

Perfil do leucograma em pacientes com esquizofrenia refratária que usam clozapina
Profile of the leucogram in patients with schizophrenia refractory using clozapine
Perfil del leucograma en pacientes con esquizofrenia refractario con clozapina

Recebido: 05/12/2019 | Revisado: 10/12/2019 | Aceito: 10/12/2019 | Publicado: 21/12/2019

Maria Clara de Jesus Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7335-9888>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: maryiaclaram@gmail.com

Luiz Felipe Pires Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6559-8838>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: luizfelipe.farmacia12345@gmail.com

Maria Helena Rodrigues Mesquita Britto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0673-836X>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: mhrmesquita@hotmail.com

Náiguel Castelo Branco Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7457-1154>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: naiguelcastelobranco@gmail.com

Resumo

A esquizofrenia é uma doença mental crônica bastante presente na sociedade brasileira, porém não tem o cuidado e a atenção necessária para que o bem estar do paciente seja satisfatório. A mesma possui uma farmacodinâmica bastante complexa, onde se não tiver os devidos cuidados, pode ocasionar em efeitos adversos que pode prejudicar a saúde do paciente. Diante disso, objetiva-se nesse estudo avaliar nos últimos cinco anos o perfil do leucograma de pacientes com esquizofrenia refratária que usam clozapina assistidos no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Piauí, por meio da análise de dados que foram coletados através da avaliação de prontuários médicos dos pacientes, analisando e verificando se os níveis do leucograma desses pacientes estão dentro dos parâmetros recomendáveis pela literatura. Em seguida foram verificados no programa SOFTWARE PRISMA 6.0. Os

resultados apontaram que dos prontuários analisados, quanto ao sexo 64% eram homens e 36% eram mulheres. Houve incidência de agranulocitose e que em relação a idade a que mais esteve em alto foi a de 31 a 40 anos. Observou-se ainda a mudança de fármacos e a incidência de neutropenia, plaquetopenia e eosinofilia de alguns pacientes. Dessa maneira, pode-se sugerir que os pacientes com esquizofrenia refratária atendidos no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Piauí, estão tendo um acompanhamento multiprofissional, principalmente do farmacêutico que faz o atendimento do paciente no momento da dispensação, bastante eficaz.

Palavras-chave: Esquizofrenia; Clozapina; Hemograma.

Abstract

Schizophrenia is a chronic mental illness quite present in Brazilian society, but it does not have the care and attention necessary to make the patient's well-being satisfactory. It has a very complex pharmacodynamics, where without proper care, can cause adverse effects that may harm the health of the patient. Therefore, the objective of this study is to evaluate in the last five years the leukogram profile of patients with refractory schizophrenia who use clozapine assisted in the Specialized Component of Pharmaceutical Care of Piauí, by analyzing data that will be collected through the evaluation of medical records. analyzing and verifying that the leukogram levels of these patients are within the parameters recommended by the literature. They were then checked in the SOFTWARE PRISMA 6.0 program. The results showed that of the analyzed charts, regarding gender, 64% were men and 36% were women. There was an incidence of agranulocytosis and the highest age was 31 to 40 years. Drug change and the incidence of neutropenia, thrombocytopenia and eosinophilia were also observed in some patients. Thus, it can be suggested that patients with refractory schizophrenia treated in the Specialized Component of Pharmaceutical Care of Piauí, are having a multiprofessional follow-up, especially the pharmacist who provides patient care at the time of dispensation, very effective.

Keywords: Schizophrenia; Clozapine; Blood count.

Resumen

La esquizofrenia es una enfermedad mental crónica bastante presente en la sociedad brasileña, pero no cuenta con el cuidado y la atención necesarios para que el bienestar del paciente sea satisfactorio. Tiene una farmacodinámica muy compleja, donde sin el cuidado adecuado, puede causar efectos adversos que pueden dañar la salud del paciente. Por lo tanto, el objetivo

de este estudio es evaluar en los últimos cinco años el perfil de leucograma de pacientes con esquizofrenia refractaria que usan clozapina asistida en el Componente Especializado de Atención Farmacéutica de Piauí, mediante el análisis de los datos que se recopilarán a través de la evaluación de los registros médicos. analizando y verificando que los niveles de leucograma de estos pacientes están dentro de los parámetros recomendados por la literatura. Luego se verificaron en el programa SOFTWARE PRISMA 6.0. Los resultados mostraron que de las tablas analizadas, en relación con el género, el 64% eran hombres y el 36% mujeres. Hubo una incidencia de agranulocitosis y la edad más alta fue de 31 a 40 años. El cambio de drogas y la incidencia de neutropenia, trombocitopenia y eosinofilia también se observaron en algunos pacientes. Por lo tanto, se puede sugerir que los pacientes con esquizofrenia refractaria tratados en el Componente Especializado de Atención Farmacéutica de Piauí, están teniendo un seguimiento multiprofesional, especialmente el farmacéutico que brinda atención al paciente en el momento de la dispensación, muy eficaz.

Palabras clave: Esquizofrenia; Clozapina; CBC.

1. Introdução

A esquizofrenia é uma patologia que torna o indivíduo incapacitado para realização de diversas atividades, como por exemplo, estudar e trabalhar. O doente torna-se dependente de um cuidador, onde este acompanhará suas atividades e também a administração de medicamentos, pois a capacidade do paciente de organização e o autocuidado são prejudicados (VILLARES et al., 2019). Entre os pacientes com esquizofrenia 10-20% não respondem ao tratamento farmacológico com anti-psicóticos típicos. Outro grupo de pacientes pode responder, mas apresentam efeitos extra-piramidais que limitam o aumento da dose ou apresentam discinesia tardia (HONIGFEL et al., 1998).

Dentro do tratamento farmacológico, a clozapina é um antipsicótico atípico de referência, por ter características distintas das medicações disponíveis antes de seu lançamento, que mostrou eficácia em 30 a 60% das psicoses que não respondem às drogas clássicas, e baixa incidência de efeitos adversos (GAMA et al., 2004), sendo, então, a principal indicação para a esquizofrenia refratária (MORAIS et al., 2006). Esse fármaco, descoberto em 1958, foi o primeiro antipsicótico atípico efetivo no tratamento de sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. No entanto, o desenvolvimento e comercialização foram interrompidos em 1975, devido à informação de que pacientes desenvolveram agranulocitose na Finlândia, enquanto estavam sendo tratados com clozapina (PONS et al.,

2012). Esse fármaco é um derivado dibenzodiazepínico e seus efeitos terapêuticos são provavelmente mediado pela atividade dopaminérgica e serotoninérgica (KANE et al., 1988). Quimicamente, é representado como: 8-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-5Hdibenzo[b,e][1,4] diazepina (TIMOTEO, 2008).

A agranulocitose é uma condição que resulta de uma deficiência na medula óssea para produzir uma quantidade suficiente de glóbulos brancos, ou aumento da destruição desses glóbulos (FAILACE, 2015). Após estudos que relacionam o uso da clozapina à agranulocitose, fazer a verificação do perfil do leucograma para manter os níveis de leucócitos, granulócitos e neutrófilos de pacientes esquizofrênicos dentro do faixa recomendável (3.600 a 11.000 uL), é uma alternativa para evitar possíveis problemas e efeitos adversos. Assim, a realização do exame hemograma que é uma ferramenta utilizada para avaliar o sangue e seus componentes, irá resultar em uma melhora na qualidade do tratamento da esquizofrenia e uma sobrevida maior a esses pacientes (GROTTO, 2009).

Dessa forma, o presente artigo teve o objetivo de avaliar nos últimos cinco anos, o perfil do leucograma de pacientes com esquizofrenia refratária que usam clozapina assistidos no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Piauí.

2. Metodologia

O presente trabalho trata-se de um estudo quantitativo com abordagem descritiva, e transversal. Segundo Fonseca (2002), a pesquisa quantitativa se centra na objetividade. Influenciada pelo positivismo, considera que a realidade só pode ser compreendida com base na análise de dados brutos, recolhidos com o auxílio de instrumentos padronizados e neutros. A pesquisa consiste ainda em um estudo transversal, pois os dados serão coletados em um intervalo de tempo determinado pelos graduandos (GERHARDT, 2005). É descritiva, pois procura descrever o tema de forma clara e sucinta envolvendo a realidade atual (GIL, 2007).

O estudo foi realizado no Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) de Teresina-Piauí, local onde são distribuídos medicamentos de alto custo, gratuitamente através

da rede do Sistema Único de Saúde (SUS), recebendo várias pessoas de todas as cidades do estado. E por exigência do Ministério da Saúde, a cada três meses o paciente deve apresentar uma nova prescrição médica e um novo laudo, onde são avaliados, para garantir um tratamento adequado.

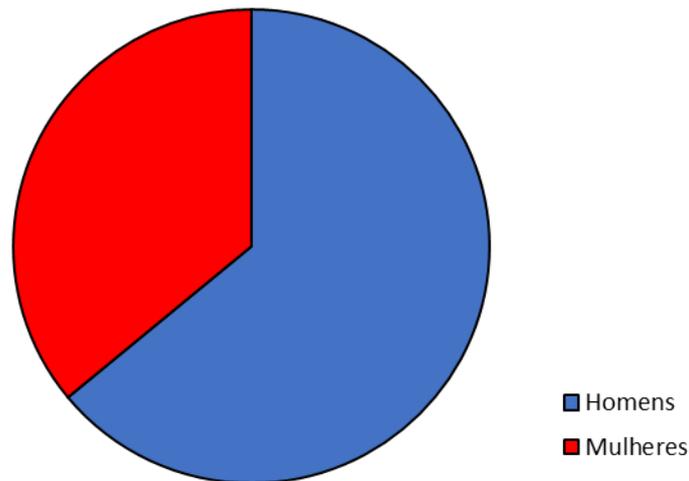
A coleta ocorreu nos meses de outubro e novembro de 2019, e foi desenvolvida através de uma ficha de coleta de dados, confeccionada pelos próprios autores com as seguintes variáveis: sexo, idade, incidência de agranulocitose, incidência de neutropenia, incidência de plaquetopenia, mudança de fármacos e observações. Os dados coletados foram provenientes da avaliação de prontuários médicos dos pacientes com esquizofrenia refratária que usam clozapina e que estão cadastrados no sistema HORUS, do componente especializado de Teresina-PI, onde foram avaliados nos últimos cinco anos o perfil do leucograma, analisando e verificando se os níveis desses pacientes estão dentro dos parâmetros recomendáveis pela literatura.

Após a obtenção dos dados, os mesmos foram organizados e planejados no SOFTWARE PRISMA 6.0 e em seguida foram apresentados em gráficos.

3. Resultados e Discussões

A coleta dos dados foi realizada no componente especializado de assistência farmacêutica do estado do Piauí (CEAF) sobre a exploração de prontuários de pacientes que faziam o tratamento nos últimos cinco anos, sendo uma totalidade de 100 pacientes com esquizofrenia refratária que fazem uso da clozapina. Tais análises foram distribuídas em categorias para melhor interpretação dos dados que incluem gênero, faixa etária, incidência de agranulocitose, plaquetopenia, eosinofilia e/ou neutropenia e mudança de fármaco.

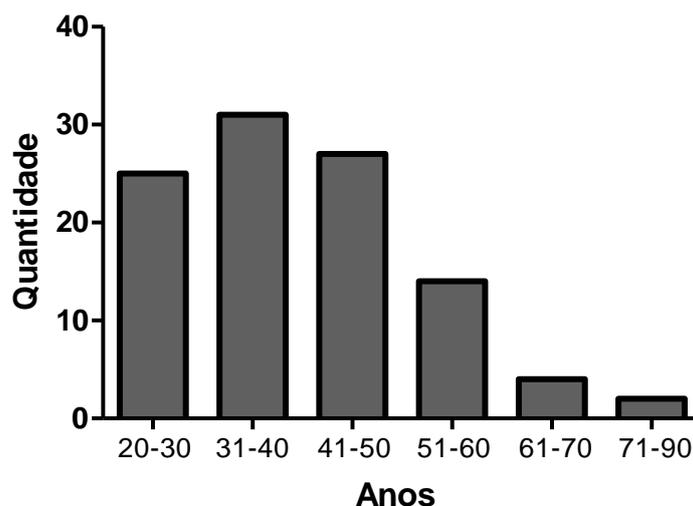
Gráfico 01: Predominância de pacientes com esquizofrenia refratária, de acordo com o sexo masculino ou feminino.



Fonte: Dados da pesquisa (2019).

Conforme está exposto no gráfico 01, é possível verificar que existe uma prevalência do sexo masculino como maior incidente nos casos da patologia, sendo responsável por 64 pacientes e o sexo feminino apresentando 36 pacientes. Existem várias teorias para justificar os achados epidemiológicos, mas a mais documentada é a de que o estrógeno atua como um fator protetor nas mulheres (CHAVES, 1994). A velocidade do desenvolvimento cerebral intra-uterino é mais lenta no sexo masculino (SEEMAN, 1990) e esse processo parece estar associado à ação da testosterona no período da gestação (MCEWEN, 1991).

Gráfico 02: Incidência dos pacientes portadores de esquizofrenia refratária que usam clozapina, de acordo com a faixa etária.

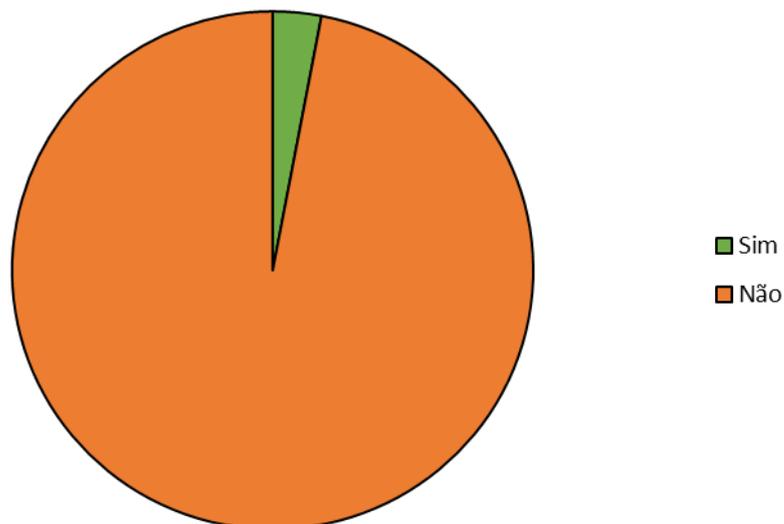


Fonte: Dados da pesquisa (2019).

A faixa etária dos pacientes portadores de esquizofrenia refratária que fazem o uso da clozapina nos últimos cinco anos é evidenciada no Gráfico 02 acima. Como visto, nota-se a prevalência da faixa etária entre 31 a 40 anos entre os usuários. É importante observar uma redução no uso da clozapina ou até mesmo uma redução dos portadores desta patologia com o aumento da idade dos consumidores, contabilizando assim 25 pacientes entre 20 a 30 anos; 27 na faixa de 41 a 50 anos; na faixa etária de 51 a 60 anos são 14 pacientes; 04 pacientes entre 61 a 70 anos; e 02 pacientes entre 71 a 90 anos.

O ponto de origem dessa discussão foi a observação de que os homens têm uma idade de início da doença mais precoce que as mulheres. Essa observação pode ser considerada um dos achados mais consistentes de pesquisa em esquizofrenia, e independe do critério utilizado para início da doença (HÄFFNER et al., 1998). Em geral, os homens têm um início em torno dos 18-25 anos e as mulheres em torno dos 25-35 anos. Essa diferença vai depender do critério diagnóstico utilizado para esquizofrenia. No início da adolescência, a razão homem/mulher é 2:1. Após os 50 anos, essa proporção se inverte e aproximadamente 3% a 10% das mulheres iniciam a doença após os 45 anos (GOLDSTEIN, 1995).

Gráfico 03: Número de pacientes que fizeram mudança de fármaco.



Fonte: Dados da pesquisa (2019).

O tratamento farmacológico da esquizofrenia iniciou-se com a descoberta dos medicamentos chamados de antipsicóticos, capazes de melhorar os sintomas dos pacientes portadores dessa síndrome. A introdução dos antipsicóticos resultou em uma grande transformação na psiquiatria e ficou conhecida como a “revolução farmacológica da psiquiatria”, porque permitiu que os doentes mentais internados em manicômios pudessem ser medicados em sua própria casa, alguns chegando a conviver normalmente em sociedade (GRAEFF, 1989; GRAEFF et al., 1999).

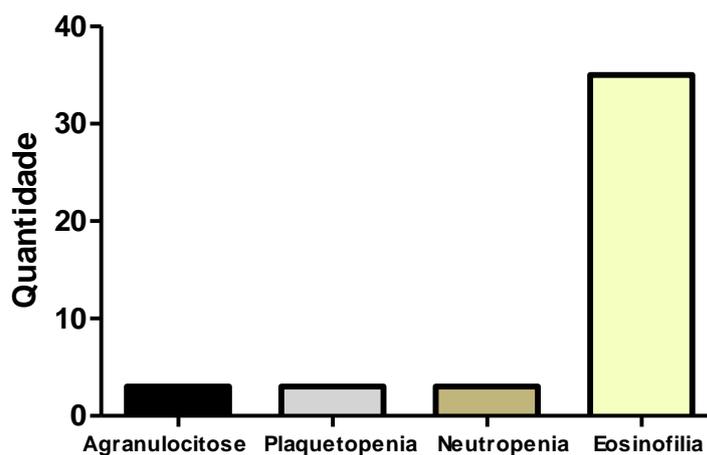
Apesar da frequência elevada de sintomas persistentes em pacientes esquizofrênicos, poucos tratamentos alternativos têm surgido como auxílio efetivo nesses casos. O maior impulso no desenvolvimento de novos componentes tem sido separar os efeitos antipsicóticos das drogas antipsicóticas. A clozapina é a mais importante aquisição em terapia antipsicótica desde o advento da clorpromazina (LIEBERMAN, 1994; LEHMAN et al., 2004).

Segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutico, a clozapina é um fármaco de classe II (baixa solubilidade, alta permeabilidade) (JANN, 1991). A sua biodisponibilidade é baixa, inferior a 50% (SHAD, 2008), justificada pelo extenso metabolismo de primeira passagem que o fármaco sofre. Aproximadamente 99% da dose administrada é metabolizada, sendo menos de 1% eliminado na sua forma inalterada pela urina (TANDON et al., 2009).

Diante disso, como mostra no gráfico 03 foi possível observar que dos 100 prontuários analisados desses pacientes que fazem o uso de clozapina, apenas 03 deles tiveram que mudar o fármaco e como diz na portaria nº 1203, de 04 de novembro de 2014, em caso de

intolerância à clozapina por agranulocitose, por exemplo, após sua indicação por refratariedade, poderá ser realizada a troca por olanzapina, quetiapina, risperidona ou ziprasidona, preferencialmente pelas que não foram utilizadas nos dois tratamentos iniciais, estando assim dentro dos “parâmetros” recomendados pela literatura.

Gráfico 04: Incidências de agranulocitose, plaquetopenia, neutropenia e eosinofilia nos leucogramas analisados dos pacientes com esquizofrenia refratária.



Fonte: Dados da pesquisa (2019).

O hemograma é o exame que avalia as células sanguíneas, sendo constituído pela contagem das hemácias (células vermelhas), leucócitos (células brancas), hemoglobina, hematócrito e plaquetas (trombócitos). Um aumento do número de plaquetas é denominado trombocitose e correlaciona-se com formação de trombos intravasculares. A trombocitopenia é a redução nas plaquetas circulantes, podendo favorecer quadros de hemorragia nos pacientes (FAILACE, 2015; OLIVEIRA, 2007). A leucopenia é a redução de leucócitos no sangue, podendo comprometer a defesa imunológica do paciente. Podem ser classificados conforme a gravidade em: leucopenia média [células brancas sanguíneas (CBS) com contagem de 3500-3000/mm³ ou absoluta [contagem de neutrófilo (ACN) de 2000-1500/mm³], leucopenia moderada (CBS 3000-2000/mm³ , ACN 1500-1000/mm³), ou leucopenia grave (CBS contagem < 2000/mm³ , ACN < 1000/mm³) (AYDIN et al., 2016). Agranulocitose é caracterizada pela redução de leucócitos granulocitos, prejudicando assim as principais barreiras contra infecções, apresenta o ACN \leq 500/mm³ (BALDA et al., 2015). Neutropenia é definida como redução de neutrófilos, ficando entre 500/mm³ e 1500/mm³, comprometendo também as defesas do organismo. Se ocorrer neutropenia durante o tratamento, a clozapina

deverá ser interrompida ou descontinuada. Já a eosinofilia é o aumento de eosinófilos no sangue, podendo está relacionado com processos infecciosos (NYKIEL et al., 2010).

Agranulocitose e neutropenia são os principais efeitos adversos da clozapina (ABANMY et al., 2014; RAJA, 2014). A incidência de agranulocitose é cerca de 1%, e a neutropenia ocorre em cerca de 3% dos usuários, com o alto risco entre as primeiras 16-18 semanas de tratamento. A contagem de neutrófilos aumenta e diminui em paralelo aos leucócitos, e a evolução de leucócitos reflete a evolução dos neutrófilos (DEMLER et al, 2011; ABANMY et al., 2014).

O gráfico 04 demonstra a avaliação do leucograma dos pacientes com esquizofrenia refratária, assistidos pelo programa. Nos resultados obtidos 03 pacientes apresentaram agranulocitose, 03 plaquetopenia, 03 neutropenia e 35 eosinofilia, onde os dados apresentados não diferem da literatura pois como mostra na portaria nº 1203, de 4 de novembro de 2014, a clozapina causa alguns efeitos adversos como o aumento da frequência cardíaca, palpitações, tonturas, prisão de ventre, febre, dor de cabeça, cansaço, sonolência, produção aumentada ou diminuída de saliva, aumento de suor, náuseas, vômitos, enjoo, visão turva, aumento de peso, podendo alterar também as células do sangue (agranulocitose, eosinofilia, granulocitopenia, leucopenia, trombocitopenia).

4. Considerações finais

A partir dos estudos realizados, verificou-se que a esquizofrenia refratária é mais predominante no sexo masculino e na faixa etária de 31 a 40 anos, obtendo dados importantes para traçar um perfil dos pacientes que fazem uso da clozapina no Piauí. Percebeu-se também a baixa incidência de leucogramas com alterações, principalmente em casos de agranulocitose nesses pacientes esquizofrênicos submetidos ao tratamento com clozapina. Logo, verificou-se pouca troca de medicamento, pois os pacientes demonstraram boa tolerância à clozapina.

Dessa maneira, pode-se sugerir que os pacientes com esquizofrenia refratária atendidos no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Piauí, estão tendo um acompanhamento multiprofissional, principalmente do farmacêutico que faz o atendimento do paciente no momento da dispensação, bastante eficaz.

Vale ressaltar a necessidade de serem realizados trabalhos futuros em que possam ser analisados comparativos de anos anteriores com anos atuais para que se possa obter a comparação da evolução ou redução dos mesmos. Podendo apresentar ainda como limitação a

falta de estudos, trabalhos, artigos, referente o objetivo apresentado neste artigo, bem como verificar o facto da população ser pacientes que fazem o uso de um medicamento em específico.

Referências

Abamny, N.O., Al-jaloud, A., Al-jabr, A., Al-ruwaisan, R., Al-saeed, W., Fatani, S. (2014). Clozapine-induced blood dyscrasias in Saudi Arab patients. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 36(4): 815-820.

Aydin, M., Ilhan, B.C., Calisir, S., Yildirim, S., Eren, I. (2016). Continuing clozapine treatment with lithium in schizophrenic with neutropenia or leukopenia: brief review of literature with case reports. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 6(1): 33-38.

Balda, M., Garay, O.U., Papale, R.M., Bignone, I., Bologna, V.G., Brandolini, A., Prokopez, C.R., Balasini, J.L., Baldessarini, R.J., Daray, F.M. (2015). Clozapine-associated neutropenia and agranulocytosis in Argentina (2007-2012). *International Clinical Psychopharmacology*. 30(2): 109-114.

Chaves, A.C. (1994). Diferenças entre os sexos na evolução da esquizofrenia [dissertação]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina.

Demler, T.L., Trigoboff, E. (2011). Are clozapine blood dyscrasias associated with concomitant medications? *Innovations in Clinical Neuroscience*. 8(4): 35-41.

Failace, R. (2015). Hemograma, Manual de Interpretação. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 482 p.

Fonseca, J. J. S. (2002). Metodologia da pesquisa científica. Fortaleza: UEC.

Gama, C.S., Souza, C.M., Lobato, M.I, Abreu, P.S.B. Clozapine use report in 56 patients seen by Clerkship of Health and Environment of the State of Rio Grande do Sul's Program of Attention to the Refractory Schizophrenia. *Rev Psiquiatr Rio Grande Sul*. 2004; 26(1):21-8. doi: 10.1590/ S0101-81082004000100004.

Gerhardt, T.E., Lopes, M.J.M., Roese, A., Souza, A. (2005). A construção e a utilização do diário de campo em pesquisas científicas. *International Journal of Qualitative Methods*.

Gil, A. C. (2007). Métodos e técnicas de pesquisa social. São Paulo: Atlas, 1999. Como elaborar projetos de pesquisa. 4. ed. São Paulo: Atlas.

Goldstein, J.M. (1995). The impact of gender in understanding the epidemiology of schizophrenia. In: Seeman MV, editor. *Gender and psychopathology*. Washington (DC): American Psychiatry Press. p. 159-99.

Graeff, F. G. (1989). Antipsicóticos. In *Drogas psicotrópicas e seu modo de ação* (pp. 21- 39). São Paulo: E.P.U.

Graeff, F.G., Guimarães, F.S. (1999). Medicamentos antipsicóticos. In F.G. Graeff, F.S. Guimarães & A. V. Zuardi (Org.), *Fundamentos de psicofarmacologia* (pp. 69-91). São Paulo: Atheneu.

Grotto, H.Z.W. (2009). O hemograma: importância para interpretação da biopsia. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*; São Paulo.

Häffner, H., Heider, W., Behrens, S., Gattaz, W.F., Hambrecht, M., Löffler, W., et al. (1998). Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizo Bull*. 24(2):99-113.

Honigfel, G., Arellano, F., Sethi, J., Bianchini, A., Schein, S. Reduced clozapina related morbidity and mortality: five year experience with the clozaril National Registry. *J Clin Psychiatry* 1998;59:3-7.

Jann, M.W. (1991). Clozapine. *Pharmacotherapy*. 11(3):179-95.

Kane, J.M., Honigfeld, G., Singer, J., Meltzer, H.Y. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: A double blind comparison with Chlorpromazine. *Archives Of General Psychiatry*. 45:789-796.

Lehman, A.F., Lieberman, J.A., Dixon, L.B., Mcglashan, T.H., Miller, A.L., Perkins, D.O., Kreyenbuhl, J. (2004). American Psychiatry Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *The American Journal of Psychiatry*.161(2 Suppl):1-56.

Lieberman, J. (1994). Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. *The American Journal of Psychiatry*. 151;12.

McEwen, B.S. (1991). Sex differences in the brain: what they are and how they arise. In: Notman MT, Nadelson CC, editors. *Women and Men: New perspectives on gender differences*. Washington (DC): American Psychiatric Press; p. 35-42.

Morais, R.M.O., Oliveira, I.R. Antipsicóticos. In: Silva P. *Farmacologia*. 7a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.

Nykiel, S., Handerson, D., Bhide, G., Freudenreich, O. (2010). Lithium to allow clozapine prescribing in benign ethnic neutropenia. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*. 4(2): 138-40.

Oliveira, R.A.G. (2007). *Hemograma: Como fazer e interpretar*. São Paulo: Livraria Médica Paulista Editora.

Pons, A., Undurraga, J., Bernarndo, M. (2012). Clozapine and agranulocytosis in Spain: Do we have a safer population? A 5-year hematologic follow-up. *Revista de Psiquiatria y salud mental (Barc.)* 5(1): 37-42.

Raja, M.; Raja, S. (2014). Clozapine safety, 40 years later. *Current Drug Safety*. 9(3): 163-95.

Seeman, M.V. (1990). Lang M. The role of estrogens in schizophrenia gender differences. *Schizophr Bull*;16:185-94.

Shad, M. (2008). Clozapine toxicity: A discussion of pharmacokinetic factors. *Asian Journal of Psychiatry*. 35: 47-49.

Tandon, R., Nasrallah, H., Keshavan, M. (2010). Schizophrenia, “just the facts”. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophrenia Res*, 122: 1-23.

Timoteo, M. D. O. (2008). Estudo de bioequivalência da clozapina em pacientes psicóticos no estado de equilíbrio. Universidade Federal Fluminense.

Villares, Cecília., Redko, Cristina., Mari, Jair. Concepções de doença por familiares de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia. Online. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/%0D/rbp/v21n1/v21n1a08.pdf>>. Acesso em: 2019.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Maria Clara de Jesus Mendes – 35%

Luiz Felipe Pires Lima – 30%

Maria Helena Rodrigues Mesquita Britto – 25%

Náiguel Castelo Branco Silva – 10%