



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^a. Dr^a. 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)
Idade (média ± desvio padrão – anos)	32,5 ± 10,2
Sexo (n, %)	
Masculino	32 (69,6)
Feminino	14 (30,4)
Cor de pele (n, %)	
Branco	34 (73,9)
Outros (Preta, Parda, Amarela, Indígena)	12 (26,1)
Anos de estudos (n, %)	
< 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)
Estado civil (n, %)	
Solteiro (a)	38 (82,6)
Casado (a)	4 (8,7)
Divorciado (a)	4(8,7)
Viúvo (a)	0 (0)
Situação de trabalho (n, %)	

Afastado (a)	2 (4,4)
Aposentado (a)	14 (30,4)
Desempregado (a)	25 (54,4)
Empregado (a)	5 (10,9)
Hipótese Diagnóstica (n, %)	
Esquizofrenia	41 (89,0)
TAB (transtorno afetivo bipolar)	4 (9,0)
TEA (transtorno do espectro autista)	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 ^b)	Alelo Ancestral	Genótipo Estudo (n, %)	p-HWE	Estudo	Abraom ^a	PharmGKB ^b
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: ^a<http://abraom.ib.usp.br/e> ^bwww.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.