



REAÇÕES ADVERSAS INDUZIDA PELA CLOZAPINA EM PACIENTE COM TRANSTORNO PSQUIATRICO

Palavras-Chave: Clozapina, Polimorfismo Genético, Transtornos Mentais

Autores/as:

Julia Tiemi Siguemoto [Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNICAMP]

João Kleber Novais Pereira [Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP]

Prof. Dr. Paulo Dalgarrondo [Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP]

Prof. Dr. Amilton dos Santos Júnior [Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP]

Dr. Osmar Henrique Della Torre [Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP]

Prof.^a Dr^a Patrícia Moriel (orientadora) [Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNICAMP]

INTRODUÇÃO

Os transtornos psiquiátricos em geral estão associados a 14,3% das mortes em todo o mundo, ou, aproximadamente, oito milhões de mortes por ano, sendo que os anos médios de vida potencialmente perdidos são de 10 anos (1). Considerando apenas as pessoas com esquizofrenia, um transtorno psiquiátrico grave, sua expectativa de vida é reduzida, em média, em 20 anos (2).

O tratamento para os transtornos psiquiátricos depende de vários parâmetros clínicos. Como suas causas ainda não estão bem elucidadas, os tratamentos concentram-se na eliminação dos sintomas das doenças o que incluem tratamentos psicológicos/psicossocial e farmacológicos com várias classes terapêuticas como ansiolíticos e antipsicóticos, sendo as principais escolhas. Dentre eles, para os transtornos psiquiátricos graves, utilizamos o antipsicótico clozapina (CLZ), o principal fármaco utilizado para o tratamento de esquizofrenia refrataria ao tratamento que não respondem a farmacoterapêutica padrão, sendo utilizada também em pacientes com tendência suicida, bem como alguns pacientes do transtorno do espectro autista (3,4).

A absorção da clozapina ocorre em nível do trato gastrointestinal. Devido o metabolismo de primeira passagem, sua disponibilidade varia de 27-50% (3). Sua metabolização ocorre via citocromo P450, sendo CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4 as principais enzimas desse processo (3-5). Embora considerada a melhor opção para o tratamento de alguns transtornos psiquiátrico, principalmente a esquizofrenia refrataria ao tratamento, a clozapina apresenta algumas reações adversas importantes em uma parcela dos pacientes.

As reações adversas a medicamentos (RAMs), são responsáveis por diversos casos de hospitalização prolongada e até mesmo óbito de pacientes com conseqüente aumento dos custos aos sistemas de saúde. (6). A ocorrência de RAMs ou até mesmo a inefetividade terapêutica está intimamente ligada ao uso racional do medicamento e a variabilidade interindividual na resposta ao medicamento. Tal situação poderia ser evitada otimizando a prática clínica com o emprego de ferramentas da farmacogenômica, o que demonstra a grande importância da personalização e racionalização no uso dos medicamentos (7), através de análises de polimorfismos genéticos.

Portanto, o objetivo deste trabalho foi avaliar as possíveis RAMs induzidas pela CLZ e verificar o perfil socioeconômico dos pacientes.

METODOLOGIA

Desenho experimental

Este projeto está contido em um projeto maior, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas – Unicamp, sob o número: 83192918.9.0000.5404. Trata-se de um estudo prospectivo e observacional, realizado no Ambulatório da Psiquiatria do HC da Universidade Estadual de Campinas, um hospital terciário, de ensino e de grande porte, localizado na cidade de Campinas, no interior do Estado de São Paulo.

A casuística foi composta por pacientes entre oito e 59 anos de idade em tratamento de CLZ, diagnosticados com transtornos psiquiátricos pelo corpo clínico composto por docentes, médicos e residentes do ambulatório de psiquiatria do HC.

Caracterização dos pacientes

Os sujeitos da pesquisa foram avaliados quanto ao sexo (masculino e feminino), data de nascimento, cor da pele (branca, negra, parda, amarela, outra). Além de exame clínico geral com dados antropomórficos.

Caracterização e mensuração das reações adversas ocasionadas pela clozapina

A mensuração das reações adversas foi realizada por meio das análises da escala Ugalg for Kliniske Undersgelsler (UKU) de efeitos colaterais (8). A Escala UKU é uma entrevista semiestruturada realizada com o paciente e complementada por observação clínica, num total de 48 perguntas, desenvolvidas para avaliação de efeitos colaterais medicamentosos. Compreende quatro grupos de efeitos colaterais: psíquicos, neurológicos (distonia, rigidez, hipo/hipercinesia, tremor, acatisia, convulsão e parestesia), autonômicos (alterações visuais, salivação, náusea, diarreia ou constipação, micção, tontura, palpitação e sudorese) e ainda avalia alterações dermatológicas, peso, menstruais, galactorreia, libido, cefaleia, dependência física e dependência psíquica. Cada item é avaliado numa escala de zero (ausente) a três (grave) e, para cada um deles, é assinalada a eventual relação causal com a medicação em uso (improvável, possível e provável). Há também um item de avaliação global da interferência dos efeitos colaterais no desempenho diário do paciente, que varia de 0 (sem efeitos colaterais), a três (efeitos colaterais interferindo marcadamente no desempenho). Esses itens são julgados tanto pelo paciente como pelo médico. Outro item avalia a consequência da interferência: de zero (nenhuma ação) a três (necessidade de descontinuação da medicação).

Para a análise da mielotoxicidade foram observados hemoglobina, leucócitos, neutrófilos, linfócitos e plaquetas.

Apresentação dos dados

As informações foram documentadas inicialmente em formulários padronizados e em seguida armazenados em planilha do Excel® periodicamente. Foi realizada a análise descritiva com apresentação de frequências absolutas/percentuais para as variáveis categóricas e medidas de posição (média, mediana) e dispersão (desvio-padrão, range) para as variáveis numéricas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

I) Caracterização dos pacientes

Os dados demográficos dos 29 pacientes estão representados na tabela 1.

Tabela 1: Dados demográficos e clínicos dos pacientes estudados até o momento (n=29)

Dados Demográficos		Pacientes (n=29)
Idade (média ± desvio padrão, anos)		31,03 ± 9,75
Sexo (n,%)	Masculino	20, (69)
	Feminino	9, (31)
Cor da pele (n,%)	Caucasiano	20, (69)
	Não Caucasiano	9, (31)
Anos de estudo (n,%)	0	9, (31)
	1 a 4	0
	5 a 8	8, (27)
	9 a 11	10, (34,5)
	12 ou mais	2, (6,9)

Analisando os dados, nota-se que a maioria dos pacientes eram homens, com idade média de 31 anos, e de predominância caucasiana. Em relação à escolaridade, 31% dos pacientes alegaram não ter tido nenhum (0) ano de escolaridade. A maioria eram casados (86,2%). Ademais, nota-se uma prevalência da esquizofrenia semelhante entre homens e mulheres.

Estado civil (n,%)	Solteiro (a)	25, (86,2)
	Casado (a)	4, (13,8)
	Divorciado (a)	0
	Viúvo (a)	0
	União Estável	0
Hipótese Diagnóstica (n,%)	Esquizofrenia	26, (89,6)
	Transtorno afetivo bipolar	2, (6,9)
	Transtorno do espectro autista	1, (3,5)

II) Parâmetros clínicos e laboratoriais de reações adversas causadas pela CLZ

A coleta denominada como 1 refere-se à coleta antes da introdução da medicação ou logo após a primeira introdução, as demais são coletadas com um intervalo de 6-8 meses.

Analisando os dados da tabela 2, pode-se observar que, em relação à concentração de colesterol total dos pacientes estudados, antes da introdução da CLZ, estavam dentro dos padrões de referência, que é 190mg/dL. Após a introdução da medicação, o parâmetro aumentou, porém, nunca ultrapassou o valor referência. O mesmo pode ser observado para o LDL, que, após a introdução da CLZ, alcançou um máximo de 107 mg/dL, que continua dentro do parâmetro considerado normal (130 mg/dL). Por outro lado, tendo em consideração os triglicerídeos, nota-se que as concentrações ultrapassaram o padrão considerado saudável (150 mg/dL) a partir da 3º coleta, chegando a alcançar um pico de 221,85 mg/dL. O HDL, por sua vez, apresentou um início de redução. Apesar das concentrações de colesterol total e de suas frações não terem apresentado grandes aumentos, a tendência seguida pelos mesmos torna-se importante, dado que uma das RAMs mais frequentes do uso da CLZ é a síndrome metabólica. Ademais, valor de triglicerídeos a partir da 3º coleta mostra um maior aporte de ácidos graxos ao organismo, que pode levar a um aumento de peso corporal, comprovado a partir dos dados da tabela, que indica um aumento de 25,6% em relação ao peso inicial. O aumento de peso corporal é indicado, também, como uma das RAMs causadas pelo uso da CLZ.

Para insulina e glicemia, não foram notadas alterações consideráveis e ambas permaneceram dentro das concentrações normais. Por outro lado, para marcadores inflamatórios, VHS e proteína C reativa, notou-se uma grande variação, devido ao desvio padrão ser muito alto. Entretanto, tais marcadores são muito inespecíficos, dado que são sensíveis a quaisquer inflamações/infecções.

As elevadas concentrações de prolactina nas três primeiras coletas estão relacionadas a um desequilíbrio neuronal, causado pelo bloqueio dos receptores D2 na via túbero-infundibular, pelo uso da CLZ. Tais aumentos de prolactina nas mulheres podem estar relacionados à ingestão de anticoncepcionais ou gravidez e, portanto, serão revisados posteriormente.

Não foram observadas alterações em marcadores hepáticos (AST, ALT), em marcadores para tireoide (TSH e T4L) e em marcadores para testosterona (total e livre).

CONCLUSÕES

Podemos concluir que as principais reações adversas a clozapina estão relacionadas ao perfil lipídico e aumento de peso.

BIBLIOGRAFIA

Tabela 2: Parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes incluídos no estudo em uso da clozapina

Parâmetros clínicos/laboratoriais	1º Coleta	2º Coleta	3º Coleta	4º Coleta
Glicemia Jejum (mg/dL)	99,33 ± 2356	90,41 ± 15,77	92,74 ± 19,04	94,17 ± 17,92
Colesterol total (mg/dL)	150,5 ± 24,14	168,53 ± 43	176,33 ± 46,98	180,33 ± 32,20
HDL (mg/dL)	42,33 ± 11,48	42,76 ± 12,49	38,78 ± 10,23	39,33 ± 3,83
LDL (mg/dL)	88,5 ± 25,97	97,53 ± 35,95	101,23 ± 34,50	107 ± 34,82
VLDL (mg/dL)	19,67 ± 10,97	25,5 ± 11,97	31,13 ± 18,07	34 ± 14,75
Triglicerídeos (mg/dL)	98,17 ± 54,02	150,88 ± 97,29	221,85 ± 281	170,5 ± 74,60
AST (U/L)	21,17 ± 6,74	38,25 ± 70,21	19,5 ± 7,83	20 ± 6,06
ALT (U/L)	25 ± 14,56	24,83 ± 12,06	22,45 ± 12,01	28 ± 9,06
TSH (uIU/mL)	3,19 ± 1,32	3,33 ± 1,85	3,28 ± 2,32	3,16 ± 2,14
T4 livre (ng/dL)	1,33 ± 0,22	1,24 ± 0,22	1,22 ± 0,19	1,24 ± 0,14
Prolactina (ng/mL)	37,07 ± 26,67	34,76 ± 29,82	21,65 ± 25,87	11,47 ± 3,03
VHS (MM/H)	23,27 ± 31,15	6,17 ± 4,49	13,79 ± 11,26	4,5 ± 0,71
Proteína C reativa (mg/L)	11,85 ± 17,97	3,28 ± 2,90	10,46 ± 14,65	4,43 ± 3,45
Insulina (uIU/mL)	15,75 ± 10,08	12,7 ± 2,64	21,07 ± 25,74	15,25 ± 7,78
Testosterona livre (pg/mL)	15,95 ± 15,91	11,10 ± 7,28	10,20 ± 6,77	13,58 ± 6,45
Testosterona total (mg/dL)	4,57 ± 2,34	3,85 ± 2,23	3,29 ± 1,88	4,24 ± 1,44
Peso (Kg)	70,63 ± 14,55	90,85 ± 8,58	88,74 ± 11,57	SD

VHS – Velocidade de Hemossedimentação; TSH – Hormônio Estimulante da Tireoide; T4 – Tiroxina livre; HDL – lipoproteína de alta densidade; LDL – lipoproteína de baixa densidade; VLDL – lipoproteína de muito baixa densidade. AST – aspartato aminotransferase; ALT – alanina aminotransferase; 1º coleta - coleta antes da introdução da CLZ; 2º coleta – 6 a 8 meses após início do uso de CLZ; 3º coleta - 12º a 14 meses após o início do uso de CLZ; 4º coleta – 18 a 20 meses após o início do uso da CLZ.

- 1- Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(4):334-41.
- 2- Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol*. 2014;10:425-48.
- 3- Bersani FS, Capra E, Minichino A, Pannese R, Girardi N, Marini I, et al. Factors affecting interindividual differences in clozapine response: a review and case report. *Hum Psychopharmacol*. 2011;26(3):177-87.
- 4- Faber MS, Jetter A, Fuhr U. Assessment of CYP1A2 activity in clinical practice: why, how, and when? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005;97(3):125-34.
- 5- Shad MU. Clozapine toxicity: A discussion of pharmacokinetic factors. *Asian J Psychiatr*. 2008;1(2):47-9.
- 6- European Commission. Proposal for a regulation amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use. Regulation (EC) No 726/2004. Impact assessment. 2008 [https://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:bb19826e-72b2-4c8e-ad94-18d7cc201670.0001.01/DOC_1&format=PDF].
- 7- Ma Q, Lu AY. Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. *Pharmacol Rev*. 2011;63(2):437-59.
- 8- Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1987;334:1-100.