

**NÍVEL SÉRICO DE CLOZAPINA EM USUÁRIOS DE CIGARRO  
ELETRÔNICO**

***CLOZAPINE LEVELS IN ELECTRONIC CIGARETTES USERS***

**Matheus Eugênio de Sousa Lima  
Fernanda Eugênio de Sousa Lima  
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur**

Recebido em 17 de janeiro, 2023 aceito em 23 de janeiro, 2023

Registro DOI: <http://dx.doi.org/10.22280/revintervol16ed1.536>



## RESUMO

A clozapina demonstrou-se um potente antipsicótico no tratamento de pacientes portadores de esquizofrenia. Ao observá-los, notou-se que existe um alto índice de tabagismo durante o seu tratamento que interfere diretamente no nível sérico desse medicamento, reduzindo sua concentração em aproximadamente um terço. Postula-se que há sua atuação na indução de uma via enzimática específica 1A2 (CYP1A2), que aumenta a metabolização desse medicamento no organismo. Sob essa ótica, os cigarros eletrônicos (CE), dispositivos a base de nicotina e outras substâncias cuja mistura é aquecida para gerar vapor, também possuem boa adesão por pacientes com transtornos psiquiátricos, dentre eles a esquizofrenia. Estudos demonstram que o mecanismo de degradação de clozapina que está presente em cigarros comuns (CC) é ausente em CE, demonstrando que esses dispositivos possuem menos interferência no tratamento em pacientes que utilizam esse psicofármaco. O objetivo deste estudo é esclarecer, com base na literatura científica vigente, efeitos nos níveis séricos de clozapina com uso de CE durante o tratamento de pacientes com esquizofrenia. A pesquisa bibliográfica foi feita por intermédio das bases de dados LILACS, MEDLINE e SCIELO, onde, inicialmente, 8 artigos foram encontrados; após serem aplicados os critérios de inclusão e exclusão, um total de seis estudos foram selecionados para compor esta revisão. Os resultados dessa revisão mostram que, com base na população apresentada, o uso de CE não possui o mesmo efeito de diminuição de nível sérico de clozapina e precisa ser levado em consideração pelo médico assistente para a garantia da segurança do usuário.

**Palavras-chave:** Cigarros eletrônicos. Clozapina. Esquizofrenia.

## ABSTRACT

Clozapine has been shown to be a potent antipsychotic in the treatment of patients with schizophrenia. When observing them, it was noted that there is a high rate of smoking during their treatment, which directly interferes with the serum level of this drug, reducing its concentration by approximately one third. It is postulated that there is its role in the induction of a specific enzymatic pathway 1A2 (CYP1A2), which increases the metabolism of this drug in the body. From this perspective, electronic cigarettes (EC), devices based on nicotine and other substances whose mixture is heated to generate steam, are also well adhered to by patients with psychiatric disorders, including schizophrenia. Studies show that the clozapine degradation mechanism that is present in common cigarettes (CC) is absent in EC, demonstrating that these devices have less interference in the treatment of patients who use this psychotropic drug. The objective of this study is to clarify, based on the current scientific literature, effects on serum levels of clozapine with the use of EC during the treatment of patients with schizophrenia. The bibliographic search was carried out through the LILACS, MEDLINE and SCIELO databases, where, initially, 8 articles were found; after applying the inclusion and exclusion criteria, a total of six studies were selected to compose this review. The results of this review show that, based on the presented population, the use of EC does not have the same effect of decreasing the serum level of clozapine and needs to be taken into account by the attending physician to guarantee the safety of the user.

**Keywords:** Electronic cigarettes. Clozapine. Schizophrenia.



## 1 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma das doenças mentais mais complexas dentro do espectro das doenças psiquiátricas, sendo considerada durante seus estudos históricos em dimensões de sintomas positivos, negativos e cognitivos (SADDOK et al., 2016). Esse transtorno tem sido priorizado em termos de saúde pública, pois além da sua prevalência de 0,3-0,7% na população mundial segundo dados do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5, sabe-se do seu papel no comprometimento funcional e na mortalidade precoce dos indivíduos afetados (QUEIRÓS et al., 2019).

A clorpromazina foi a primeira droga antipsicótica que mudou o tratamento das psicoses e, conseqüentemente, da esquizofrenia. Percebeu-se a força da hipótese dopaminérgica na fisiopatologia dessa doença, abrindo caminho para a descoberta de novas drogas (STAHL, 2017). Sob essa óptica, a clozapina demonstrou-se um potente antipsicótico que se destacou pela excelente resposta clínica nos três domínios da doença e pela quase ausência de efeitos extrapiramidais comuns aos demais fármacos utilizados no momento (KHOKAR et al., 2018).

Clássicos estudos de caso que demonstraram o risco fatal de agranulocitose fizeram com que o antipsicótico reduzisse sua frequência de prescrição, evoluindo para que nos tempos de hoje seja utilizada em casos de esquizofrenia refratária ao tratamento – conceito que se resume a falha de dois ensaios terapêuticos em dose adequada por 4 a 6 semanas (DE LA CHAPELLE; KARI; NUMINEN; HERNBERG, 1997; IDANPAAN-HEIKKILA; ALHAVA; OLKINUORA; PALVA, 1975; SADDOK et al., 2016).

Dentro desse contexto, estudos afirmam que as chances de pacientes com esquizofrenia serem fumantes são aproximadamente cinco vezes maiores do que na população geral e que o prognóstico do próprio transtorno mental se torna mais grave em pacientes tabagistas (LEON; DIAZ, 2005; FANG et al., 2019). Como há relação entre gravidade e tabagismo, a clozapina torna-se uma opção possível nesses casos. Entretanto, revisões recentes na literatura sugerem que os níveis séricos de clozapina são reduzidos em cerca de 33% em pacientes fumantes em comparação com não fumantes, indicando a necessidade alteração e aumento da monitorização da dose deste fármaco neste grupo pacientes (WAGNER et al, 2020). Isso se dá pela indução do citocromo P450 tipo 1A2 CYP1A2, responsável pela



degradação do antipsicótico. Esse efeito, porém, não estaria presente nos cigarros eletrônicos (CE), apenas nos cigarros comuns (CC) (BERM et al., 2015).

Diante do exposto, este estudo teve como objetivo revisar a literatura científica vigente acerca dos níveis de clozapina em usuários de CE a fim de esclarecer os possíveis efeitos da utilização destes dispositivos no tratamento destes pacientes e de comparar com o uso de CC.

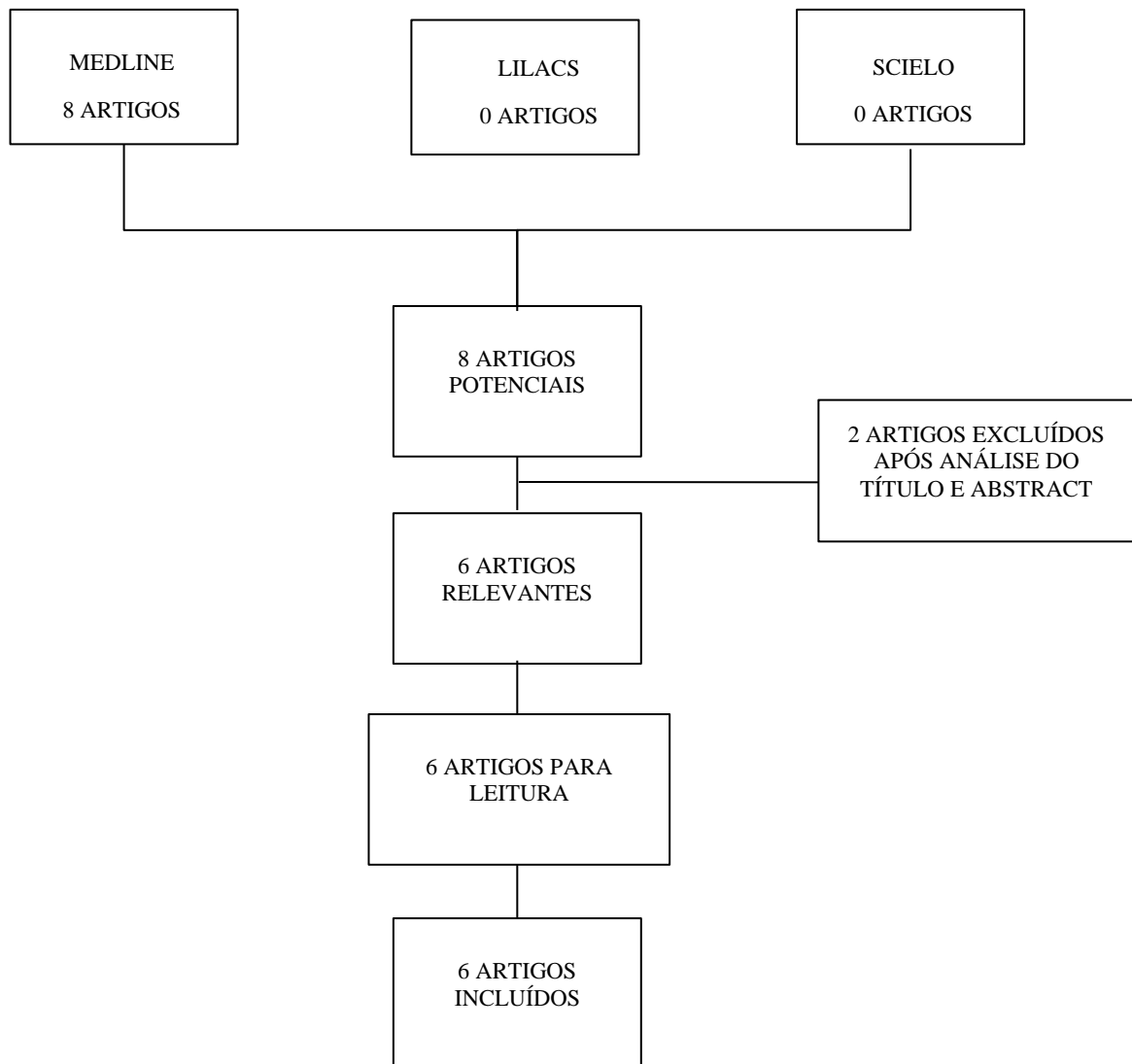
## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica apresentada como revisão de literatura construída a partir de artigos científicos selecionados nas bases de dados MEDLINE), SciELO e LILACS. As buscas foram conduzidas por meio da combinação dos termos controlados Vape, Vaper, Ecig, E-cig, E-cigarette, Ecigarette, E-Cigarette, Vapor, "Electronic Nicotine Delivery Systems" e Clozapine, previamente localizados na base de descritores DeCS/MeSH.

Foram incluídos artigos publicados entre os anos de 2016 e 2021, independente do idioma, sendo considerados estudos originais ou casos clínicos, cujo teor estivesse em consonância com o objetivo da pesquisa. A Figura 1, demonstra o fluxo da seleção dos artigos incluídos neste estudo.



Figura 1: Fluxograma referente ao processo de seleção bibliográfica.



Os principais achados presentes nos estudos incluídos nesta revisão estão sumarizados no Quadro 1.

**QUADRO 1.** Principais achados obtidos por meio dos artigos analisados

<b>Autores</b>	<b>Amostra e local</b>	<b>Diagnóstico psiquiátrico e consumo de cigarro convencional (CC ou eletrônico (CE))</b>	<b>Medicações psiquiátricas em uso associado ao CC</b>	<b>Clozapina sérica (em µg/l)</b>
BERM <i>et al.</i> , 2015	Homem 34 anos, sintomático desde os 19. Universidade de Groningen, Holanda.	Esquizofrenia, subtipo paranoide Transtorno por uso de substâncias diversas CC (10-15 por dia) CE (uso por 4 semanas)	Paliperidona mensal, 150mg Clozapina diária 150mg – aumento posterior para 300mg	200mg de Clozapina em uso de CC: 347 100mg de Clozapina em uso de CE: 376 100mg de Clozapina em uso de CC (5) e CE: 91
NOONER <i>et al.</i> , 2016	Homem 45 anos. Grupo Dimence/Instituto de Medicina Hiperbárica, Holanda.	Esquizofrenia, subtipo paranoide CC (não determinado) CE (uso por 6 meses)	Clozapina diária 400mg	400mg de Clozapina em uso de CC: 186 400mg de Clozapina em uso de CE: 698
KHORASSANI, 2018	Homem 52 anos. Bellevue Hospital Center, Estados Unidos	Transtorno esquizoafetivo, subtipo bipolar CC (10 por dia) durante 20 anos CE durante 1 ano	Clozapina diária 550mg Divalproato de sódio diário 1500mg	550mg de Clozapina em uso de CC: 970 550mg de Clozapina em uso de CE: 1580 500mg de Clozapina em uso de CC e CE: 889



KOCAR, 2018	Mulher 23 anos. Universidade de Ulm, Alemanha	Esquizofrenia, subtipo paranoide CC (10-15 por dia) CE (tempo indeterminado)	Clozapina 300mg-550mg	350mg de Clozapina em uso de CC: aproximadamente 400 550mg de Clozapina em uso de CE: 1290
BLACKER <i>et al.</i> , 2021	Homem 18 anos. Mayo Clinic, Estados Unidos	Esquizofrenia (subtipo não informado) Transtorno por uso de substâncias diversas (álcool, <i>cannabis</i> , anfetamina, cogumelos, heroína) CC (10 cigarros por dia) CE (não informado tempo)	Clozapina 350mg	350mg de Clozapina em uso de CE: 132 350mg de Clozapina em uso de CC: não mensurado (presença de ausência de sintomatologia colateral da Clozapina) 350mg de Clozapina em uso de CC: não mensurado (retorno da sintomatologia colateral da Clozapina)
MONTVILLE, LINDSEY, LEUNG., 2021	Homem 28 anos. Mayo Clinic, Estados Unidos.	Esquizofrenia (subtipo não informado). CC (20 cigarros por dia) EC (2 anos)	Clozapina diário 300mg Mirtazapina diário 45mg Venlafaxina diário XR 225	300mg de Clozapina em uso de CC: 349 400mg de Clozapina em uso de CE 801 400mg de Clozapina em uso de CC e CE: 633 400mg de Clozapina em uso de CC: 415

## 4 DISCUSSÃO

Ao ser considerada a população tabagista, é possível observar que os pacientes portadores de esquizofrenia representam prevalência que varia de 60 a 90%, enquanto o transtorno está presente em cerca de 30% na população geral. Além disso, a média de cigarros consumidos é de 22 a 27 por dia e sua dependência, avaliada utilizando escalas como a de Fageström, sendo mais severa quando comparada aos indivíduos sem o transtorno (DERVAUX, LAQUEILLE, 2007). A cessação do tabagismo nessa população torna-se ainda mais desafiadora pelos aspectos cognitivos envolvidos na psicopatologia da esquizofrenia e na redução de efeitos extrapiramidais secundários às medicações antipsicóticas pelo aumento da transmissão dopaminérgica cortical e ações diretas nos sistemas gabaérgico e glutamatérgico (STAHL, 2017).

Os níveis séricos de clozapina são reduzidos em cerca de 33% em pacientes fumantes em comparação com não fumantes como consequência da indução do citocromo P450 tipo 1A2 (CYP1A2), responsável pela degradação do antipsicótico, e da aceleração da metabolização do fármaco (WAGNER et al, 2020). A diminuição do nível sérico da clozapina e, também, de outros antipsicóticos, reduz a eficácia do tratamento e estimula a prescrição de doses mais elevadas, muitas vezes, dosagens off-label e, portanto, aumenta o risco de desenvolvimento de efeitos colaterais indesejados.

O aumento do uso de CE entra nesse contexto, principalmente pela elevada prevalência de uso entre adultos com transtornos psiquiátricos, já demonstrada em diversos estudos (HEFNER et al., 2016; VLENTINE; SOFUOGLU, 2017; BIANCO, 2019). No entanto, sabe-se que a ação de indução da enzima CYP 1A2 está diretamente relacionada com a presença de hidrocarbonetos presentes na fumaça do CC (BERM et al., 2015; BLACKER et al., 2021). Com a possibilidade que combinações de compostos no CE, é possível que esses hidrocarbonetos não façam parte da sua composição, não havendo, portanto, a indução enzimática.

Ainda que considerado o antipsicótico mais efetivo para esquizofrenia refratária, seus efeitos colaterais são diversos, como agranulocitose, neutropenia, miocardite, convulsões, hipomotilidade intestinal, sialorreia e cetoacidose diabética, e nem sempre possuem relação direta com o seu nível sérico, que estariam mais relacionados aos fatores farmacogenômicos individuais de cada paciente (NIELSEN et al., 2013; WILLIAMS; PARK, 2015; CLARK et al., 2017). Em termos práticos, considera-





se que níveis maiores que 1000µg/L relacionam-se a riscos altíssimos de convulsões, sedação e delirium, devendo ser evitados por superarem os benefícios do tratamento.

Em praticamente 100% dos casos relatados, a transição entre CC e CE não foi informada ao médico psiquiatra assistente. Esse dado é de extrema relevância quando percebemos que o nível sérico pode sofrer um aumento de 300% em alguns casos (KOCAR, 2018). Esse aumento pode colocar em risco a vida do paciente e a piora clínica torna-se notável, levando em alguns casos até mesmo a internação clínica dos mesmos.

Em um dos casos estudados, foi possível perceber uma alteração sérica significativa, não através da dosagem de clozapina, mas do perfil de efeitos colaterais da medicação (BLACKER et al., 2021). A substituição de CE por CC neste paciente ocasionou o retorno de alucinações auditivas e paranoia, com piora do quadro geral, apontando que a eficácia da medicação estava diminuída e isso foi justificado pela diminuição do nível sérico, que estaria abaixo do terapêutico para o paciente.

Por fim, ainda que não haja correlação clínica diretamente proporcional, há a necessidade de aumento de doses devido ao uso de CC, aumentando também o risco de efeitos colaterais (CLARK et al, 2018). Assim, quando consideramos a alternância de uso entre CC e CE ou a cessação de CC, seria possível prever desfechos negativos e evitá-los se estas ações forem realizadas em comum acordo e com o auxílio do médico assistente.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos estudos revisados, em que foram investigados relatos de caso encontrando a correlação mudanças no nível sérico de clozapina e o uso alternado e concomitante de CC e CE, pudemos observar que, diferentemente do primeiro, CE são dispositivos que possuem menos interferência na eficácia desse antipsicótico, ainda que não tenha sido avaliado o quanto ou se esse uso era capaz de aumentar o seu nível sérico com pacientes com ausência de uso de qualquer um dos dois.

Faz-se necessário destacar que este estudo apresenta limitações quando da tentativa de expandi-lo a uma escala global, pois a população estudada é restrita a



indivíduos caucasianos e majoritariamente do sexo masculino, podendo-se realizar poucas correlações com outras variáveis.

Finalmente, ainda que haja um potencial menos danoso no ponto de vista de sintomatologia psicótica para o paciente portador de esquizofrenia, o uso de CE não tende a ser estimulado dentro dessa população por estar vinculado ao desenvolvimento de outros riscos, especialmente quando se considera a mortalidade cardiovascular desses pacientes. Posto isto, nota-se há uma dificuldade na realização de estudos que possam fazer a comparação estudada de maneira mais precisa, tendo em vista a garantia da segurança do paciente. Comprovações desse nível, entretanto, poderiam direcionar políticas públicas em saúde mental com o enfoque de redução de danos ou até mesmo ressuscitar o objetivo inicial do desenvolvimento do CE, que pode ser um caminho à abstinência total em portadores de esquizofrenia.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION et al. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora, 2014.
2. BIANCO, Cynthia L.. Rates of electronic cigarette use among adults with a chronic mental illness. *Addictive Behaviors*, [S.L.], v. 89, p. 1-4, fev. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.08.033>
3. BERM, E. J. J. (Lisette); RUIJSBROEK, Rianne; LOONEN, Anton J. M.; GOETHALS, Kris R.; WILFFERT, Bob; VAN HASSELT, Fenneke. Overstap op e-sigaret beïnvloedt medicijnconcentratie [Switching to e-cigarettes affects drug concentration]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* vol. 159 (2015): A9090. PMID: 26200424
4. BLACKER, Caren Jacquetta. Clinical Issues to Consider for Clozapine Patients Who Vape: a case illustration. *Focus*, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 55-57, jan. 2020. American Psychiatric Association Publishing. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.focus.20190025>
5. CLARK, Scott R.; WARREN, Nicola S.; KIM, Gajin; JANKOWIAK, David; SCHUBERT, Klaus Oliver; KISELY, Steve; FORRESTER, Tori; BAUNE, Bernhard T.; SISKIND, Dan J.. Elevated clozapine levels associated with infection: a systematic review. *Schizophrenia Research*, [S.L.], v. 192, p. 50-56, fev. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.045>
6. DERVAUX, A.; LAQUEILLE, X.. Tabac et schizophrénie: aspects thérapeutiques. *L'Encéphale*, [S.L.], v. 33, n. 4, p. 629-632, set. 2007. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0013-7006\(07\)92064-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0013-7006(07)92064-3)
7. FANG, Yu; WANG, Weidi; ZHU, Cuizhen; LIN, Guan Ning; CHENG, Ying; ZOU, Junhui; CUI, Donghong. Use of tobacco in schizophrenia: a double edged sword. *Brain And Behavior*, [S.L.], v. 9, n. 11, p. 1-9, 11 out. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/brb3.1433>
8. HEFNER, Kathryn; ROSENHECK, Robert; MERREL, Jeremy; COFFMAN, Mercedes; VALENTINE, Gerry; SOFUOGLU, Mehmet. E-cigarette Use in Veterans Seeking Mental Health and/or Substance Use Services. *Journal Of Dual Diagnosis*, [S.L.], v. 12, n. 2, p. 109-117, 2 abr. 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/15504263.2016.1172895>
9. HEFNER, Kathryn; VALENTINE, Gerald; SOFUOGLU, Mehmet. Electronic cigarettes and mental illness: reviewing the evidence for help and harm among those with psychiatric and substance use disorders. *The American Journal On Addictions*, [S.L.], v. 26, n. 4, p. 306-315, 2 fev. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ajad.12504>
10. IDANPAAN-HEIKKILA, J.; ALHAVA, E.; OLKINUORA, M.; PALVA, I. P.. Agranulocytosis during treatment with clozapine. *European Journal Of Clinical Pharmacology*, [S.L.], v. 11, n. 3, p. 193-198, 1977. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/bf00606409>
11. KHOKHAR, Jibrán Y.; HENRICKS, Angela M.; SULLIVAN, Emily D.K.; GREEN, Alan I.. Unique Effects of Clozapine: a pharmacological perspective. *Advances In Pharmacology*, [S.L.], p. 137-162, 2018. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/bs.apha.2017.09.009>
12. KHORASSANI, Farah; KAUFMAN, Milena; LOPEZ, Leonardo V.. Supatherapeutic Serum Clozapine Concentration After Transition From Traditional to Electronic Cigarettes.



- Journal Of Clinical Psychopharmacology, [S.L.], v. 38, n. 4, p. 391-392, ago. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/jcp.0000000000000899>
13. KOCAR, Thomas; FREUDENMANN, Roland W.; SPITZER, Manfred; GRAF, Heiko. Switching From Tobacco Smoking to Electronic Cigarettes and the Impact on Clozapine Levels. Journal Of Clinical Psychopharmacology, [S.L.], v. 38, n. 5, p. 528-529, out. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/jcp.0000000000000948>
  14. LACHAPELLE, Albert de; KARI, Christina; NURMINEN, Markku; HERNBERG, Sven. Clozapine-induced agranulocytosis. Human Genetics, [S.L.], v. 37, n. 2, p. 183-194, jan. 1977. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/bf00393581>
  15. LEON, Jose de; DIAZ, Francisco J.. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. Schizophrenia Research, [S.L.], v. 76, n. 2-3, p. 135-157, jul. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2005.02.010>
  16. MONTVILLE, Daniel J.; LINDSEY, Jaclyn M.; LEUNG, Jonathan G.. Fluctuation between cigarette smoking and use of electronic nicotine delivery systems: impact on clozapine concentrations and clinical effect. Mental Health Clinician, [S.L.], v. 11, n. 6, p. 365-368, 1 nov. 2021. College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists (CPNP). <http://dx.doi.org/10.9740/mhc.2021.11.365>
  17. NIELSEN, Jimmi; CORRELL, Christoph U.; MANU, Peter; KANE, John M.. Termination of Clozapine Treatment Due to Medical Reasons. The Journal Of Clinical Psychiatry, [S.L.], v. 74, n. 06, p. 603-613, 15 jun. 2013. Physicians Postgraduate Press, Inc. <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.12r08064>
  18. NOONER, Tim; TIMMER, Simone. Sterke stijging van clozapinespiegel na overschakelen van traditionele op elektronische sigaretten [Clozapine and the electronic cigarette; a case study]. Tijdschrift voor psychiatrie vol. 58,4 (2016): 314-7. PMID: 27075224
  19. QUEIRÓS, Tiago Pinto; COELHO, Filipa Semeão; LINHARES, Ludgero Arruda; CORREIA, Diogo Telles. Esquizofrenia: o que o médico não psiquiatra precisa de saber. Acta Médica Portuguesa, [S.L.], v. 32, n. 1, p. 70-77, 1 fev. 2019. Ordem dos Medicos. <http://dx.doi.org/10.20344/amp.10768>
  20. SADOCK, Benjamin J.; SADOCK, Virginia A.; RUIZ, Pedro. Compêndio de Psiquiatria: Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica. Artmed Editora, 2016.
  21. STAHL, STEPHEN M. Psicofarmacologia: Bases neurocientíficas e aplicações práticas. 4ª. reimpr.) Rio de Janeiro. 2017.
  22. WAGNER, E.; MCMAHON, L.; FALKAI, P.; HASAN, A.; SISKIND, D.. Impact of smoking behavior on clozapine blood levels – a systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatrica Scandinavica, [S.L.], v. 142, n. 6, p. 456-466, 27 set. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/acps.13228>
  23. WILLIAMS, Andrew M.; PARK, Susie H.. Seizure Associated with Clozapine: incidence, etiology, and management. Cns Drugs, [S.L.], v. 29, n. 2, p. 101-111, 25 dez. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-014-0222-y>