



# Reações adversas à Clozapina em pacientes com esquizofrenia: possíveis relações com polimorfismo do gene *ABCB1*

Palavras-Chave: CLOZAPINA, *ABCB1*, REAÇÃO ADVERSA

Autores(as):

BEATRIZ GONZALEZ ALONSO PANZARINI, FCF – UNICAMP

JOÃO KLEBER NOVAES PEREIRA, FCM – UNICAMP

OSMAR HENRIQUE DELLA TORRE, FCM - UNICAMP

Prof. Dr. EDER DE CARVALHO PINCINATO, FCM - UNICAMP

Prof. Dr. PAULO DALGALARRONDO, FCM – UNICAMP

Prof. Dr. AMILTON DOS SANTOS JÚNIOR, FCM – UNICAMP

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. PATRICIA MORIEL (orientadora), FCF - UNICAMP

---

## INTRODUÇÃO:

A clozapina (CLZ) é o antipsicótico mais eficaz para a esquizofrenia refratária ao tratamento (ERT) para reduzir os sintomas psicóticos positivos. Está associada a uma redução na hospitalização e mortalidade geral. Apesar disso, a clozapina permanece subutilizada devido ao seu complexo perfil de reações adversas à medicamentos (RAMs), que podem ser ocasionadas por múltiplos fatores, dentre eles a variabilidade genética do indivíduo (1,2). Embora o tratamento com a CLZ seja notório, seu uso pode estar associado a RAMs como: diabetes, obesidade, síndrome metabólica, dislipidemias entre outras (3,4).

## METODOLOGIA:

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. Foi coletado 4 mL de sangue periférico em tubos ETDA e realizado a extração de DNA genômico de pacientes diagnosticados com algum transtorno mental grave e em uso do antipsicótico clozapina. Foi realizado a genotipagem do polimorfismo do gene *ABCB1* (*rs2032582*). A genotipagem foi realizada por meio de sondas TaqMan® usando PCR em tempo real. Para avaliação das RAMs, foi utilizado o Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE – versão 5). O projeto é aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (83192918.9.0000.5404).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Os dados demográficos dos 46 pacientes incluídos no estudo, do Ambulatório e Enfermaria de Psiquiatria do HC/UNICAMP, diagnosticado com algum transtorno mental grave com a necessidade de tratamento com a CLZ, foram obtidos através de prontuários e entrevista após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Os dados demográficos e clínicos dos pacientes estudados estão representados na Tabela 1.

**Tabela 1: Apresentação categórica dos dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes com transtorno mental tratados com clozapina (n = 46).**

Característica	Pacientes (n = 46)
<b>Idade (média ± desvio padrão – anos)</b>	32,5 ± 10,2
<b>Sexo (n, %)</b>	
Masculino	32 (69,6)
Feminino	14 (30,4)
<b>Cor de pele (n, %)</b>	
Branco	34 (73,9)
Outros (Preta, Parda, Amarela, Indígena)	12 (26,1)
<b>Anos de estudos (n, %)</b>	
< 9 anos	12 (26,0)
9 a < 12 anos	13 (28,2)
12 < 16 anos	17 (36,9)
>16 anos	3 (6,5)
Nunca estudou	1 (2,1)
<b>Estado civil (n, %)</b>	
Solteiro (a)	38 (82,6)
Casado (a)	4 (8,7)
Divorciado (a)	4(8,7)
Viúvo (a)	0 (0)
<b>Situação de trabalho (n, %)</b>	

<b>Afastado (a)</b>	2 (4,4)
<b>Aposentado (a)</b>	14 (30,4)
<b>Desempregado (a)</b>	25 (54,4)
<b>Empregado (a)</b>	5 (10,9)
<b>Hipótese Diagnóstica (n, %)</b>	
<b>Esquizofrenia</b>	41 (89,0)
<b>TAB (transtorno afetivo bipolar)</b>	4 (9,0)
<b>TEA (transtorno do espectro autista)</b>	1 (2,0)

n = número absoluto de pacientes

As RAMs foram classificadas segundo a gravidade. As maiores frequências encontradas foram para o metabolismo de lipídios (hipercolesterolemia (56,6%), hipertrigliceridemia (52,2%); Diminuição da HDL (67,4%) e aumento da VLDL (30,4%)); Concentração alterada de prolactina (67,6%); RAMs relacionadas à processos inflamatórios (aumento de VHS (44,0%) e PCR (44,4%)); e as RAMs relacionadas ao ganho de peso (74,0%) (52,2% dos pacientes mudaram de classificação de IMC).

A tabela 2 descreve o SNP no gene ABCB1 (rs2032582) estudado demonstrando seu alelo ancestral, genótipo do estudo e frequências alélicas do estudo em comparação com a frequência nacional e global.

**Tabela 2. Descrição dos SNP nos genes gene transportador ABCB1 (rs2032582) demonstrando seu alelo ancestral, genótipo do estudo e frequências alélicas do estudo em comparação com a frequência nacional e global.**

Gene ABCB1				Frequência Alélica		
SNP/rs (classificação <sup>b</sup> )	Alelo Ancestral	Genótipo Estudo (n, %)	p-HWE	Estudo	Abraom <sup>a</sup>	PharmGKB <sup>b</sup>
rs2032582 (Missense)	A	AA 4 (8,7) CC 18 (39,1) TT 0 AC 21 (45,7) AT 1 (2,2) CT 2 (4,3)	-	0,33 A	0,28 A	0,34 A

n = número absoluto de pacientes p-HWE, equilíbrio de Hardy-Weinberg ( $p < 0,05$ ). Fonte: <sup>a</sup><http://abraom.ib.usp.br/e> <sup>b</sup>[www.pharmgkb.org](http://www.pharmgkb.org)

Podemos observar que as frequências encontradas em nosso estudo são muito semelhantes as frequências alélicas globais e brasileiras.

Não foram observadas regressões logísticas significativas entre os genótipos estudados e a presença das reações adversas.

## CONCLUSÕES:

Foi possível verificar que a maioria dos indivíduos são, jovens adultos do sexo masculino, solteiros e desempregados. A hipertrigliceridemia foi observada em 49,6% desses mesmos indivíduos. O ganho de peso foi observado em 79,0% dos indivíduos em algum grau. Esses resultados corroboram o que é visto na literatura que antipsicóticos possuem alguma ação no ganho de peso (principalmente clozapina e olanzapina), que carece de mais investigações. Não foram observadas diferenças estatísticas entre os diferentes genótipos no gene ABCB1 (rs2032582) pode influenciar na presença de hipertrigliceridemia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Mak M, Samochowiec J, Frydecka D, Pelka-Wysiecka J, Szmidka E, Karpinski P, et al. First-episode schizophrenia is associated with a reduction of HERV-K methylation in peripheral blood. *Psychiatry Res.* 2019; 271:459-63
2. Uher R. Gene-environment interactions in severe mental illness. *Front Psychiatry.* 2014; 5:48
3. Dick DM, Adkins A, Aliev F, Kendler KS, Agrawal A, Hewitt JK, et al. Candidate Gene–Environment Interaction Research: Reflections and Recommendations. *Perspectives on Psychological Science.* 2015;10(1):37-59.
4. Citrome L, McEvoy JP, Saklad SR. Guide to the Management of Clozapine-Related Tolerability and Safety Concerns. *Clin Schizophr Relat Psychoses.*10(3):163-77.