NOTA TÉCNICA 012-22

MIOCARDITE OU CARDIOMIPATIA INDUZIDA POR CLOZAPINA

Autores:
Ana Carolina de Carvalho da Silva
Juliana Tinel Franchi

Centro de Informações sobre Medicamentos (CIM)
Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG)
Email: cimunifal@gmail.com
Instagram: @cim.unifal
Facebook: Cim Unifal-MG
Blog: cimunifalmg.blogspot.com
Telefone: (35) 9136-0717 – Dra. Luciene Alves Moreira Marques

Assessoria Técnica - CRF/MG
Telefone: (31) 3218 1012

duvidastecnicas@crfmg.org.br

CRFMG

O que é a Clozapina?

A clozapina é um medicamento antipsicótico da classe das dibenzodiazepinas, possui uma atividade dopaminérgica central considerada relativamente fraca e exibe propriedades clínicas e farmacológicas incomuns com os demais antipsicóticos clássicos (FITTON & CALCANHAR, 2012). Sua absorção não é afetada por alimentos e a dose máxima recomendada é de 900mg/dia.

Qual o mecanismo de ação do fármaco?

A clozapina apresenta efetividade frente a supressão dos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia, tendo como vantagens baixa incidência de efeitos extrapiramidais (FITTON & CALCANHAR, 2012).

Pode ser usada também no tratamento de pacientes que possuem outros transtornos como abstinência por álcool e drogas, violência e discinesia tardia induzida por antipsicóticos convencionais, manejo de tendências suicidas presentes em indivíduos com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo (SCHULT *et al*., 2020).

Tem baixa afinidade pelos receptores D2 (ocupa-os somente entre 40 e 50%) o que resulta em um aumento na razão do bloqueio D1/D2. Bloqueia também outros receptores (como D1, D3, D4, receptores colinérgicos, serotonérgicos – em especial, 5HT2A e 5HT2C), demonstrando um perfil de ação diferente dos demais antipsicóticos (que bloqueiam principalmente receptores D2) (CORDIOLI *et al*., 2015).

De acordo com OISETH *et al* (2022), seus efeitos fisiológicos são:

- Efeito antipsicótico: reduzem os sintomas positivos da esquizofrenia associados à dopamina; delírios, alucinações, paranoia, mania e agressividade;
- Efeito antidepressivo;
- Alterações no eletroencefalograma (EEG): alteração do padrão de frequências no EEG (diminuindo a velocidade e aumentando a sincronização) e diminuem o limiar convulsivo.

Farmacocinética da Clozapina

Sua biodisponibilidade é de 50% - 60%. O tempo até atingir o pico plasmático é de 1,5-2,5 horas e sua ligação às proteínas é de 97%. É metabolizada pela CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4. Sua meia-vida é de 12 horas e a excreção na urina é de 50% e 30% nas fezes (OISETH *et al*.,2022).

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE MINAS GERAIS
Rua Rodrigues Caldas, 493 • Santo Agostinho • Belo Horizonte/MG • CEP: 30.190-120 • www.crfmg.org.br
Contate os Grupos Técnicos de Trabalho e a Assessoria Técnica do CRF/MG
Telefones: (31) 3218-1012 ou 3218-1044 • Email: duvidastecnicas@crfmg.org.br

Contraindicações e cuidados no uso de Clozapina:

- A clozapina deve ser evitada durante a amamentação.
- Há a necessidade de monitorização do paciente que faz o uso de clozapina por meio de exames como hemograma completo para contagem absoluta de neutrófilos com objetivo de prevenir a agranulocitose;
- Aumento do risco de miocardite e cardiomiopatia durante a primeira semana até a sexta semana de tratamento;
- Aumenta o risco de crises convulsivas (OISETH *et al*., 2022).

Efeitos adversos da Clozapina

Uma das desvantagens ao fazer o tratamento com a clozapina é que esta possui grandes chances de gerar um quadro de agranulocitose, sendo um dos principais efeitos adversos causados por esse medicamento (MENEGATTI *et al*., 2004).

Outros efeitos conhecidos mais comuns são: hipotensão ortostática, taquicardia, sedação, convulsões, ganho de peso e psicose rebote, constipação e hipersalivação (BUCHANAN, 1995).

Miocardite ou cardiomiopatia induzida por Clozapina

A miocardite é uma doença inflamatória que afeta o coração e vem sendo associada a pacientes que fazem o uso de clozapina. Dentre os pacientes que fazem o uso de clozapina, cerca de 1% apresentam chances de desenvolver a miocardite, sendo a maioria dos casos mais frequentes nos primeiros dois (2) meses de administração do medicamento (HATTON; BHAT; GANDHI,2018).

Uma das características mais marcantes quanto à miocardite interligada a clozapina, é o amplo espectro de sintomas clínicos que podem ser apresentados, como também há possibilidades em situações de que os indivíduos acometidos são assintomáticos, dificultando o diagnóstico e tratamento desta problemática (BELLISSIMA *et al.,* 2018).

O diagnóstico na maioria dos casos é baseado em sinais clínicos e bioquímicos relativamente inespecíficos de inflamação, lesão do miócito ou disfunção cardíaca; como taquipneia, taquicardia, falta de ar, dor no peito, elevação da PCR, VHS, troponina, CK/CK-MB e BNP no sangue. O tratamento consiste na interrupção da clozapina e uso de medicamentos padrão para insuficiência cardíaca (SAVVATIS; MOHIDDIN, 2018).

Portanto, recomenda-se que as pessoas que desenvolvem miocardite induzida por clozapina nunca mais a utilizem. No entanto, se for muito necessária a manutenção deste medicamento, deve-se encaminhar o paciente para um centro médico especializado e fazer a cuidadosa monitorização do mesmo.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE MINAS GERAIS
Rua Rodrigues Caldas, 493 • Santo Agostinho • Belo Horizonte/MG • CEP: 30.190-120 • www.crfmg.org.br
Contate os Grupos Técnicos de Trabalho e a Assessoria Técnica do CRF/MG
Telefones: (31) 3218-1012 ou 3218-1044 • Email: duvidastecnicas@crfmg.org.br

Bibliografia

ANTIPSICÓTICOS: MECANISMO DE AÇÃO, DROGAS E EFEITOS COLATERAIS. Sanar, 2021. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/antipsicoticos-pospsq>. Acesso em: 23 de julho de 2022.

BELLÍSSIMA, Brandi L.; TINGLE, Malcolm D.; CICOVIC, Aleksandar; ALAWAMI, Mohammed; KENEDI, Christopher. A systematic review of clozapine-induced myocarditis. Int J Cardiol. 259, p. 122-129, Maio, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29579587/>. Acesso em: 02 de agosto de 2022.

BUCHANAN Robert W., Clozapine: Efficacy and Safety, *Schizophrenia Bulletin*, Vol. 21, Ed. 4, P. 579–591, Janeiro, 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/schbul/21.4.579>. Acesso em: 27 de julho de 2022.

CORDIOLI, Aristides Volpato; GALLOIS, Carolina Benedetto; ISOLAN, Luciano. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora, 2015.

FITTON, A., HEEL, R.C. Clozapine. *Drugs* 40, 722–747, novembro, 1990. Disponível em: <https://doi.org/10.2165/00003495-199040050-00007>. Acesso em: 02 de agosto de 2022.

HATTON, Jennifer L.; GANDHI, Sanjay. Clozapine-induced myocarditis: recognizing a potentially fatal adverse reaction. Tex Heart Inst J. 42, p. 155-7, abril, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4382884/>. Acesso em: 02 de agosto de 2022.

MENEGATTI, Ricardo; FRAGA, Carlos A. M.; BARREIRO, Eliezer J.; LIMA, Vera L. E.; RATES, Stela M. K; COSTA, Teresa D. Esquizofrenia: quarenta anos da hipótese dopaminérgica sob a ótica da química medicinal. Quim. Nova, Vol. 27, No. 3, 447-455, 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/3HXMJsskgLBYXqYgVtB947b/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 02 de agosto de 2022.

OISETH, Stanley; JONES, Lindsay; MAZA, Evelin. Antipsicóticos de Segunda Geração. Lecturio, 2022. Disponível em: <https://www.lecturio.com/pt/concepts/antipsicoticos-de-segunda-geracao/>. Acesso em: 22 de julho de 2022.

SAVVATIS, Konstantinos; MOHIDDIN, Saidi A. Clozapine-induced myocarditis: "Psychoanalysing" drug-induced myocarditis. Int J Cardiol. 259, p.130-131, Maio, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29579588/>. Acesso em: 02 de agosto de 2022.

SCHULT, PFJ., BOGERS, J., BOND-VEERMAN, SRT., COHEN, D. Moving forward with clozapine. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Vol. 142, Ed. 2, P. 75-77, agosto, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/acps.13224>. Acesso em: 26 de julho de 2022.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE MINAS GERAIS
Rua Rodrigues Caldas, 493 • Santo Agostinho • Belo Horizonte/MG • CEP: 30.190-120 • www.crfmg.org.br
Contate os Grupos Técnicos de Trabalho e a Assessoria Técnica do CRF/MG
Telefones: (31) 3218-1012 ou 3218-1044 • Email: duvidastecnicas@crfmg.org.br