apresentava mioclonias negativas distais nos membros superiores.

Foi reduzida a dose de clozapina para 500 mg/dia e de clomipramina para 75 mg/dia e iniciou VPA (até 750 mg/dia).

O EEG apresentava ritmo de fundo lentificado (7 Hz) com lentificação frontal sobretudo na hiperventilação.

Este ajuste terapêutico permitiu a estabilização psicopatológica, sem recorrência de crises epilépticas e melhoria das mioclonias.

Caso 3: Género feminino, 57 anos, casada. Reformada desde os 43 anos por doença psi-quiátrica.

De salientar que a paciente negou história de epilepsia, traumatismo craniano bem como de alcoolismo. Iniciou o acompanhamento psiquiátrico aos 28 anos, tendo sido estabelecido o diagnóstico de Esquizofrenia Paranóide.

A paciente tem antecedentes de 6 internamentos psiquiátricos por descompensação psicopatológica (actividade alucinatória auditivo-verbal, cenestésica e ideação delirante de teor místico), geralmente após abandono da medicação.

Foi admitida em Hospital de Dia, em Outubro de 2010, no contexto de desorganização do comportamento com descuido dos cuidados básicos de higiene e actividade delirante de teor místico, acompanhada de actividade alucinatória auditivo-verbal, alucinações tipo cenestésico e ideação delirante de teor místico.

Estava medicada com haloperidol decanoato 150 mg (21/21 dias) e clozapina 300 mg/dia. Foi efectuado exame neurológico, que revelou a presença de mioclonias positivas dos membros superiores, sem outras repercussões clínicas, pelo que se manteve a terapêutica.

Vídeo-EEG: abundantes descargas epileptiformes (poliponta-onda) predominantemente generalizadas, mas também multifocais, sem predomínio de região ou de lateralidade, na sua maioria sem manifestação clínica visível, tendo-se identificado uma descarga que correspondeu a uma breve mioclonia ocular/palpebral. Ressonância Magnética Nuclear (RMN) cerebral: “área de hipersinal... a traduzir alargamento do espaço peri-vascular do liquor...”

DISCUSSÃO

As crises epiléticas são um dos efeitos laterais possíveis da clozapina, e parecem estar relacionadas com a dose do fármaco^{5,10}.

A clozapina está associada a mioclonias ou crises tónico-clónicas em 3-5% dos pacientes e o risco cumulativo ao fim de 4 anos é de cerca de 10%¹¹.

O período de início no tratamento com clozapina parece ser o de maior risco para o desenvolvimento de crises epiléticas, quando comparado com o período de manutenção do tratamento, e cerca de metade dos casos de mioclonias ou crises tónico-clónicas ocorrem nos primeiros 34 dias de tratamento⁹.

Noutras séries de casos o tempo médio de desenvolvimento de crises epiléticas foi de 42 dias¹². A titulação da dose pode ser um factor que contribui para estes valores relativamente elevados durante a fase inicial do tratamento¹². É nesta fase que se deve prestar mais atenção à possibilidade de mioclonias e crises tónico-clónicas generalizadas. A titulação mais lenta pode reduzir a incidência destas crises.

No trabalho realizado por Sajatovic e Meltzer (1996)⁹ com 148 pacientes em tratamento com clozapina, as crises epiléticas ocorreram numa ampla gama de doses, embora tenha havido uma tendência para os pacientes com doses mais elevadas (> 500 mg / dia) terem crises epiléticas mais frequentes do que aqueles com doses mais baixas.

Segundo Lieberman (1998)⁵, para doses inferiores a 300 mg/dia o risco de crises epiléticas varia entre 1-2% (similar ao dos outros antipsicóticos típicos); para doses entre 600-900 mg/dia esse risco aumenta para 5%. A maioria dos estudos reporta crises epiléticas em doentes com doses superiores a 600 mg/dia de clozapina.

Os factores que parecem aumentar o risco de crise epilética são os seguintes:

- Titulação muito rápida da dose,**
- História prévia de alterações neurológicas,**
- Uso simultâneo de drogas epileptogéneas,**
- História de crises epiléticas.**

Em relação aos tipos de crises epiléticas induzidas pela clozapina⁸ o tipo tónico-clónica é o mais frequentemente relatado. As crises mioclónicas constituem cerca de um quarto dos casos, de realçar que esses tipos de crises epiléticas podem ser subestimados. As mioclonias apresentam-se como fenómenos motores caracterizados por movimentos espasmódicos involuntários da face, cabeça, dedos, ou do tronco. É importante considerar também que a clozapina pode induzir mioclonias positivas e negativas, as primeiras resultam de contracções musculares repentinas, e as negativas são devidas à interrupção breve e repentina

da actividade muscular, e podem ser preditivos do desenvolvimento de outro tipo de crises epiléticas¹³. O desenvolvimento de mioclonias (positivas ou negativas) é frequentemente um precursor das crises tónico-clónicas. As mioclonias negativas podem ser difíceis de reconhecer, pois muitas vezes são interpretados como flexão mioclónica dos joelhos em vez de uma perda do tónus muscular ou, pode até ser-lhes atribuída uma causa psicogénica. As mioclonias laringéas, que se podem apresentar como gaguez, também podem ser induzidas pela clozapina e ser um precursor das crises tónico-clónicas¹⁴.

O equívoco de diagnóstico de esquizofrenia e epilepsia é relativamente comum, principalmente quando a epilepsia leva à psicose (ictal ou interictal), embora diagnósticos independentes também possam ocorrer no mesmo paciente.

Langosh e Trimble (2002)¹⁰ relataram o tratamento de 6 pacientes com epilepsia e psicose resistente. Em todos eles houve uma melhoria significativa dos sintomas psicóticos com a clozapina e em nenhum dos casos houve um aumento da frequência das crises epiléticas. Segundo estes autores o tratamento eficaz da psicose também pode contribuir para a redução da frequência das crises epiléticas, quer pelo aumento da adesão à terapêutica, quer pela redução dos distúrbios emocionais. Recomendam que por causa dos riscos potenciais deste fármaco, o tratamento com anti-epiléticos deve ser re-visto, bem como todos os outros fármacos prescritos antes do início da clozapina¹⁰.

Vários trabalhos têm estudado a importância de (EEG) durante o tratamento com clozapina na determinação de actividade epilética¹⁵⁻¹⁸.

Embora a frequência de lentificação no EEG com a clozapina seja detectada em cerca de três quartos dos pacientes, e a actividade epileptiforme em cerca de um terço, a incidência de crises epiléticas generalizadas emergentes no tratamento da esquizofrenia com clozapina varia entre 1,3% e 2,8%^{10,12,19}.

As alterações electroencefalográficas e as crises epiléticas estão relacionadas com a dose. Para além disso, o risco de crises epiléticas aumenta com a titulação rápida da dose, electroconvulsivoterapia recente ou traumatismo craniano e com o uso concomitante de fármacos que reduzam o limiar convulsivante¹⁰.

Wong e Delva (2007)⁸ consideram controversa a utilização do EEG como indicador de risco da actividade epilética. Alguns autores sugerem que as alterações do EEG induzidas pela clozapina não devem ser utilizadas como um prenúncio de crises epiléticas. Nos casos apresentados por Silvestri *et al*⁵, as descargas epileptiformes interictais mostraram apenas uma associação limitada com a ocorrência de crises clínicas. Welch *et al*⁶ sugeriram que o EEG é um indicador sensível de toxicidade pela clozapina; e que as alterações no EEG como o desenvolvimento

de pontas e ondas agudas indicam um alto risco de crise epiléptica²⁰.

Em suma, não há consenso sobre como interpretar os dados do EEG, como guia para determinar a dose ideal de clozapina⁸.

Durante o tratamento com clozapina é importante ter-se em consideração a medicação concomitante do paciente. Isto porque várias drogas podem afectar o nível plasmático da clozapina e também podem afectar de forma independente o limiar convulsivo. Deve ter-se cuidado com fármacos que aumentem os níveis plasmáticos da clozapina, dado que podem aumentar o risco de crises epiléticas. Os fármacos que reduzem os níveis plasmáticos de clozapina pode induzir as crises epiléticas se forem suspensos abruptamente. Quando os medicamentos que podem aumentar o limiar convulsivo (por exemplo, um antiepiléptico) são interrompidos, a dose do medicamento em questão deve ser reduzida lentamente e o paciente observado cuidadosamente.

Os antidepressivos tricíclicos têm efeito anticolinérgico, que pode ser exacerbado por outro anticolinérgico (por exemplo por antipsicóticos)²¹. Eles diminuem o limiar convulsivo, mas a probabilidade de induzir convulsões é relativamente baixa e está relacionada com a dose (0,48% para doses inferiores a 250 mg/dia e 2,1% para pacientes com doses superiores a 300 mg/dia)²². Apesar disso podem ser utilizados nos pacientes com risco acrescido de convulsões (por exemplo por epilepsia ou lesão cerebral), as doses iniciais devem ser mais baixas do que o habitual e os aumentos subsequentes devem ser graduativos²³.

O tabaco induz uma enzima responsável pelo metabolismo da clozapina, o citocromo P450 CYP1A2¹⁶. A cessação tabágica pode, assim, resultar em elevação dos níveis plasmáticos de clozapina e na indução de crises epiléticas. Nos casos descritos por Skogh *et al* e McCarthy, quinze pacientes apresentaram crises epiléticas directamente depois de param de fumar⁸.

Numa revisão levada a cabo por De Leon, concluiu-se que os fumadores podem ter aumento dos níveis de clozapina de 50% após a cessação tabágica, que pode persistir por até 4 semanas. Outro estudo com 11 pacientes²⁴ revelou que as alterações plasmáticas da clozapina após a cessação tabágica podem ser muito amplas. As orientações Maudsley (8ª edição)²¹ afirmam que os fumadores necessitam de maiores doses de clozapina do que os não fumadores e prevêem que a redução da dose deste fármaco após a cessação tabágica pode ser necessária²⁵. As terapias de substituição com nicotina não afectam significativamente o metabolismo da clozapina²⁶.

Para minimizar o risco de crises epiléticas em doentes com clozapina, os autores sugerem^{5,8,27}:

Realização de um EEG antes da elevação da dose acima dos 600mg/dia,

Aumento gradual da dose (12,5 a 25 mg a cada 2 a 4 dias),

Utilização da menor dose possível de clozapina.

As Guidelines Maudsley (10ª edição)²¹ sugerem a utilização profiláctica de um antiepiléptico para doses de clozapina superiores a 600 mg/dia (ou níveis séricos de clozapina superiores a 500 µg/L).

Relativamente ao tratamento de crises epiléticas induzidas pela clozapina e após a ocorrência da primeira crise epilética a dose de clozapina deve ser reduzida (cerca de 40-50% para manter efeito terapêutico da clozapina). Os outros factores associados com as crises epiléticas, como fármacos proconvulsivantes, privação de sono e abstinência alcoólica, devem ser devidamente avaliados e as condições clínicas devidamente tratadas. Se houver uma 2ª crise epilética, deve ser considerado o tratamento com um antiepiléptico^{8,28}. O valproato de sódio é o antiepiléptico mais frequentemente utilizado⁸. A lamotrigina²⁹, a gabapentina^{30,31}, o topiramato³² e o clonazepam foram igualmente úteis e são menos susceptíveis de alterar o nível plasmático de clozapina. Em cada sete casos, seis apresentam uma melhoria dos movimentos bruscos das mioclonias com clonazepam entre 1,5 a 3 mg/dia em duas semanas. No caso apresentado por Prahaj (2010)²⁸ houve uma completa supressão das mioclonias em duas semanas com ao tratamento com clonazepam 1 mg/dia.

Em geral, a carbamazepina deve ser evitada, pelos efeitos hematológicos adversos aditivos e também porque diminui os níveis plasmáticos de clozapina⁶.

CONCLUSÃO

A clozapina é um antipsicótico com benefícios clínicos significativos na esquizofrenia resistente. Um dos efeitos laterais possível é a ocorrência de mioclonias e crises tónico-clónicas. Os clínicos devem estar atentos à história prévia de crises epiléticas do paciente e utilização concomitante de drogas epileptogénicas.

Para minimizar o risco de crises epiléticas em doentes com clozapina, alguns estudos sugerem: aumento gradual da dose (12,5 a 25mg a cada 2 a 4 dias), utilização da menor dose possível de Clozapina e a realização de um EEG antes da elevação da dose acima dos 600mg/dia.

REFERÊNCIAS

1. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
2. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163:600-10.
3. Crespo-Facorro B, Perez-Iglesias RO, Mata I, et al. Effectiveness of haloperidol, risperidone and olanzapine in the treatment of first-episode non-affective psychosis: results of a randomized, flexible-dose, open-label 1-year follow-up comparison. *J Psychopharmacol* 2011;3:??-??.
4. Honigfeld G, Arellano F, Sethi J, Bianchini A, Schein S. Reduced clozapine related morbidity and mortality: five year experience with the clozaril National Registry. *J Clin Psychiatry* 1998;59:3-7.
5. Lieberman J. Maximizing Clozapine Therapy: Managing Side Effects. *J Clin Psychiatry* 1998;59:38-43.
6. Edge S, Markowitz JS, DeVane CL. Clozapine Drug-Drug Interactions: A Review of the Literature. *Hum Psychopharmacol* 1997;12:5-20.
7. Casey DE. Effects of clozapine therapy in schizophrenics Individuals at risk of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 1998;59:31-7.
8. Wong J, Delva N. Clozapine-Induced Seizures: Recognition and Treatment - Review Paper. *The Canadian Journal of Psychiatry* 2007;52:457-63.
9. Sajatovic M, Meltzer HY. Clozapine-induced myoclonus and generalized seizures. *Biol Psychiatry* 1996; 39:367-70.
10. Langosch JM, Trimble MR. Epilepsy, psychosis and clozapine. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2002;17:115-9.
11. Denney D, Stevens JR. Clozapine and seizures. *Biol Psychiatry* 1995;37:427-33.
12. Pacia SV, Devinsk O. Clozapine-related seizures: experience with 5629 patients. *Neurology* 1994;44:2247-49.
13. Desarkar P, et al. Clozapine-induced negative myoclonus is not cataplexy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009;21:3.
14. Duggal HS, Jagadheesan K, Nizamic SH. Clozapine-induced stuttering and seizures. *Am J Psychiatry* 2002;159:315.
15. Silvestri RC, Bromfield EB, Khoshbin S. Clozapine-induced seizures and EEG abnormalities in ambulatory psychiatric patients. *Ann Pharmacother* 1998;32:1147-51.
16. Welch J, Manschreck T, Redmond D. Clozapine-induced seizures and EEG changes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994;6:250-6.
17. Tiihonen J, Nousiainen U, Hakola P, Leinonen E, Tuunainen A, Mervaala E, Paanila J. EEG abnormalities associated with clozapine treatment. *Am J Psychiatry* 1991;148:1406.
18. Varma S, Bishara D, Besag FMC, Taylor D. Clozapine-related EEG changes and seizures: dose and plasma-level relationships. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 2011;1:47-66.
19. Schuld A, Kuhn M, Haack M, Kraus T, Hinze-Selch D, Lechner C, Pollmacher T. A comparison of the effects of clozapine and olanzapine on the EEG in patients with schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:109-11.
20. Centorrino F, Price BH, Tuttle M, Bahk WM, Hennen J, Albert MJ, Baldessarini RJ. EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002;159:109-15.
21. Taylor D, Paton C, Kapur S. The south London and Maudsley NHS foundation trust and Oxleas foundation trust Prescribing Guidelines, 10th Edition. London: Informa Healthcare, 2009;4-5: 53-77
22. McTavish D, Benfield P. Clomipramine - An overview of its pharmacological properties and a review of its therapeutic use in obsessive compulsive disorder and panic disorder. *Drugs* 1990;39:136-53.
23. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock: Synopsis of Psychiatry, 9th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2003. pp 1199-205.
24. Meyer JM. Individual changes in clozapine levels after smoking cessation: results and a predictive model. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:569-74
25. Cormac I, Brown A, Creasey S, Ferriter M, Huckstep B. A retrospective evaluation of the impact of total smoking cessation on psychiatric inpatients taking clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:393-7.
26. Van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ. The effect of smoking and cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement. *Pharmacogenetics* 2003;13:169-72
27. Lieberman J, Safferman A. Clinical profile of clozapine: adverse reactions and agranulocytosis. *Psychiatr Q* 1992; 63:51-70.
28. Praharaj SK, Babu V, Sarkhel S, Zia-ul-Haq M, Sinha VK. Clozapine-induced myoclonus: a case study and brief review. *Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2010;34:242-3.
29. Kossen M, Selten JP, Kahn R. Elevated clozapine plasma level with lamotrigine (Letters to the editor). *Am J Psychiatry* 2001;158:11.
30. Landry P. Gabapentin for clozapine-related seizures (Letters to the editor). *Am J Psychiatry* 2001;158:1930-1
31. Usiskin SI, Nicolson R, Lenane M, Rapoport JL. Gabapentin prophylaxis of clozapine-induced seizures. (Letters to the editor). *Am J Psychiatry* 2000;157:482-3.
32. Navarro V, Pons A, Romero A, Bernardo M. Topiramate for Clozapine-Induced Seizures. (Letters to the editor). *Am J Psychiatry* 2001;158:6.
33. Agid O, Fousias G, Singh S, Remington G. Where to position clozapine: re-examining the evidence. *Can J Psychiatry* 2010;55:677-84.
34. Kang X, Simpson GM. Clozapine: more side effects but still the best antipsychotic. *J Clin Psychiatry* 2010;71:982-3.

Correspondência:

Raquel Correia
Serviço de Psiquiatria
Hospital de São João
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319 Porto

Email:

raquelscorreia@gmail.com