

Tratamento farmacológico das psicoses na epilepsia

Pharmacological treatment of psychosis in epilepsy

Ricardo Guarnieri^a, Jaime Eduardo Cecílio Hallak^b, Roger Walz^a, Tonicarlo Rodrigues Velasco^a, Veriano Alexandre Júnior^a, Vera Cristina Terra-Bustamante^a, Lauro Wichert-Ana^a e Américo Ceiki Sakamoto^a

^aCentro de Cirurgia de Epilepsia (CIREP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, SP, Brasil. ^bUniversity of Manchester. Manchester, Inglaterra

Resumo A epilepsia é uma das causas mais comuns de incapacidade funcional. Comorbidades psiquiátricas, como as psicoses, estão frequentemente associadas à epilepsia. Psicoses na epilepsia (PNE) requerem tratamento farmacológico mais cuidadoso, levando-se em conta a propensão dos antipsicóticos (AP) em provocar crises convulsivas e o risco de interação farmacocinética com as drogas antiepilépticas (DAE). Após uma breve descrição da classificação e das principais características clínicas das PNE, foram discutidos alguns aspectos gerais do tratamento farmacológico das PNE e o uso de AP típicos e atípicos, destacando seu potencial para diminuir o limiar epileptogênico (LE), bem como possíveis interações AP/DAE. Os AP atípicos, à exceção da clozapina, demonstraram exercer menor influência sobre o LE. Quanto às interações farmacocinéticas, as principais DAE estiveram relacionadas com um aumento importante do metabolismo dos AP. Portanto, apesar do risco para convulsões por AP ser dose-dependente, doses mais elevadas de AP podem ser necessárias no tratamento das PNE.

Descritores Transtorno psicótico. Epilepsia. Agentes antipsicóticos. Terapêutica.

Abstract Epilepsy is one of the main causes of functional disability, and it is usually associated to psychiatric comorbidity, such as psychosis of epilepsy (POE). POE requires more careful pharmacological treatment, considering the propensity of the antipsychotics (AP) to provoke seizures and the risk of pharmacokinetic interaction with anti-epileptic drugs (AEDs). We discussed the classification and the main types of POE, as well as some characteristics of AP typical and atypical, its potential to decrease the epileptogenic threshold (ET) and possible interactions between AP and AED. Atypical AP, except clozapine, disclosed smaller influence on ET than typical AP. Regarding pharmacokinetic interactions, AEDs are related with a significant increase of the AP metabolism. Therefore, in spite of the risk for AP induced convulsions be dose-dependent, higher doses of AP can be necessary in the treatment of POE.

Keywords Psychotic disorder. Epilepsy. Antipsychotic agents. Therapeutics.

Introdução

A epilepsia é uma doença crônica, com elevados índices de incapacitação e prejuízo funcional. Possui incidência entre 26 a 70/100.000 pessoas/ano e prevalência de quatro a oito casos/1000 habitantes.¹ Cerca de 30 a 50% da população epilética apresenta algum tipo de comorbidade psiquiátrica,² sendo que as psicoses na epilepsia (PNE) são provavelmente as que exigem maior atenção médica. Elas se destacam da esquizofrenia pela prevalência relativamente elevada de aproximadamente 7% entre os indivíduos epiléticos ambulatoriais e até 27% em

centros especializados de atendimento de epilepsia.³

Procuramos apresentar as principais manifestações clínicas das PNE e as possibilidades de terapia farmacológica, destacando a influência dos antipsicóticos (AP) sobre as crises convulsivas e suas interações com as drogas antiepilépticas (DAE). Outras questões, como segurança, tolerabilidade e custo dos AP, não foram abordadas.

Classificação e características clínicas das PNE

As PNE são classificadas de acordo com a relação temporal

Trabalho realizado no Centro de Cirurgia de Epilepsia (CIREP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP. Ribeirão Preto, SP.

Trabalho realizado com patrocínio da Fundação de Amparo ao Ensino, Pesquisa e Assistência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FAEPA) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP - Processo n. 02/03965-2).

Recebido em 2/10/2002. Aceito em 3/9/2003.

dos eventos ictais em: psicose ictal (PIC), psicose pós-ictal (PPI) e psicose interictal (PII).⁴ Entre as PII, encontram-se a PII crônica e a PII breve, sendo que esta última pode ser do tipo psicose por normalização forçada (PNF). Transtornos psicóticos secundários à ação de algumas DAE ou com início após a cirurgia de epilepsia, embora importantes no diagnóstico diferencial, não foram interpretados como psicoses diretamente relacionadas à síndrome epilética.

Psicose ictal

PIC ocorre durante uma crise ou *status* epilético, sendo que os estudos de EEG são imprescindíveis para o diagnóstico.⁵ Usualmente cursa com irritabilidade, agressividade, experiências perceptuais, automatismos, fala pausada ou mutismo.⁶ Excetuando-se os casos de *status* parcial simples, a consciência está geralmente prejudicada.⁷ A maioria das PIC apresenta foco epileptogênico no lobo temporal. Focos extratemporais estão presentes em 30% dos casos, geralmente no córtex frontal ou giro do cíngulo.⁸ O curso é breve, de horas a dias. Eventualmente a psicose pode persistir apesar da remissão do evento ictal.⁷

Psicose pós-ictal

Cerca de 25% das PNE são PPI. Geralmente, as PPI aparecem após um aumento da frequência das crises epiléticas. É comum um intervalo de lucidez de 12 a 72 horas entre o fim das crises e o início da psicose. A duração média é de aproximadamente 70 horas.⁹ Os sintomas são variáveis, com alucinações auditivas, visuais ou táteis,¹⁰ indiscrições sexuais,¹¹ delírios persecutórios, místicos, somáticos ou de grandeza.⁹⁻¹¹ Apesar de pleomórfico, há uma tendência à persecutoriedade, irritabilidade, agressividade e depressão.⁹⁻¹² PPI parece correlacionar-se com a presença de focos ictais e interictais bilaterais nas regiões temporais límbicas, menor QI verbal, ausência de convulsões febris^{12,13} e ausência de esclerose mesial temporal.¹³

Psicose interictal

PII são estados psicóticos persistentes, caracteristicamente paranóides, não associados com os eventos ictais e sem comprometimento da consciência. Tem ocorrência aproximada de 9% nas populações epiléticas seguidas ambulatorialmente,¹⁴ iniciando-se por volta dos 30 anos de idade.¹⁵ Os sintomas mais comuns são delírios persecutórios e místicos, comumente de início insidioso, alucinações auditivas, maneirismos, falta de iniciativa, pensamento desorganizado,¹⁵ agressividade e ideação suicida.^{14,16} A duração é de algumas semanas (PII breve), podendo se prolongar por mais de três meses (PII crônica).¹¹ Comparada à esquizofrenia, PII pode apresentar menor prejuízo intelectual, melhor funcionamento pré-mórbido, menor presença de sintomas negativos e maior preservação do afeto e da personalidade.⁵

PNF é um tipo de PII breve, no qual o estado psicótico é desencadeado após a normalização de um EEG previamente alterado, remetendo-se com o ressurgimento das anormalidades eletrográficas e reaparecimento das crises epiléticas. Isso faz com que as duas condições sejam excludentes ou antagôni-

cas.⁵ PNF tem baixa prevalência, estimada em 1% das PNE.⁵ Manifesta-se principalmente por delírios paranóides, alucinações auditivas, inquietação, tristeza e sintomas premonitórios, como insônia e ansiedade.⁴

Tratamento

Aspectos gerais

Koch-Stoecker (2002) propôs as seguintes estratégias terapêuticas para as PNE:

- Todos os AP reduzem o limiar epileptogênico (LE), podendo provocar crises epiléticas. Essa propensão varia entre os diferentes AP e parece ser dose-dependente;
- Interações farmacocinéticas entre DAE e AP podem alterar os efeitos terapêuticos desejados;
- Os efeitos colaterais e tóxicos e interações farmacodinâmicas das DAE e AP podem ser aditivos;
- Atentar para a escolha e dosagem das drogas, evitar aumentos ou reduções abruptas das DAE, principalmente quando há história de eventos psicóticos; avaliar a necessidade de uso contínuo do AP, buscando-se sempre a menor dose pelo menor tempo.¹⁷

Aspectos específicos: neurolépticos típicos e atípicos

AP provocam alterações eletroencefalográficas sem repercussões clínicas em aproximadamente 7% dos usuários sem histórico prévio de epilepsia, e crises convulsivas em 0,5 a 1,2% desses indivíduos.¹⁷

Os AP são tradicionalmente classificados em típicos (ou convencionais) e atípicos. Em ambas as classes, os fatores pró-convulsivantes mais importantes são as diferentes propriedades farmacodinâmicas, como o perfil de afinidade por neuroreceptores e os específicos sítios de ação, se predominantemente corticais, nigro-estriatais ou hipocampais.¹⁹

Neurolépticos típicos

Entre os neurolépticos típicos, os de baixa potência, como as fenotiazinas, são os que apresentam maior propensão para diminuir o LE. As fenotiazinas estão associadas a maiores efeitos anticolinérgicos, possuem baixa afinidade pelos receptores D₂ e, portanto, menor risco para desenvolverem sintomas extrapiramidais (SEP). Logothetis²⁰ relatou que 1,2% dos pacientes não epiléticos internados em um hospital psiquiátrico tiveram crises convulsivas quando tratados com fenotiazinas. Com baixas doses de clorpromazina (<200 mg/dia) as crises ocorreram em 0,3% dos pacientes; entre 200 a 1000 mg/dia, em 0,7% dos pacientes; e com doses acima de 1000 mg/dia, em 9% deles. Entre os pacientes que receberam tratamento com AP não fenotiazínicos, nenhum teve crises espontâneas. Outros fatores relacionados positivamente com as crises foram a presença de lesão cerebral e a rápida introdução da droga.

Especificamente para os casos de PNF, Trimble²¹ especulou que o uso de neurolépticos de baixa potência reduziria o LE, mediante a indução de um fenômeno do tipo "kindling" – aumento da excitabilidade neuroquímica cerebral sem provocar crises epiléticas, levando à melhora do quadro psicótico.

O haloperidol é, sem dúvida, um dos mais seguros AP para tratar PNE, uma vez que diminui pouco o LE. Sendo um neuroléptico de alta potência, o haloperidol possui elevada afinidade pelos receptores dopaminérgicos D_2 . Necessita, portanto, de baixas dosagens para ter ação antipsicótica. Contudo, pode provocar mais SEP. Está indicado particularmente para os estados psicóticos agudos e severos, como nas PIC prolongadas e PPI durante vídeo-monitorização, onde a retirada abrupta das DAE exige rapidez de ação e uso por tempo breve.¹⁷

Neurolépticos atípicos

Essa nova geração de neurolépticos apresenta baixa propensão a causar SEP, mínimos efeitos na concentração sérica de prolactina, boa atuação sobre os sintomas negativos e menor incidência de discinesia tardia.^{16,22}

Por agir também nos receptores 5HT₂, a risperidona pode ter alguma influência sobre os sintomas disfóricos da epilepsia. Como as PNE também podem vir acompanhadas de sintomas disfóricos, supõe-se que a risperidona possa ser uma boa indicação terapêutica. Nesses casos, Blumer et al (2000), em estudo clínico não controlado, sugerem uma associação de risperidona em baixa dose com antidepressivos.²³ Similarmente, a risperidona pode ser útil nos casos de retardo mental ou nos transtornos de personalidade com sintomas agressivos e risco de psicose.²⁴ Em testes clínicos a incidência de crises em indivíduos não epiléticos relacionada ao uso de risperidona foi de 0,3%.²⁵

A olanzapina possui afinidade pelos receptores D_2 , 5HT, alfa-adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos. O potencial para a olanzapina causar SEP é provavelmente intermediário entre a clozapina e a risperidona.²⁶ Testes clínicos com a olanzapina apontaram ocorrência de crises em 0,24% dos pacientes sem epilepsia.²⁷ A segurança relativa da olanzapina quanto às crises pode ser decorrente de sua ação sobre alguns neuroesteróides, particularmente a alopregnenolona, que possui propriedades ansiolíticas e anticonvulsivantes.²⁸

Nenhuma diferença na incidência de crises convulsivas foi observada nos indivíduos não epiléticos tratados com quetiapina e placebo (0,4 e 0,5 respectivamente).³ Porém, como para todos os AP, é recomendada atenção maior nos casos de história prévia de crises convulsivas.

A quetiapina e a olanzapina podem ser indicadas para todos os tipos de psicose na epilepsia. Todavia, efeitos colaterais como ganho de peso e sedação devem ser considerados na escolha destas drogas, principalmente se utilizadas concomitantemente com DAE que também podem ocasionar esses efeitos, como o valproato e a vigabatrina.

A amissulprida difere dos outros AP por possuir afinidade seletiva para receptores dopaminérgicos D_2 e D_3 , e ser destituída de afinidade para outros subtipos de receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos ou colinérgicos. Apresenta baixa incidência de SEP, porém pode provocar hiperprolactinemia.²⁹ Um dos benefícios do uso da amissulprida na epilepsia é sua eliminação essencialmente renal (75 a 80% da droga é eliminada por via renal sem sofrer transformações e 20% pela via biliar), o que poderia prevenir algumas interações farmacocinéticas relacionados ao sistema hepático.¹⁸

A clozapina está entre os AP com maior potencial para provocar crises convulsivas, mesmo em indivíduos não epiléticos. Seu uso na epilepsia está reservado para os casos de psicose graves e refratárias aos outros neurolépticos. A ocorrência de crises parece ser desencadeada por uma introdução muito rápida e por ser dose-dependente (aumentando em 0,7% para cada 100 mg da droga). Até doses de 300 mg/dia, o risco para crises convulsivas é comparável ao dos demais AP. Porém, entre 600 a 900 mg/dia esse risco chega a 5%.³⁰ A clozapina deve ser introduzida lentamente, com monitorizações eletroencefalográficas, hematológicas e orientações ao paciente quanto à possibilidade de aumentarem as crises epiléticas. O uso concomitante de carbamazepina deve ser evitado, devido ao risco de supressão da medula óssea, em adição ao risco de agranulocitose induzida pela clozapina. Valproato pode ser a DAE mais segura e melhor tolerada nesses casos.³

Recentemente, Trimble (2002) propôs a administração de 10 mg de clobazam a cada seis horas por dois dias seguidos para prevenir eventuais estados psicóticos após episódios de crises em *clusters*.³¹

Interações farmacocinéticas entre DAE e AP

Interações farmacocinéticas podem ocorrer durante a absorção, distribuição, excreção e biotransformação. Esta última parece ser o passo mais afetado pelas interações das DAE e AP, mediante a competição pela mesma via metabólica ou inibição/indução da atividade do sistema hepático citocromo oxidase microsomal P450 (CYP).

O sistema CYP inclui mais de 30 enzimas, classificadas dentro de três famílias (1 a 3), e cinco subfamílias (A a E). Nos humanos, a maioria dos psicotrópicos é metabolizada por quatro isoenzimas: CYP1A2, CYP2D6, CYP2C e CYP3A4. Entretanto, variações genéticas, como polimorfismos, têm sido documentadas para CYP2C19, CYP2D6 e CYP2E1, que contribuem para a ampla variabilidade individual no metabolismo e *clearance* das drogas.³²

Efeitos das DAE na farmacocinética dos AP

Devido ao seu potente efeito indutor do metabolismo sobre diferentes CYP, principalmente CYP1A2 e CYP3A4, a carbamazepina (CBZ) pode causar significantes reduções de concentrações plasmáticas de muitos AP.³³ A associação de CBZ com haloperidol tem mostrado diminuição do nível plasmático deste AP entre 50 a 60%, podendo assim comprometer o tratamento psiquiátrico.³² Como o haloperidol é metabolizado predominantemente pelos CYP2D6 e CYP3A4, é possível uma indução mediada pelo CYP3A4. A CBZ também pode diminuir a concentração plasmática da clozapina (CYP1A2, CYP3A4), risperidona (CYP2D6, CYP3A4), olanzapina (CYP1A2), clorpromazina e tioridazina.^{33,34}

A co-administração com fenobarbital (FB) e/ou difenilhidantoína (DFH) pode reduzir os níveis plasmáticos da clorpromazina,³⁵ haloperidol, mesoridazina e clozapina.^{36,37} A DFH pode também aumentar o metabolismo da quetiapina.³⁸

Achados controversos foram encontrados em relação ao valproato (VPA), quando associado à clozapina, apontando tan-

to um aumento³⁹ quanto uma diminuição⁴⁰ da concentração plasmática da clozapina.

Efeito dos AP na farmacocinética das DAE

Mediante inibição metabólica, a tioridazina pode provocar intoxicação por DFH e FB, enquanto que a clorpromazina pode elevar os níveis plasmáticos de DFH.³³ Muitos pacientes, no entanto, toleram a combinação de fenotiazinas e DAE, sem maiores alterações nos níveis plasmáticos de FB, DFH e CBZ.³⁶ Todos os AP mais recentes são fracos inibidores dos CYP e por isso não se espera que afetem o metabolismo das DAE administradas concomitantemente.³³

Conclusão

As PNE são classificadas essencialmente por sua relação temporal com os eventos epiléticos, uma vez que a apresentação clínica pode ser geralmente pleomórfica e de difícil distinção. Em relação ao tratamento farmacológico, uma das limitações do presente estudo foi a natureza não controlada das observa-

ções clínicas. Portanto, recomendações do uso deste ou daquele AP devem ser interpretadas sempre com cautela. Outro aspecto foi que praticamente todos os estudos que avaliaram o risco de convulsões induzidas por AP foram realizados em pacientes psiquiátricos sem epilepsia. Assim, acreditamos que futuras investigações deveriam incluir estudos controlados, e preferencialmente realizados em indivíduos com epilepsia e comorbidade psiquiátrica.

O tratamento farmacológico das PNE possui particularidades, não somente devido à interação AP/DAE, mas também porque a psicose pode sofrer influência da síndrome epilética. Deve-se, portanto, evitar uma mudança brusca no tratamento farmacológico da epilepsia (redução, aumento ou substituição da DAE), principalmente nos casos em que há história de psicose. Embora as interações AP/DAE não estejam ainda totalmente compreendidas, principalmente em relação às drogas mais recentes, conhecer alguns aspectos da utilização dos AP na epilepsia, como sua propensão para alterar o LE e interações com as DAE, pode refletir no sucesso terapêutico.

Referências

1. Hauser WA. Incidence and prevalence. In: Engel J, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 47-57.
2. Bettis TA. Depression, anxiety and epilepsy. In: Reynolds EH, Trimble MR, eds. *Epilepsy and psychiatry*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1981. p. 61-71.
3. Torta R, Keller R. Behavioral, psychotic, and anxiety disorders in epilepsy: etiology, clinical features, and therapeutic implications. *Epilepsia* 1999;40(Suppl 10):S2-S20.
4. Sachdev P. Schizophrenia-like psychosis and epilepsy: the status of the association. *Am J Psychiatry* 1998;155(3):325-36.
5. Lambert MV, David AS. Psychiatric comorbidity. In: Intractable focal epilepsy. Oxbury JM, Charles E Polkey, Michael Duchowny, eds. Toronto: WB Saunders; 2000. p. 445-71.
6. Scholtes FB, Renier WO, Meinardi H. Non-convulsive status epilepticus: causes, treatment, and outcome in 65 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61(1):93-5.
7. Kanner AM, Barry JJ. Is the psychopathology of epilepsy different from that of nonepileptic patients? *Epilepsy & Behavior* 2001;2:170-86.
8. Williamson PD, Spencer SS. Clinical and EEG features of complex partial seizures of extratemporal origin. *Epilepsia* 1986;27(Suppl 2):S46-S63.
9. Kanner AM, Stagno S, Kotagal P, Morris HH. Postictal psychiatric events during prolonged video-electroencephalographic monitoring studies. *Arch Neurol* 1996;53(3):258-63.
10. Lancman ME, Craven WJ, Asconape JJ, Penry JK. Clinical management of recurrent postictal psychosis. *J Epilepsy* 1994;7:47-51.
11. Kanemoto K, Kawasaki J, Kawai I. Postictal psychosis: a comparison with acute interictal and chronic psychoses. *Epilepsia* 1996;37(6):551-6.
12. Devinsky O, Abrahamson H, Alper K, et al. Postictal psychosis: a case control study of 20 patients and 150 controls. *Epilepsy Res* 1995;20:247-53.
13. Umbricht D, Degreiff G, Barr WB, Lieberman JA, Pollack S, Schaul N. Postictal and chronic psychoses in patients with temporal lobe epilepsy. *Am J Psychiatry* 1995;152(2):224-31.
14. Mendez MF, Grau R, Doss RC, Taylor JL. Schizophrenia in epilepsy: seizure and psychosis variables. *Neurology* 1993;43(6):1073-7.
15. Slater E, Beard AW. The schizophrenia-like psychoses of epilepsy. *Br J Psychiatry* 1963;109:95-150.
16. Marsh L, Rao V. Psychiatric complications in patients with epilepsy: a review. *Epilepsy Res* 2002;49:11-33.
17. Koch-Stoecker S. Antipsychotic drugs and epilepsy: indications and treatment guidelines. *Epilepsia* 2002;43(Suppl 2):S19-S24.
18. Caccia S. Biotransformation of post-clozapine antipsychotics: pharmacological implications. *Clin Pharmacokinet* 2000;38(5):393-414.
19. Torta R, Monaco F. Atypical antipsychotics and serotonergic antidepressants in patients with epilepsy: pharmacodynamic considerations. *Epilepsia* 2002;43(Suppl. 2):S8-S13.
20. Logothetis J. Spontaneous epileptic seizures and electroencephalographic changes in the course of phenothiazine therapy. *Neurology* 1967;17(9):869-77.
21. Trimble MR. Long-term treatment of dysfunctional behavior in epilepsy. *Baillière's Clin Psychiatry* 1995;1:667-82.
22. Hensiek AE, Trimble MR. Relevance of new psychotropic drugs for the neurologist. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:281-5.
23. Blumer D, Wakhlu S, Montouris G, et al. Treatment of the interictal psychosis. *J Clin Psychiatry* 2000;61:110-22.
24. Wassermann TW. Risperidone in patients with developmental disabilities. In: American Psychiatric Association (APA) 1996. Annual Meeting. May, 1996. New York, 149th Meeting of APA: New Research Program & Abstracts. Washington (DC): APA; 1996.
25. Alldredge BK. Seizure risk associated with psychotropic drugs: clinical and pharmacokinetic considerations. *Neurology* 1999;53(Suppl 2):S68-S75.
26. Fernandez HH, Friedman JH. Atypical neuroleptics in movement disorders. *CNS Drugs* 1999;11:467-83.
27. Long PW. Internet Mental Health (www.mentalhealth.com) Olanzapine drug monograph (from file Lilly) and Zolopine drug monograph. October; 1996.
28. Marx CE, Duncan GE, Gilmore JH, Lieberman JA, Morrow AL. Olanzapine increases allopregnanolone in the rat cerebral cortex. *Biol Psychiatry* 2000;47(11):1000-4.
29. Barnes TRE, McPhillips MA. Novel antipsychotics, extrapyramidal side effects and tardive dyskinesia. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13(Suppl 3):S49-S57.
30. Owens MJ, Risch SC. Atypical antipsychotic. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. *Textbook of psychopharmacology*. Washington (DC): Am Psychiatric Press; 1995. p. 263-80.

31. Trimble MR. On the use of tranquillisers in epilepsy. *Epilepsia* 2002;43(Suppl. 2):S25-S27.
32. Monaco F, Cicolin A. Interactions between anticonvulsant and psychoactive drugs. *Epilepsia* 1999;40(Suppl 10):S71-S76.
33. Spina E, Perucca E. Clinical significance of pharmacokinetic interactions between antiepileptic and psychotropic drugs. *Epilepsia* 2002;43(Suppl 2):S37-S44.
34. Spina E, Scordo MG, Avenoso A, Perucca E. Adverse drug interaction between risperidone and carbamazepine in a patient with chronic schizophrenia and deficient CYP2D6 activity. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(1):108-9.
35. Forrest FM, Forrest IS, Serra MT. Modification of chlorpromazine metabolism by some other drugs frequently administered to psychiatric patients. *Biol Psychiatry* 1970;2(1):53-8.
36. Linnoila M, Viukari M, Vaisanen K, Auvinen J. Effect of anticonvulsants on plasma haloperidol and thioridazine levels. *Am J Psychiatry* 1980;137(7):819-21.
37. Facciola G, Avenoso A, Spina E, Perucca E. Inducing effect of phenobarbital on clozapine metabolism in patients with chronic schizophrenia. *Ther Drug Monit* 1998;20(6):628-30.
38. Wong YW, Yeh C, Thyrum PT. The effects of concomitant phenytoin administration on the steady-state pharmacokinetics of quetiapine. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(1):89-93.
39. Facciola G, Avenoso A, Scordo MG, Madia AG, Ventimiglia A, Perucca E, Spina E. Small effects of valproic acid on the plasma concentrations of clozapine and its major metabolites in patients with schizophrenic or affective disorders. *Ther Drug Monit* 1999;21(3):341-5.
40. Finley P, Warner D. Potential impact of valproic acid therapy on clozapine disposition. *Biol Psychiatry* 1994;36(7):487-8.

Correspondência:

Ricardo Guarnieri
Hospital das Clínicas – CIREFP
Campus da USP, Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto, SP, Brasil
E-mail: ricardoguarnieri@uol.com.br
