



Home	Áreas Técnicas	Legislação	Publicações	Serviços	F@le com a gente
----------------------	--------------------------------	----------------------------	-----------------------------	--------------------------	----------------------------------

Alerta Terapêutico

 Busca

Download Alerta Terapêutico - Clozapina

A Clozapina é um neuroléptico que está em uso em esquizofrenia desde a década de 70. Sua utilização foi suspensa em alguns países por ter causado leucopenia, seguida de morte em oito pacientes na Finlândia em 1975 (NABER & HIPPIUS, 1990).

Em 1990, o FDA (Food and Drug Administration) aprovou nos EUA o uso da clozapina em pacientes com esquizofrenia refratária, mas com a condição de que houvesse uma monitorização sangüínea para evitar a agranulocitose. A clozapina começou a ser testada no Brasil em estudos abertos a partir de 1970 e foi lançada comercialmente em agosto de 1992 (CHAVES et al, 1993).

O SETOR DE FARMACOVIGILÂNCIA do CENTRO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA DO ESTADO DE SÃO PAULO recebeu, no período de agosto de 1998 a outubro de 2001, 77 notificações de eventos adversos relacionados a clozapina (TABELA I), incluindo 05 óbitos:

Efeito Adverso	Frequência*	Óbitos**
Cardiovascular	07 Pacientes	
Hematológico	19 Pacientes	04 Pacientes
Sistema Nervoso Central	18 Pacientes	
Gastrointestinal	08 Pacientes	
Endócrino-Metabólico	05 Pacientes	
Respiratório	03 Pacientes	
Genito-Urinário	02 Pacientes	
Músculo-Esquelético	01 Paciente	
Pele	05 Pacientes	
Síndrome Infecciosa	02 Pacientes	01 Paciente
Ineficácia	13 Pacientes	
Outros	02 Pacientes	

* A frequência total dos efeitos adversos é maior do que o número de notificações, pois em alguns casos o paciente apresentou mais de um sinal ou sintoma.

** Utilizamos o Algoritmo Karch e Lasagna modificado por Naranjo e Colab. (Naranjo ET AL, CLIN PHARMACOL THER 1981. 30:239-45) Para determinarmos a casualidade nos casos onde houve óbito:

03 Pacientes	() Reação adversa provavelmente relacionada ao Medicamento;
01 Paciente	() Reação adversa possivelmente relacionada ao Medicamento;
01 Paciente	() Não foi estabelecida casualidade por falta de dados confiáveis.

Segundo a lista de produtos banidos e que não conseguiram registro em outros países, citados no livro: Banned Products - ONU, a clozapina "É um neuroléptico tricíclico, introduzido em 1972 para o tratamento da psicose. Em 1975, seu uso foi associado a casos de agranulocitose na Finlândia. Em 1989, foi introduzido nos EUA para tratamento da esquizofrenia. O uso da Clozapina no Reino Unido foi associado a convulsões. Na Finlândia o seu uso depende de liberação das autoridades competentes. Na Alemanha é permitido somente em casos excepcionais sobre completa responsabilidade do médico".

De acordo com dados contidos no MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 109, durante os estudos pré-comercialização da clozapina, a incidência de agranulocitose em 1 ano de tratamento foi de 1,3% (15 em 1743 pacientes). Nos EUA, até agosto de 1997, houve 585 casos de agranulocitose associada aa clozapina notificados, sendo19 fatais. O número de óbitos nos EUA aumentou consideravelmente desde 1977 devido ao aumento do uso desse medicamento e, cada vez mais, conclui-se a importância de uma monitorização hematológica rigorosa em pacientes que utilizam a clozapina.

É com esse intuito que lançamos esse alerta:

1) Frequência e Periodicidade do Controle Hematológico

O Comitê Consultor de Neuropsicofarmacologia do FDA (Food and Drug Administration) recomenda que a frequência da contagem de glóbulos brancos seja SEMANAL nos seis primeiros meses de tratamento com a clozapina e QUINZENAL após esses seis primeiros meses. Essa recomendação segue também a orientação descrita pela Novartis Pharmaceuticals. O período de maior risco do aparecimento de agranulocitose ocorre nos primeiros meses de tratamento com a clozapina (30 casos de agranulocitose por 1000 pacientes-ano). Nos seis primeiros meses de tratamento, o risco é de aproximadamente 8,6 casos por 1000 pacientes-ano (Psychiatric Times May 1998 Vol. XV Issue 5). Embora haja um declínio do risco de agranulocitose após os seis primeiros

meses de tratamento, Ravi Anand, M.D., diretor executivo do departamento de sistema nervoso da Novartis Pharmaceuticals, enfatiza ao Comitê do FDA que "não há uma fórmula exata que garanta um prazo de segurança, ou seja, agranulocitose teoricamente pode ocorrer em todo período de uso do medicamento". Dados americanos recentes mostram que num total de 67000 pacientes usuários de clozapina, após o sexto mês de uso, 581 desenvolveram leucopenia moderada, 67 leucopenia severa e 66 casos desenvolveram agranulocitose. Esses dados indicam claramente que sempre haverá risco de alteração hematológica, independente do tempo de uso da mesma.

Doutor Noel Weiss, professor de epidemiologia da Universidade de Washington, calcula que se a monitorização hematológica descrita pelo FDA não for estritamente respeitada, ou seja, ao invés de semanal nos seis primeiros meses passasse a ser quinzenal nesse mesmo período, teríamos um óbito a mais por ano entre os usuários de clozapina (atualmente a incidência de óbito por agranulocitose em usuários de clozapina é ao redor de 3%).

2) Necessidade da Implementação de um Programa de Controle Hematológico

Sistemas de monitorização internacionais foram criados para auxílio de pacientes, com intuito de prevenir desenvolvimento de casos fatais de agranulocitose secundária ao tratamento com clozapina. O CNR (Clozaril National Registry), o Australian Clozaril (Novartis Australia) e o Patient Monitoring System (CPMS) têm como lema a seguinte frase: "no blood, no drug", ou seja, sem controle hematológico, o paciente não pode adquirir o medicamento.

Aproximadamente 97 % dos usuários de clozapina nos EUA aderiram ao protocolo CNR (Honigfeld, 1996). O CNR é responsável pelo registro dos usuários de clozapina, dos médicos prescritores, farmácias e laboratórios que produzem o medicamento. Auxilia tanto na segurança do uso da medicação, assim como a eficácia da mesma, levando com isso a uma redução substancial na incidência de eventos adversos fatais relacionados à droga, que está baseada no protocolo de monitorização recomendado pelo FDA. Conta com o apoio da Novartis Pharmaceuticals e juntos, têm demonstrado uma redução na taxa de casos fatais de agranulocitose secundária a clozapina (Alphs, 1999).

No Brasil a clozapina é vendida sem a obrigatoriedade da apresentação do controle hematológico, resultando num risco maior de aparecimento de efeitos adversos nos pacientes e indiretamente, ocasiona o uso inadequado da mesma como droga de primeira escolha em alguns casos de esquizofrenia.

Centro de Vigilância Sanitária - Setor de Farmacovigilância
Endereço: Av. São Luís, 99 - 5º Andar - São Paulo - S.P. - CEP 01046-001.
Telefone: 3259-2252 / 3259-5574 - Ramal 2066
E-mail: peri@cvs.saude.sp.gov.br
E-mail: farmacovig@cvs.saude.sp.gov.br

<< Volta