



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

**JOÃO KLEBER NOVAIS PEREIRA**

**“Influência das variantes genéticas e da concentração plasmática nas  
reações adversas tardias em pacientes tratados com clozapina”**

**Campinas**

**2024**

**JOÃO KLEBER NOVAIS PEREIRA**

**Influência das variantes genéticas e da concentração plasmática nas  
reações adversas tardias em pacientes tratados com clozapina**

Tese apresentada à Faculdade de  
Ciências Médicas da Universidade  
Estadual de Campinas como parte dos  
requisitos exigidos para a obtenção do  
título de Doutor em Ciências, Área de  
Concentração em Pesquisa Clínica

**Orientadora: Dra. Patrícia Moriel**

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À  
VERSAO FINAL DA TESE DEFENDIDA  
PELO ALUNO JOÃO KLEBER NOVAIS  
PEREIRA E ORIENTADO PELA PROF.  
DRA. PATRÍCIA MORIEL

**Campinas**

**2024**

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

P414i Pereira, João Kleber Novais, 1980-  
Influência das variantes genéticas (SNP) e concentração plasmática com reações adversas tardias em pacientes com transtornos mentais tratados com clozapina / João Kleber Novais Pereira. – Campinas, SP : [s.n.], 2024.

Orientador: Patricia Moriel.  
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas.

1. Farmacogenética. 2. Transtornos mentais. 3. Clozapina. 4. Variantes genéticas. I. Moriel, Patricia, 1972-. II. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações Complementares

**Título em outro idioma:** Influence of genetic variants (SNP) and plasma concentration on late adverse reactions in patients with mental disorders treated with clozapine

**Palavras-chave em inglês:**

Pharmacogenetic

Mental disorders

Clozapine

Genetic variants

**Área de concentração:** Pesquisa Clínica

**Titulação:** Doutor em Ciências

**Banca examinadora:**

Patricia Moriel [Orientador]

Paulo Caleb Júnior de Lima Santos

Marília Berlofa Visacri

Marcela Forgerini

Patricia Melo Aguiar

**Data de defesa:** 09-08-2024

**Programa de Pós-Graduação:** Ciências Médicas

**Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)**

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-3920-0686>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/9552814153298235>

# COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

JOÃO KLEBER NOVAIS PEREIRA

ORIENTADORA: Prof (a). Dra Patricia Moriel

## MEMBROS TITULARES:

1. Prof. Dr<sup>a</sup>. Patricia Moriel
2. Prof. Dr. Paulo Caleb Júnior de Lima Santos
3. Prof. Dr<sup>a</sup>. Marília Berlofa Visacri
4. Prof. Dr<sup>a</sup>. Marcela Forgerini
5. Prof. Dr<sup>a</sup>. Patricia Melo Aguiar

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

**Data de Defesa: 09/08/2024**

Esta tese é dedicada ao Sagrado Coração de Jesus, ao Imaculado Coração de Maria e ao Castíssimo Coração de São José.

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus

À minha família pelo carinho e incentivo

À minha orientadora Profa. Dra. Patricia Moriel, por sua orientação, confiança e apoio para realização desse trabalho.

Ao Prof. Eder Pincinato pelos ensinamentos e ajuda em vários momentos desse trabalho.

Ao Laboratório de Toxicologia Analítica do Prof. Dr. Jose Luiz da Costa em especial sua aluna Lilian de Araujo.

Aos funcionários do Ambulatório e Enfermaria de psiquiatria.

A todos meus colegas de laboratórios pela vivência, aprendizados e incentivos, em especial Cecilia, Mariana e Carla.

Aos membros da banca pela rica colaboração.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelos recursos concedidos no financiamento da bolsa de pesquisa (processo nº 2019/19460-8)

Em especial a todos os pacientes, pois sem eles não poderíamos realizar esse trabalho e todos aqueles que conheci no ambulatório e enfermaria do HC/Unicamp com os mais diversos diagnósticos.

## RESUMO

A clozapina é o antipsicótico considerado padrão ouro para o tratamento da esquizofrenia resistente, podendo ser utilizada em outros transtornos mentais graves, como o transtorno afetivo bipolar e, em alguns casos, no transtorno do espectro autista. A clozapina está associada a uma melhora geral dos sintomas, a uma redução na hospitalização e na mortalidade geral, além de impactar outros aspectos que acometem pacientes com transtornos mentais graves. Embora sua eficácia tenha sido demonstrada em uma proporção significativa de pacientes, a clozapina permanece subutilizada, e um dos motivos pode ser seu complexo perfil de reações adversas aos medicamentos (RAMs). O objetivo geral do estudo foi verificar a relação entre a presença de RAMs e as variantes genéticas relacionadas ao metabolismo e ao transporte da clozapina, assim como a concentração plasmática da clozapina e seu metabólito em pacientes com transtorno mental grave em uso crônico de clozapina. O presente estudo classifica-se como analítico, observacional/longitudinal de coorte, realizado no Ambulatório de Psiquiatria do Hospital de Clínicas da Unicamp (HC/UNICAMP). Foram incluídos pacientes em uso de clozapina a pelo menos 1 ano e diagnosticados com transtorno mental grave. Foi coletado sangue e realizada a extração de DNA genômico para genotipagem dos pacientes. Foram genotipadas as variantes alélicas dos genes *ABCB1* (rs1045642, rs1128503 e rs2032582), *CYP1A2* (rs792551, rs2470890 e rs2069514), *CYP3A4* (rs2740574), *LEP* (rs7799039), *LEPR* (rs1137101) e *MC4R* (rs489693 e rs11782313). A genotipagem foi realizada por meio de sondas *TaqMan*<sup>®</sup> usando *Polymerase Chain Reaction* ou Reação em Cadeia da Polimerase (qPCR). A dosagem da concentração plasmática da clozapina e do seu metabólito norclozapina foi realizada pelo método HPLC, considerado padrão ouro para avaliar a adesão ao tratamento medicamentoso. Foram avaliadas as RAMs relacionadas ao metabolismo dos lipídios, ao metabolismo de carboidratos, a marcadores de inflamação e à indução de ganho de peso. Para esse fim, foram utilizados os critérios do instrumento CCTEA (Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos – do inglês CTCAE). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa

(83192918.9.0000.5404). No estudo, foram incluídos 46 pacientes com média de  $32,5 \pm 10,2$  anos, em sua maioria homens (69,6%), autodeclarados brancos (73,9%), solteiros (82,6%) e desempregados (54,4%). A hipertrigliceridemia esteve presente em 45,7% dos pacientes, sendo 23,9% grau 1, 15,2% grau 2, 4,4% grau 3 e 2,2% grau 4. Durante o tratamento, 74,0% dos pacientes tiveram ganho de peso, sendo que 17,4% apresentaram grau 1 ( $5 < 10\%$  em relação ao basal), 19,6% apresentaram grau 2 ( $10 < 20\%$  em relação ao basal) e 37,0% apresentaram grau 3 ( $> 20\%$  em relação ao basal). A média da concentração de CLZ foi de 638,2 ng/mL. As frequências das variantes genéticas estudadas estão de acordo com o que é relatado na literatura para a população brasileira e mundial. Para o gene *ABCB1* (rs1045642), os genótipos AG ou GG tiveram 13,7 vezes mais chances de redução de HDL em relação ao genótipo AA (IC95% 1,95; 97,17  $p = 0,008$ ). O genótipo CA ou AA no gene *MC4R* (rs489693) tem 6,6 vezes mais chances de ter aumento de VHS em relação ao genótipo CC (IC95% 1,14; 38,83  $p = 0,035$ ). Esses resultados corroboram o que é visto na literatura: os antipsicóticos possuem alguma ação no ganho de peso (principalmente a clozapina e a olanzapina), o que carece de mais investigações. Os dados sugerem ainda que a variante genética no gene *ABCB1* (rs1045642) pode influenciar na diminuição de HDL, e a variante no gene *MC4R* (rs489693) pode influenciar no aumento do VHS (inflamação).

Palavras chaves: transtornos mentais graves; clozapina; variantes genéticas; farmacogenética.

## ABSTRACT

Clozapine is considered the gold standard antipsychotic for the treatment of treatment-resistant schizophrenia and is also used in other severe mental disorders, such as bipolar affective disorder and, in some cases, autism spectrum disorder. Clozapine has been associated with a general improvement in symptoms, a reduction in hospitalization rates, and overall mortality, as well as beneficial effects on other aspects affecting patients with severe mental disorders. Despite its demonstrated efficacy in a significant proportion of patients, clozapine remains underutilized, potentially due to its complex profile of adverse drug reactions (ADRs). The general objective of this study was to investigate the relationship between the presence of ADRs and genetic variants related to the metabolism and transport of clozapine, as well as the plasma concentration of clozapine and its metabolite in patients with severe mental disorders undergoing chronic clozapine treatment. This analytical, observational/longitudinal cohort study was conducted at the Psychiatry Outpatient Clinic of the Hospital de Clínicas da Unicamp (HC/UNICAMP). Patients who had been taking clozapine for at least one year and had a diagnosis of severe mental disorder were included. Blood samples were collected, and genomic DNA was extracted for genotyping. The allelic variants of the *ABCB1* (rs1045642, rs1128503, and rs2032582), *CYP1A2* (rs792551, rs2470890, and rs2069514), *CYP3A4* (rs2740574), *LEP* (rs7799039), *LEPR* (rs1137101), and *MC4R* (rs489693 and rs11782313) genes were genotyped using TaqMan® probes in a Polymerase Chain Reaction (qPCR) assay. The plasma concentrations of clozapine and its metabolite norclozapine were measured using the HPLC method, considered the gold standard for assessing adherence to drug treatment. ADRs related to lipid metabolism, carbohydrate metabolism, inflammatory markers, and weight gain were evaluated using the CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) criteria. The study received approval from the Research Ethics Committee (83192918.9.0000.5404). The study included 46 patients with a mean age of  $32.5 \pm 10.2$  years, predominantly men (69.6%), self-identified as white (73.9%), single (82.6%), and unemployed (54.4%). Hypertriglyceridemia was present in 45.7% of

patients, with 23.9% exhibiting grade 1, 15.2% grade 2, 4.4% grade 3, and 2.2% grade 4 hypertriglyceridemia. During treatment, 74.0% of patients experienced weight gain, with 17.4% classified as grade 1 (5 < 10% increase compared to baseline), 19.6% as grade 2 (10 < 20% increase compared to baseline), and 37.0% as grade 3 (> 20% increase compared to baseline). The average clozapine concentration was 638.2 ng/mL. The frequencies of the genetic variants studied were consistent with those reported in the literature for Brazilian and global populations. For the *ABCB1* gene (rs1045642), individuals with AG or GG genotypes were 13.7 times more likely to exhibit reduced HDL levels compared to those with the AA genotype (95% CI 1.95; 97.17,  $p = 0.008$ ). Similarly, individuals with the CA or AA genotype in the *MC4R* gene (rs489693) were 6.6 times more likely to have an elevated ESR compared to those with the CC genotype (95% CI 1.14; 38.83,  $p = 0.035$ ). These findings align with existing literature, which indicates that antipsychotics, particularly clozapine and olanzapine, are associated with weight gain, warranting further investigation. Additionally, the data suggest that the genetic variant in the *ABCB1* gene (rs1045642) may influence a decrease in HDL levels, and the variant in the *MC4R* gene (rs489693) may influence the increase in inflammation.

Key words: severe mental disorders; clozapine; genetic variants; pharmacogenetics.

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1</b> - Estrutura química da clozapina.....                                                                                                                                                     | 26 |
| <b>Figura 2</b> - Rota metabólica e genes envolvidos na expressão de proteínas transportadoras e de enzimas de metabolização da Clozapina.....                                                            | 28 |
| <b>Figura 3</b> - Condições padronizadas para as reações de <i>PCR Real-Time</i> utilizando sondas <i>Taqman</i> <i>Thermo Fisher Scientific™</i> , com o aparelho Rotorgene Quiagen™ Real-Time PCR. .... | 44 |
| <b>Figura 4</b> - Pacientes inseridos e excluídos do estudo. ....                                                                                                                                         | 50 |
| <b>Figura 5</b> - Valores de peso, índice de massa corporal (IMC) e circunferência abdominal (CA) ao longo do tempo. ....                                                                                 | 56 |

## LISTA DE QUADROS

|                                                                                                                                                                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Quadro 1.</b> Principais reações adversas relacionadas a clozapina. ....                                                                                                                                    | 30 |
| <b>Quadro 2.</b> Classificação da gravidade dos parâmetros estudados pelo CTCAE – Versão 5 (106).<br>.....                                                                                                     | 41 |
| <b>Quadro 3.</b> Valores de Referência dos parâmetros estudados que estão contemplados no CTCAE<br>versão 5. ....                                                                                              | 41 |
| <b>Quadro 4.</b> Valores de Referência dos parâmetros estudados que não estão contemplados no<br>CTCAE versão 5. ....                                                                                          | 42 |
| <b>Quadro 5.</b> Variantes genéticas genéticos pesquisados nos genes <i>CYP1A2</i> , <i>CY3A4</i> , <i>LEP</i> , <i>LEPR</i> ,<br><i>MC4R</i> e <i>ABCB1</i> . ....                                            | 45 |
| <b>Quadro 6.</b> Monitoramento de reações múltiplas (MRM) otimizados para analisar clozapina, N-<br>desmetil clozapina e clozapina-d4 (padrão interno) usando LC-MS/MS por modo de ionização<br>por ESI+. .... | 48 |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                                                                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1.</b> Determinação de cada reagente usado para a padronização da reação de PCR real time. ....                                                                                                                                                     | 44 |
| <b>Tabela 2.</b> Dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes com transtorno mental tratados com clozapina (n = 46). ....                                                                                                                                 | 51 |
| <b>Tabela 3.</b> Parâmetro clínicos e laboratoriais dos pacientes em geral em uso de clozapina ao longo do tempo. Dados se referem ao primeiro exame basal antes do uso e posteriormente a cada 6/8 meses. ....                                               | 53 |
| <b>Tabela 4.</b> Avaliação do peso, índice de massa corporal (IMC) e Circunferência abdominal (CA) dos pacientes em uso de clozapina. Dados se referem ao primeiro exame basal antes do uso e posteriormente a cada 6/8 meses (n = 46). ....                  | 55 |
| <b>Tabela 5.</b> Classificação da gravidade dos parâmetros estudados pelo CTCAE – Versão 5. ....                                                                                                                                                              | 58 |
| <b>Tabela 6.</b> Valores dos parâmetros estudados que não estão contemplados no CTCAE versão 5. ....                                                                                                                                                          | 58 |
| <b>Tabela 7.</b> Dados demográficos e clínicos dos pacientes com transtorno mental tratados com clozapina comparação entre quem teve ou não hipercolesterolemia. ....                                                                                         | 59 |
| <b>Tabela 8.</b> Dados demográficos e clínicos dos pacientes com transtorno mental tratados com clozapina comparação entre quem teve ou não hipertrigliceridemia. ....                                                                                        | 60 |
| <b>Tabela 9.</b> Dados demográficos e clínicos dos pacientes com transtorno mental tratados com clozapina comparação entre quem teve ou não diminuição de HDL. ....                                                                                           | 61 |
| <b>Tabela 10.</b> Dados demográficos e clínicos dos pacientes com transtorno mental tratados com clozapina comparação entre quem teve ou não aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS). ....                                                           | 62 |
| <b>Tabela 11.</b> Dados demográficos e clínicos dos pacientes com transtorno mental tratados com clozapina comparação entre quem teve ou não aumento de Proteína C Reativa. ....                                                                              | 63 |
| <b>Tabela 12.</b> Dados demográficos e clínicos dos pacientes com transtorno mental tratados com clozapina comparação entre quem teve ou não aumento de peso. ....                                                                                            | 64 |
| <b>Tabela 13.</b> Dados demográficos e clínicos dos pacientes com transtorno mental tratados com clozapina comparação entre quem teve ou não mudou de classificação de IMC. ....                                                                              | 65 |
| <b>Tabela 14.</b> Dados significativos (p valor) quando comparado RAMs e dados demográficos e clínicos. ....                                                                                                                                                  | 66 |
| <b>Tabela 15.</b> Descrição dos <i>SNPs</i> nos genes metabolizadores <i>CYP3A4</i> , <i>CYP1A2</i> alelo ancestral, genótipo do estudo, equilíbrio de Hardy-Weinberg e frequências alélicas do estudo em comparação com a frequência nacional e global. .... | 67 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 16.</b> Descrição dos <i>SNPs</i> nos genes <i>LEP</i> (rs7799039), <i>LEPR</i> (rs1137101) e <i>MC4R</i> (rs17782313; rs489693) demonstrando o alelo ancestral, genótipo do estudo, equilíbrio de <i>Hardy-Weinberg</i> e frequências alélicas do estudo em comparação com a frequência nacional e global. .... | 68 |
| <b>Tabela 17.</b> Descrição dos <i>SNPs</i> nos genes gene transportador <i>ABCB1</i> (rs1045642, rs1128503 e rs2032582) demonstrando seu alelo ancestral, genótipo do estudo, equilíbrio de <i>Hardy-Weinberg</i> e frequências alélicas do estudo em comparação com a frequência nacional e global. ....                 | 69 |
| <b>Tabela 18.</b> Dados demográficos dos pacientes com transtorno mental tratados com clozapina categorizados por faixa terapêutica. ....                                                                                                                                                                                  | 70 |
| <b>Tabela 19.</b> Presença de Reações adversas em sujeitos tratados com clozapina com transtorno mental grave categorizados por faixa terapêutica. ....                                                                                                                                                                    | 71 |
| <b>Tabela 20.</b> Regressão logística univariada entre a presença de hipercolesterolemia e as variantes genéticas estudadas. ....                                                                                                                                                                                          | 74 |
| <b>Tabela 21.</b> Regressão logística multivariada entre a presença de hipercolesterolemia e as variantes genéticas estudadas (n = 46). ....                                                                                                                                                                               | 76 |
| <b>Tabela 22.</b> Regressão logística univariada entre o aumento da LDL e e as variantes genéticas estudadas. ....                                                                                                                                                                                                         | 76 |
| <b>Tabela 23.</b> Regressão logística multivariada entre o aumento da LDL e e as variantes genéticas estudadas (n = 46). ....                                                                                                                                                                                              | 78 |
| <b>Tabela 24.</b> Regressão logística univariada entre a diminuição da HDL e as variantes genéticas estudadas. ....                                                                                                                                                                                                        | 79 |
| <b>Tabela 25.</b> Regressão logística multivariada entre a diminuição da HDL e as variantes genéticas estudadas (n = 46). ....                                                                                                                                                                                             | 81 |
| <b>Tabela 26.</b> Regressão logística univariada entre o aumento da VLDL e as variantes genéticas estudadas (n = 46). ....                                                                                                                                                                                                 | 81 |
| <b>Tabela 27.</b> Regressão logística multivariada entre o aumento da VLDL e e as variantes genéticas estudadas (n = 46). ....                                                                                                                                                                                             | 83 |
| <b>Tabela 28.</b> Regressão logística univariada entre a hipertrigliceridemia e as variantes genéticas estudadas (n = 46). ....                                                                                                                                                                                            | 83 |
| <b>Tabela 29.</b> Regressão logística multivariada entre hipertrigliceridemia e as variantes genéticas estudadas (n = 46). ....                                                                                                                                                                                            | 85 |
| <b>Tabela 30.</b> Regressão logística univariada entre a VHS e as variantes genéticas estudadas (n = 25). ....                                                                                                                                                                                                             | 85 |

|                                                                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 31.</b> Regressão logística multivariada entre VHS e e as variantes genéticas estudadas (n = 25). .....                          | 87 |
| <b>Tabela 32.</b> Regressão logística univariada entre a C.A e e as variantes genéticas estudadas (n = 44). .....                          | 88 |
| <b>Tabela 33.</b> Regressão logística multivariada entre C.A e os e as variantes genéticas estudadas (n = 44). .....                       | 89 |
| <b>Tabela 34.</b> Regressão logística univariada significativas com as variantes genéticas com as reações adversas estudadas.....          | 90 |
| <b>Tabela 35.</b> Regressão logística múltipla significativas com as variantes genéticas estudados com as reações adversas estudadas. .... | 90 |
| <b>Tabela 36.</b> Associação entre a clozapina categorizada (dose total) e variante genética. ....                                         | 91 |
| <b>Tabela 37.</b> Associação entre a clozapina categorizada (metabólito) e variante genética. ....                                         | 93 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|                                                                                              |                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ABC</b> = Cassete de ligação de ATP                                                       | <b>IBGE</b> = Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística                                 |
| <b>APG</b> = Antipsicótico de Primeira Geração                                               | <b>IM</b> = Metabolizador intermediário                                                       |
| <b>ASG</b> = Antipsicótico de Segunda Geração                                                | <b>IMC</b> = Índice de massa corpórea                                                         |
| <b>C18H19ClN4</b> = 3-cloro-6-(4-metilpiperazina-1-yl)-11H-benzo[b][1,4] benzodiazepina      | <b>LEP</b> = Leptina                                                                          |
| <b>CA</b> = Circunferência abdominal                                                         | <b>LEPR</b> = Receptor de leptina                                                             |
| <b>CEP</b> = Comitê de ética e pesquisa                                                      | <b>MC4R</b> = receptor 4 de melanocortina                                                     |
| <b>CID-11</b> = Classificação Internacional de Doenças                                       | <b>OMS</b> = Organização Mundial de Saúde                                                     |
| <b>CLZ</b> = Clozapina                                                                       | <b>PM</b> = Metabolizador lento                                                               |
| <b>CTCAE</b> = Critério de Terminologia Comum para Eventos Adversos                          | <b>qPCR</b> = <i>Polymerase Chain Reaction</i> (Reação em Cadeia da Polimerase) em tempo real |
| <b>CYP450</b> = Complexo enzimático citocromo p450                                           | <b>RAM</b> = Reação Adversa a Medicamento                                                     |
| <b>DM</b> = Diabetes mellitus                                                                | <b>SLC</b> = transportadores de soluto                                                        |
| <b>DNA</b> = Ácido desoxirribonucleico                                                       | <b>SM</b> = Síndrome metabólica                                                               |
| <b>DSM-5</b> = Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais                       | <b>SNPs</b> = <i>single nucleotide polymorphisms</i> (polimorfismo de nucleotídeo único)      |
| <b>EDTA</b> = Etilenodiamino-tetracético                                                     | <b>TAB</b> = Transtorno Afetivo Bipolar                                                       |
| <b>EM</b> = Metabolizador extensivo/normal                                                   | <b>TCLE</b> = Termo de consentimento livre e esclarecido                                      |
| <b>ERT</b> = Esquizofrenia Resistente ao Tratamento                                          | <b>TEA</b> = Transtorno do Espectro Autista                                                   |
| <b>FCF</b> = Faculdade de Ciências Farmacêuticas                                             | <b>TG</b> = Triglicerídeos                                                                    |
| <b>FCM</b> = Faculdade de Ciências Médicas                                                   | <b>TMG</b> = Transtorno Mental Grave                                                          |
| <b>FDA</b> = <i>Food Drug Administration</i>                                                 | <b>UM</b> = Metabolizador ultrarrápido                                                        |
| <b>GWAS</b> = <i>Genome Wide Association Studies</i> (Estudo Genômicos de Ampla Associações) | <b>UNICAMP</b> = Universidade Estadual de Campinas                                            |
| <b>HC</b> = Hospital das Clínicas                                                            | <b>USPA</b> = Usuário de substância psicoativas                                               |

## Sumário

|                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. INTRODUÇÃO .....                                                                                  | 19 |
| 1.1 Transtornos Mentais Graves (TMGs) .....                                                          | 19 |
| 1.1.1 Esquizofrenia .....                                                                            | 20 |
| 1.1.2 Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) .....                                                         | 22 |
| 1.1.3 Transtorno do Espectro Autista (TEA) .....                                                     | 23 |
| 1.2 Clozapina .....                                                                                  | 26 |
| 1.2.1 Estrutura e Apresentação Farmacêutica da CLZ .....                                             | 26 |
| 1.2.2 Farmacologia da CLZ.....                                                                       | 27 |
| 1.2.3 Reações Adversas associadas à Clozapina .....                                                  | 29 |
| 1.2.4 Variantes genéticas associadas ao metabolismo e às reações adversas associadas à clozapina 32  |    |
| 2. OBJETIVO .....                                                                                    | 37 |
| 2.1 Objetivo Geral .....                                                                             | 37 |
| 2.2 Objetivos específicos.....                                                                       | 37 |
| 3. METODOLOGIA.....                                                                                  | 38 |
| 3.1 Desenho experimental .....                                                                       | 38 |
| 3.2 Local do estudo .....                                                                            | 39 |
| 3.5 Análise das Variantes Genéticas .....                                                            | 42 |
| 3.6 Dosagem de clozapina plasmática .....                                                            | 45 |
| 3.7 Análise estatística.....                                                                         | 48 |
| 3.8 Plano de Gestão de Dados .....                                                                   | 49 |
| 4. RESULTADOS .....                                                                                  | 50 |
| 4.1 Inclusão e caracterização dos pacientes .....                                                    | 50 |
| 4.2 Parâmetros clínicos e laboratoriais relacionados as RAMs e a CLZ .....                           | 52 |
| 4.3 Avaliação do ganho de peso em pacientes tratados com clozapina.....                              | 55 |
| 4.4 Avaliação da gravidade das RAMs.....                                                             | 57 |
| 4.5 Associação dos resultados demográficos e clínicos com as RAMs .....                              | 59 |
| 4.6 Variantes genéticas .....                                                                        | 66 |
| 4.6.1 Variantes genéticas nos genes da família Citocromo P450 ( <i>CYP1A2</i> e <i>CYP3A4</i> )..... | 66 |
| 4.6.2 Variantes Genéticas nos genes <i>LEP</i> , <i>LEPR</i> e <i>MC4R</i> .....                     | 67 |
| 4.6.3 Variantes genéticas no gene <i>ABCB1</i> .....                                                 | 68 |
| 4.7 Quantificação da concentração da clozapina e N-desmetilclozapina em plasma .....                 | 69 |

|                                                                                                       |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.8 Regressão logística das variantes genéticas com RAMs e concentração plasmática categorizada ..... | 73  |
| 4.8.1 Regressão logística das variantes genéticas com RAMs .....                                      | 73  |
| 4.8.2. Regressão logística das variantes genéticas com concentração plasmática categorizada .....     | 91  |
| 5. DISCUSSÃO .....                                                                                    | 95  |
| 6. CONCLUSÕES .....                                                                                   | 100 |
| 8. REFERÊNCIAS .....                                                                                  | 101 |
| 9. ANEXOS .....                                                                                       | 116 |

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Transtornos Mentais Graves (TMGs)

Os transtornos mentais são disfunções da atividade cerebral, altamente complexas e heterogêneas, que surgem a partir da interação entre diversos genes e o ambiente, por meio de processos que acarretam mudanças de curto e longo prazo na expressão gênica, nas interações celulares, na formação de estruturas e nos circuitos neurais (1–4). Essas interações incluem características específicas do indivíduo (fatores biológicos, genéticos e psicológicos), efeitos ambientais (cuidado parental, relacionamento interpessoal, exposição a eventos estressores) e psicossociais (rede de apoio, vizinhança, nível socioeconômico) (5). Nos indivíduos com transtornos mentais graves (TMG), as habilidades de construção e representação das relações entre si mesmo e os outros, e de como usar essas representações de forma flexível para guiar o comportamento social, podem estar prejudicadas. (4–6).

Estudos genômicos de amplas associações (GWAS) evidenciam a ligação entre genes e a etiologia de transtornos mentais e demonstram a existência de uma sobreposição de variantes alélicas nos fundamentos biológicos da suscetibilidade à doença mental, variando em todo o espectro clínico psiquiátrico de apresentação de sintomas (7–9). A suscetibilidade genética de cada indivíduo com um determinado transtorno mental pode variar muito, e a expressão desses genes pode depender das particularidades de ambientes de risco (10,11). Evidências apontam para riscos substanciais de desenvolvimento de um transtorno mediado por fatores ambientais tóxicos; entretanto, deve existir marcada heterogeneidade na resposta das pessoas a tais riscos, com respeito às diferenças na probabilidade do desenvolvimento do transtorno em questão (5).

Experiências traumáticas precoces e maus-tratos na infância apresentam ampla evidência empírica para o aumento do risco de depressão, transtorno afetivo bipolar, esquizofrenia, bem como o uso de substâncias psicoativas, transtornos de personalidade, risco de suicídio, comportamentos impulsivos e agressivos, além de condições somáticas, como

síndrome do cólon irritável, fibromialgia, síndrome da fadiga crônica, enxaqueca e obesidade (3,12–15).

Estima-se que aproximadamente 0,8% a 6,8% da população mundial sofra de algum transtorno mental grave (TMG), havendo uma prevalência maior entre mulheres em comparação aos homens (16).

O TMG é definido como a condição de adultos que, em algum momento do ano anterior, apresentaram um distúrbio de natureza mental, comportamental ou emocional diagnosticável, que resultou em prejuízos funcionais significativos, interferindo substancialmente ou limitando uma ou mais atividades importantes da vida(17). Exemplos comuns de TMG incluem esquizofrenia, transtorno do espectro autista (TEA) e transtorno afetivo bipolar (TAB).

Os critérios diagnósticos para os TMGs podem ser encontrados em manuais de classificação como o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) da *American Psychiatric Association* e a Classificação Internacional de Doenças (CID-11) da Organização Mundial da Saúde (OMS) (18). A correta avaliação de critérios diagnósticos para a identificação dos TMG é de grande ajuda para a determinação do prognóstico, dos planos de tratamento e dos resultados esperados. Apesar de existir uma classificação por categoria dos transtornos mentais, nem sempre estes se encaixam totalmente nos limites estabelecidos de um único transtorno, pois alguns sintomas podem envolver diferentes categorias diagnósticas.

Indivíduos com TMG têm um risco elevado de redução na expectativa de vida, podendo viver de 10 a 25 anos a menos do que a expectativa de vida esperada. Diversos estudos indicam que o risco de mortalidade é de 3 a 6 vezes maior para esses indivíduos quando comparados àqueles sem TMG

### **1.1.1 Esquizofrenia**

A esquizofrenia é um transtorno mental grave (TMG) caracterizado por rupturas nos processos de pensamento, percepções, responsividade emocional e interações sociais. A

esquizofrenia possui uma dimensão de sintomas positivos (delírios, alucinações, alterações afetivas, comportamento desorganizado), uma dimensão de sintomas negativos (pobreza do discurso e no seu conteúdo, isolamento social, distratibilidade) e uma dimensão de sintomas cognitivos (déficit na memória de trabalho, aprendizado visual e verbal, atenção/vigília) (19–21).

O transtorno geralmente se manifesta no final da adolescência e início da idade adulta. Raramente surge antes dos 16 anos e é incomum após os 60. Pode ter um início bastante agudo, ao longo de 2 a 3 semanas, ou ser insidioso (19,22,23).

Estimativas exatas da prevalência da esquizofrenia são muito difíceis de obter, pois, devido à sua complexidade e aos outros TMGs, pode haver uma sobreposição de fatores clínicos e metodológicos para o diagnóstico. Entretanto, estima-se que a esquizofrenia afete aproximadamente 0,6% a 1% da população, apresentando uma distribuição similar entre os sexos (24,25).

Poucos estudos avaliaram a prevalência da esquizofrenia no Brasil e, em média, esses estudos têm mais de 15 anos. Baseando-se nesses estudos, a estimativa da esquizofrenia no Brasil seria de aproximadamente 0,8%, semelhante à estimativa global, correspondendo a 1,6 milhões de indivíduos. A maioria dos pacientes com este transtorno (81,5%) é assistida em serviços públicos de saúde; no entanto, cerca de 71% não recebem um tratamento regular (26–28).

A esquizofrenia tem impactos significativos na saúde, na vida social, nos aspectos econômicos dos indivíduos, familiares e na sociedade em geral. A esquizofrenia é uma das 15 principais causas de incapacidade no mundo (29). Indivíduos com esquizofrenia possuem um risco aumentado de morte prematura em comparação à população em geral, sendo que a estimativa média de idade de morte prematura nesses indivíduos é de 28,5 anos nos Estados Unidos (30–33). Concomitantemente, outras condições médicas, como doenças cardiovasculares, doenças hepáticas, desequilíbrio metabólico e diabetes, contribuem para essa taxa de mortalidade prematura dentro dessa população(31). Aproximadamente 4,9% das

peessoas com esquizofrenia morrem por suicídio, uma taxa muito maior do que na população em geral, principalmente nos estágios iniciais da doença (30).

Metade dos pacientes com esquizofrenia apresenta outros distúrbios comportamentais e de saúde mental (34).

Os custos financeiros associados à esquizofrenia são desproporcionalmente altos em relação às outras condições crônicas de saúde mental e física, refletindo tanto nos custos 'diretos' dos cuidados com a saúde quanto nos custos 'indiretos', como perda de produtividade, envolvimento na justiça criminal, necessidade de serviço social e outros fatores além do cuidado com a saúde (35).

### **1.1.2 Transtorno Afetivo Bipolar (TAB)**

O transtorno afetivo bipolar (TAB), também conhecido como doença maníaco-depressiva, é uma condição psiquiátrica multifatorial caracterizada pela ocorrência periódica de mudanças opostas no humor, na atividade e na motivação (mania e depressão), às vezes de intensidade extrema (36). Para um diagnóstico de TAB, é necessário verificar a presença de sintomas maníacos ou hipomaníacos (36) Indivíduos com TAB têm um risco significativamente maior de suicídio (20 a 30 vezes maior) do que a população geral (37). Além disso, possuem um alto risco de desenvolver doenças médicas e psiquiátricas concomitantes (38,39) e frequentemente recebem diferentes combinações de tratamentos farmacológicos, com o consequente risco de polimedicação (40).

### **1.1.3 Transtorno do Espectro Autista (TEA)**

O transtorno do espectro autista (TEA) é classificado como um distúrbio do neurodesenvolvimento que começa a se manifestar desde a primeira infância. A estimativa média global mostra que o TEA tem uma prevalência de 1 em 100 crianças (41). Ao longo dos anos, houve um aumento na prevalência média de casos de TEA em todo o mundo, o que pode ser atribuído a uma melhor compreensão do distúrbio e consequente diagnóstico e notificação, bem como às mudanças na exposição a fatores de risco ambientais (41).

Nos últimos anos, observa-se um avanço nos critérios diagnósticos para TEA, mas sua etiologia ainda é discutida, embora seja amplamente aceita como multifatorial (42). Atualmente, é aceito que anormalidades no desenvolvimento do sistema nervoso central podem contribuir para o aparecimento do TEA (43).

As habilidades e necessidades das pessoas autistas variam e podem evoluir ao longo do tempo. Enquanto algumas pessoas com autismo podem viver de forma independente, outras têm deficiências graves e requerem cuidados e apoio ao longo da vida (44).

O diagnóstico de TEA é complexo e necessita envolver equipes multiprofissionais das áreas do desenvolvimento e do comportamento da criança ou do adulto (por exemplo, pediatras, psicólogos, psiquiatras, terapeutas da fala e linguagem, e outros profissionais especializados) (45). A avaliação abrange aspectos como interação social, comunicação, comportamento, interesses e atividades, e pode incluir testes padronizados, observação direta e entrevistas com os pais ou cuidadores (46). A quinta edição do DSM-5 (46), fornece os critérios atuais para o diagnóstico de TEA, enfatizando dois domínios principais: deficiências persistentes na comunicação e interação social, e padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades.

#### 1.1.4 Tratamento dos TMGs

O diagnóstico de transtorno mental grave (TMG) não é necessariamente acompanhado da necessidade de tratamento, sendo essa uma decisão clínica que leva em consideração diversos fatores que afetam o cotidiano do paciente, como a gravidade dos sintomas, o sofrimento do paciente, os riscos e benefícios do tratamento (incluindo a possibilidade de reações adversas a medicamentos, RAMs), entre outros (18).

Em relação à esquizofrenia, o tratamento depende de vários parâmetros clínicos. Como suas causas ainda são desconhecidas, os tratamentos se concentram na eliminação dos sintomas da doença, o que inclui abordagens psicológicas/psicossociais e farmacológicas, com várias classes terapêuticas, sendo os antipsicóticos uma das principais escolhas (5).

Os antipsicóticos representam o principal tratamento para pacientes com esquizofrenia, com duas classificações distintas: os antipsicóticos de primeira geração (APG), conhecidos como “típicos”, incluindo a clorpromazina, o clorprotixeno, o haloperidol, o flupentixol e a tioridazina, que trouxeram grandes benefícios para os pacientes com esquizofrenia no combate aos sintomas psicóticos e, como consequência, a possibilidade de tratamento em ambiente ambulatorial (47,48); e os antipsicóticos de segunda geração (ASG), conhecidos como “atípicos”, que possuem um perfil de reações adversas diferente dos de primeira geração (apresentam menos efeitos extrapiramidais). Os ASG se mostram, em sua maioria, mais eficazes que os APG na redução da psicopatologia (47,49,50) ou na diminuição do número de recaídas e consequentes re-hospitalizações. Os ASG mais utilizados são aripiprazol, olanzapina, clozapina (CLZ), quetiapina e risperidona (39, 40).

Um dos problemas recorrentes no tratamento dos TMGs é a não resposta dos pacientes aos medicamentos, sendo considerados pacientes refratários/resistentes ao tratamento. Doenças refratárias são definidas como aquelas que apresentam resistência a múltiplas drogas, com diferentes mecanismos de ação, pela persistência dos sintomas e alta atividade da doença (51).

A clozapina (CLZ) é o principal medicamento para o tratamento da esquizofrenia resistente ao tratamento (ERT), mas também pode ser utilizada em outros transtornos mentais, como o transtorno afetivo bipolar (TAB) e o transtorno do espectro autista (TEA). Embora não haja uma indicação oficial para esses transtornos, a CLZ mostrou-se eficaz em casos graves e resistentes ao tratamento do TAB. Há evidências crescentes de que ela pode impactar processos de modificação da doença, levando a uma melhora significativa, reduzindo a carga da doença e tornando-se um tratamento transformador na psiquiatria (52,53).

Embora tenha havido um grande progresso no manejo terapêutico dos pacientes com esquizofrenia, aproximadamente 30% dos pacientes não apresentam uma resposta terapêutica satisfatória aos tratamentos convencionais, resultando em ERT. Nessas situações, a CLZ é o principal medicamento de escolha (42, 43). Há estudos que estimam que essa ocorrência pode atingir até 60%; dentro desse grupo, ainda existem aqueles que não respondem ao tratamento com CLZ, denominados por alguns grupos clínicos de super-resistentes (11, 44–46).

Para o TAB, as diretrizes internacionais apontam que os estabilizadores de humor em monoterapia devem ser considerados a primeira escolha no tratamento farmacológico (59,60). Porém, nos últimos anos, a prescrição de antipsicóticos aumentou significativamente, passando de 12,4% no período de 1997-2000 para 51,4% no período de 2013-2016, enquanto o uso de estabilizadores de humor diminuiu de 62,3% para 26,4% no mesmo período. Além disso, a prescrição de antidepressivos ocorreu em 47% no período de 1997-2000 e em 57,5% no período de 2013-2016 (61).

Em relação ao TEA, a risperidona é o medicamento aprovado desde 2006 para tratar a irritabilidade em pacientes com autismo, seguido do aripiprazol, aprovado em novembro de 2009 também para essa indicação. A risperidona e o aripiprazol demonstraram ser eficazes e bem tolerados no tratamento de birras, agressão ou comportamentos auto lesivos em crianças, mas aproximadamente 30% dos pacientes não responderam à risperidona(62,63) e 50% ao aripiprazol (64–66).

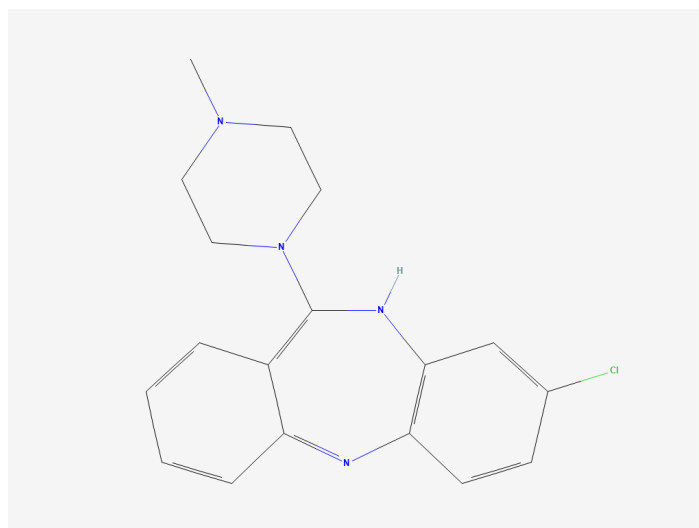
O haloperidol demonstrou algum efeito sobre a agressividade(67,68), porém muitos médicos evitam usá-lo em crianças, preocupados com as RAMs de curto e longo prazo (69) e a olanzapina também demonstrou ser eficaz em crianças e adolescentes(70).

No contexto do TEA, estudos observacionais relatam o impacto positivo da CLZ nos sintomas psiquiátricos graves, como psicose e comportamentos disruptivos não necessários mais estudos sobre o uso da clozapina para os sintomas psiquiátricos graves associados ao TEA (66).

## 1.2 Clozapina

### 1.2.1 Estrutura e Apresentação Farmacêutica da CLZ

A CLZ é um fármaco pertencente à classe terapêutica dibenzodiazepina. É composta por uma estrutura tricíclica com baixo peso molecular (Figura 1), 3-cloro-6-(4-metilpiperazina-1-yl)-11H-benzo[b][1,4]benzodiazepina (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>) e uma afinidade de ligação de, aproximadamente, 95% a proteínas plasmáticas. Apresenta-se na forma farmacêutica de comprimidos, nas dosagem de 25 e 100 miligramas cada comprimido (48, 49).



**Figura 1** - Estrutura química da clozapina (74)

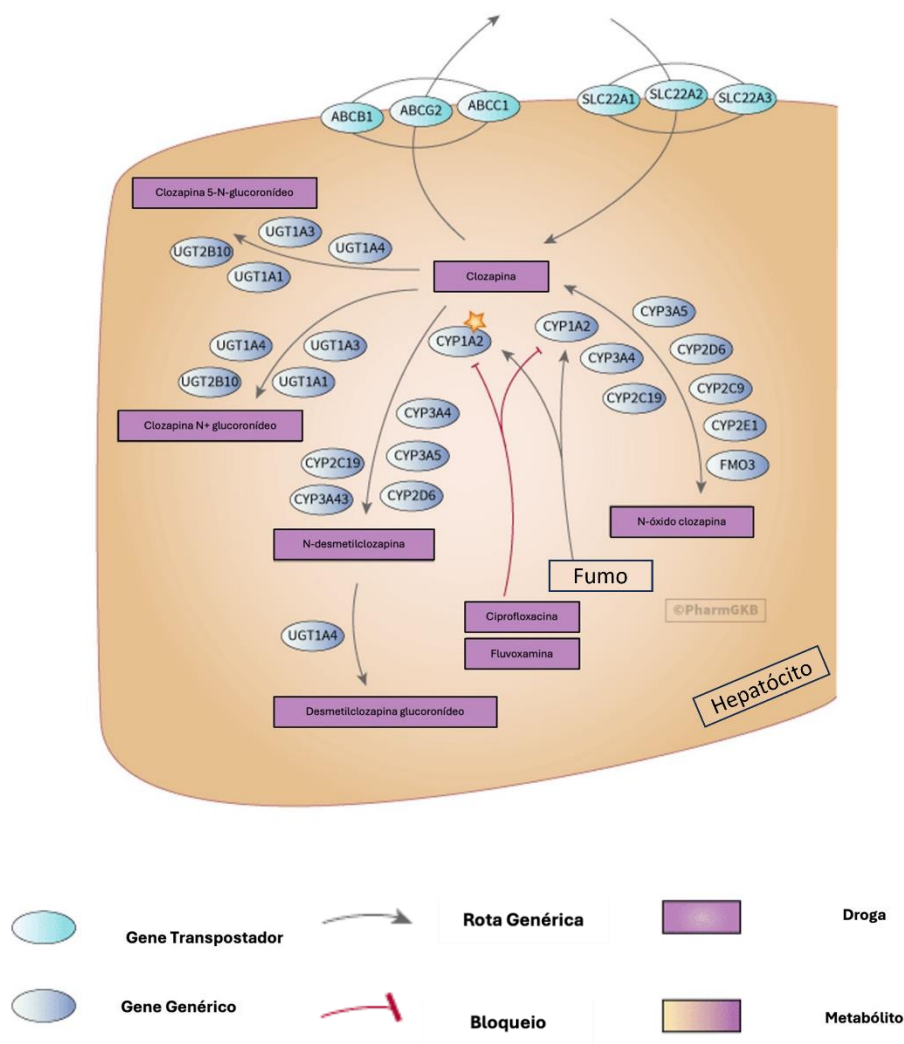
### 1.2.2 Farmacologia da CLZ

A absorção da clozapina (CLZ) ocorre no trato gastrointestinal, e, devido ao metabolismo de primeira passagem, sua biodisponibilidade varia de 27% a 50% (75).

A CLZ sofre extenso metabolismo hepático, sendo as principais vias a desmetilação em N-desmetilclozapina (norclozapina) e a oxidação em N-óxido de CLZ. O N-óxido de CLZ é considerado inativo e pode ser metabolizado de volta à CLZ (Figura 2). As principais enzimas relacionadas à metabolização da CLZ são enzimas do CYP450, com destaque para a CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4, que desempenham papéis importantes nesse processo de metabolização (47,49, 51, 52).

Estudos *in vitro* sobre o metabolismo da CLZ indicam que a CYP3A4 e a CYP1A2 são as principais enzimas responsáveis pela desmetilação, enquanto a CYP2D6 desempenha um papel muito menor (80,81). Em relação ao transporte da CLZ, podemos citar as proteínas da família cassete de ligação de ATP (ABC) e os transportadores de soluto (SLC)(82,83). Esses transportadores são essenciais na determinação da farmacocinética, eficácia e reações adversas aos medicamentos (RAMs) (82). A captação de CLZ no fígado pode ser catalisada pelo SLC22A1, podendo também interagir com SLC22A2 e SLC22A3 (84).

A relação da CLZ com o transportador ABCB1 é conflitante na literatura. Os primeiros experimentos *in vitro* com células de uma linhagem celular intestinal mostraram CLZ e N-desmetilclozapina como substratos de baixa afinidade (85). No entanto, embora as variantes do ABCB1 estejam associadas a diferentes resultados ou farmacocinéticas, artigos mais recentes relatam que a CLZ não é um substrato ou inibidor eficaz do ABCB1 (86,87). Outras enzimas da família ABC podem estar envolvidas no transporte, mas o mecanismo ainda não é claro na literatura, como no caso da ABCG2 e ABCC1.



**Figura 2** - Rota metabólica e genes envolvidos na expressão de proteínas transportadoras e de enzimas de metabolização da Clozapina (traduzido da fonte: *PharmGKB*)(88).

A CLZ e seu metabólito, N-desmetilclozapina, atuam como antagonista dos receptores de serotonina 5HT<sub>2A</sub> e D<sub>2</sub> de dopamina (11,79,89). Reconhecida como o primeiro antipsicótico “atípico”, a CLZ causa poucos efeitos colaterais extrapiramidais. É também o único antipsicótico documentado capaz de reduzir o risco de suicídio em pacientes com esquizofrenia e o único aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para esse fim (90–92). Possui propriedades anti-serotoninérgicas e fraca atividade bloqueadora de dopamina em receptores D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> e D<sub>5</sub>, mas demonstra elevada potência de bloqueio em receptores D<sub>4</sub> (93–95). Ademais,

apresenta potente efeito anti-alfa-adrenérgico, anticolinérgico, anti-histamínico e inibidor da reação de alerta (11, 51).

De maneira abrangente, a variabilidade na concentração plasmática da CLZ é influenciada por fatores que incluem a posologia administrada, o sexo do indivíduo, sua faixa etária, bem como o hábito de tabagismo. Esses fatores, em conjunto, contribuem com aproximadamente 50% das variações observadas. Os 50% restantes são atribuídos à interação de variantes genéticas que afetam as enzimas metabolizadoras de medicamentos, juntamente com a possível influência de outros medicamentos utilizados concomitantemente (96,97). As diretrizes recomendam a prescrição de doses de manutenção de CLZ que levem a concentrações plasmáticas entre 350 e 600 ng/mL (faixa terapêutica) (98).

### **1.2.3 Reações Adversas associadas à Clozapina**

As RAMs podem ser descritas como qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no ser humano para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas. A RAM caracteriza-se pela suspeita de relação causal entre o medicamento e a resposta prejudicial ou indesejável. Estas reações, dependendo de sua intensidade, podem levar a consequências graves, incluindo a morte.

Como dito anteriormente, embora a CLZ seja eficaz no tratamento da ERT e usadas em outros transtornos mentais, ela está associada a uma gama de RAMs (quadro 1) (11).

**Quadro 1.** Principais reações adversas relacionadas à clozapina.

| PRINCIPAIS REAÇÕES ADVERSAS ASSOCIADAS À CLOZAPINA |                               |                                                             |                    |                       |
|----------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------|
| Evento adverso                                     | Estimativa da prevalência (%) | Período de início aproximado                                | Relacionado à dose | Transitório/frequente |
| Agranulocitose                                     | 1,3                           | Primeiras 6 semanas a 6 meses                               | Não                | Não                   |
| Miocardite/cardiopatias                            | 0,02 – 1,0                    | Geralmente nas primeiras semanas                            | Não                | Não                   |
| Hipotensão ortostática                             | 9,0                           | Primeiras semanas e ao longo de 6 meses                     | Sim                | Sim                   |
| Convulsão                                          | 1,3 – 1,8                     | Não específico, mas correlaciona-se com o aumento das doses | Sim                | Não                   |
| Febre                                              | ≤ 55,0                        | Primeiras 2 semanas                                         | Não relacionada    | Sim                   |
| Taquicardia sinusal                                | 25,0                          | Primeiras 2 semanas                                         | Sim                | Sim                   |
| Ganho de peso e síndrome metabólica                | 60,0 – 75,0 e 54,0 – 62,0     | Primeiros 6 a 12 meses                                      | Sim*               | Não                   |
| Constipação                                        | 30,0                          | Primeiros 1-2 anos                                          | Não relacionada    | Não                   |
| Sedação                                            | 44,0                          | Primeiras 6 semanas                                         | Sim                | Sim                   |
| Sialorreia                                         | 30,0 – 80,0                   | Primeiras 2 semanas                                         | Sim                | Sim                   |
| Enurese noturna                                    | 21,0                          | Primeiras 2 semanas                                         | Sim                | Sim                   |

\*Não necessariamente o aumento do peso está relacionado ao aumento da dose (Adaptado Citrome e colaboradores, 2016)

Pacientes com a função hepática comprometida podem ter um aumento da biodisponibilidade da CLZ, acarretando no aumento das RAMs (49, 50).

Como visto no quadro 1, a maioria das RAMs se iniciam no início do tratamento (primeiras semanas) e dependendo da gravidade destas, o medicamento é descontinuado.

Neste trabalho demos ênfase às RAMs ditas “tardias”, ou seja, as RAMs que podem aparecer no uso prolongado (crônico) da CLZ, como ganho de peso e variações no perfil metabólico.

Neste contexto, o perfil de RAMs mais conhecidas, baseados em estudos com populações adultas, são o ganho de peso e maior risco cardiometabólico, com elevação das concentrações plasmática de triglicerídeos (TG) em jejum e aumento da resistência à insulina. (11,76,100).

Mais comumente, o tratamento com CLZ está associado ao rápido ganho de peso e ao desenvolvimento da síndrome metabólica (SM) (101,102) e à rápida intolerância à glicose em estudos pré-clínicos (103) , o que aumenta consideravelmente o risco de desenvolver diabetes mellitus (DM) tipo 2 e doença cardiovascular.

Os mecanismos fisiológicos subjacentes ao ganho de peso e à SM induzidos pela CLZ ainda não foram esclarecidos (104) ; entretanto, acredita-se que seus efeitos sobre os receptores adrenérgicos, histaminérgicos e serotoninérgicos desempenhem um papel fundamental (105); a via de homeostase energética da melanocortina e da leptina também tem sido implicada. A propensão da CLZ em induzir o ganho de peso foi demonstrada em tratamentos de curto e longo prazo. Leadbetter e colaboradores (106) , em um estudo de 16 semanas com 21 pacientes que tomavam CLZ, mostraram um ganho de peso total médio de 6,30 kg. Henderson e colaboradores (107) realizaram um estudo com 31 pacientes tratados com CLZ e 15 pacientes tratados com risperidona; quando comparados com a coorte de risperidona, os pacientes tratados com CLZ apresentaram uma ingestão total de gordura significativamente maior. Além disso, os pacientes tratados com CLZ apresentaram deficiências em uma série de medidas de tolerância à glicose e resistência à insulina quando comparados ao grupo da risperidona.

As RAMs metabólicas associadas ao uso da CLZ ocorrem em uma grande parte dos pacientes (108–110) e estes podem desenvolver SM (111). Segundo a Sociedade Brasileira de

Endocrinologia e de Metabologia a SM é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovasculares usualmente relacionados à deposição central de gordura e à resistência à insulina (112) (Componentes da SM: Obesidade abdominal por meio de circunferência abdominal (homens: > 102 cm e mulheres > 88 cm; TG  $\geq$  150 mg/dL; HDL colesterol (homens: < 40 mg/dL e mulheres < 50 mg/dL); pressão arterial  $\geq$  130 mmHg ou  $\geq$  85 mmHg; glicemia de jejum > 110 mg/dL - SM representa a combinação de pelo menos três componentes)(113)

Os pacientes que usam CLZ apresentam RAMs metabólicas mais graves do que com qualquer outro medicamento antipsicótico (114,115). Um estudo observacional recente de pacientes ambulatoriais tratados com CLZ observou que 80% estavam acima do peso e 58% atendiam aos critérios da SM, com altas taxas simultâneas de hipertensão, hiperglicemia e hiperlipidemia (116) Da mesma forma, uma análise retrospectiva de prontuários de usuários de CLZ em clínicas comunitárias de saúde mental observou que 45% preenchiam os critérios para SM, mas esses sintomas físicos eram frequentemente sub-tratados, com apenas 31% recebendo tratamento para hiperglicemia e 16% para hipertensão (117).

#### **1.2.4 Variantes genéticas associadas ao metabolismo e às reações adversas associadas à clozapina**

É conhecido que, diante de um mesmo fármaco, existe uma variabilidade na resposta terapêutica e na incidência de reações adversas a medicamentos (RAMs) em indivíduos distintos, variando de 20 a 50% (dependendo do medicamento) (118). Tais variações são atribuídas, em 20 a 30% (dependendo do medicamento), à variação genômica individual, seja no alvo/receptor do fármaco ou em proteínas que o transportam ou metabolizam (118,119). Outros fatores também podem influenciar a resposta e as RAMs, como o estado de saúde do indivíduo, sexo, idade e influências ambientais (118).

Nos últimos anos, tem aumentado na literatura científica os estudos na área de farmacoterapia personalizada, buscando a identificação de variantes genéticas potencialmente preditivas das RAMs associadas ao tratamento combinado com clozapina (CLZ).

Como vimos anteriormente na Figura 2, as proteínas de transporte e as enzimas metabolizadoras do fármaco (CLZ) são sintetizadas por mecanismos genéticos e dependem de genes presentes em nosso DNA, que são passíveis de alterações. As variantes genéticas são encontradas nas sequências de nucleotídeos que ocorrem na população geral, com frequência superior a 1% (120–122). As formas mais comuns de ocorrência são por inserção/deleção e substituição de base única (*single nucleotide polymorphisms* - SNPs) (122) .

Os SNPs são variações em um único par de bases nitrogenadas do genoma, que ocorrem com frequência de pelo menos 1% na população e são a forma mais comum de variação genética no genoma humano (123). Tais variações podem ocorrer em regiões codificantes (que originam proteínas) e não codificantes (119).

Na área clínica, o estudo dos *SNPs* pode ser empregado com dois objetivos: a) como preditores de desfecho ou resposta ao tratamento, em que esses biomarcadores predizem possíveis resultados entre aqueles que recebem tal terapia (124); ou b) como preditores de RAMs, em que esses biomarcadores predizem quais indivíduos são mais suscetíveis ao desenvolvimento dessas reações (124).

Os *SNPs* são importantes marcadores nos estudos farmacogenéticos, que podem ser usados para associação fenotípica com uma variante funcional e para otimizar a terapia medicamentosa personalizada(125). Muitos medicamentos clinicamente utilizados são metabolizados por enzimas cujos genes exibem variações genéticas, particularmente as várias isoformas do citocromo P450. O perfil de metabolização de cada fármaco pode ser alterado por tais *SNPs*, caracterizando, assim, os seguintes fenótipos: metabolizador lento (PM), indivíduos que possuem uma atividade reduzida de determinadas enzimas, o que leva a uma metabolização mais lenta do medicamento, resultando em concentrações plasmáticas mais altas dessa

substância, elevando o risco de RAMs; metabolizador intermediário (IM), indivíduos que apresentam uma atividade enzimática deficiente, o que leva a um metabolismo diminuído; metabolizador extensivo/normal (EM), indivíduos com atividade enzimática normal; e metabolizador ultrarrápido (UM), aqueles que apresentam enzimas altamente ativas, metabolizam o medicamento rapidamente, gerando uma menor exposição ao fármaco, podendo impactar na eficácia em alguns casos (68, 69).

Neste trabalho, iremos focar em alguns genes importantes no transporte/metabolização da CLZ (Figura 2): *CYP1A2* (rs762551, rs2470890 e rs2069514), *CYP3A4* (rs2740574); e *ABCB1* (rs1128503, rs2032582 e rs1045642); e genes relacionados ao aumento de peso: *LEP* (rs7799039), *LEPR* (rs1137101) e *MC4R* (rs489693 e rs11782313) (69, 70). A subfamília das enzimas *CYP3A4* facilita a metabolização e a eliminação de uma grande quantidade de xenobióticos e de 40% a 50% dos medicamentos na prática clínica (128,129). Localizado no cromossomo 7q22.1 e constituído por 13 éxons, o *CYP3A4* é expresso no fígado, rim e intestino e é responsável pela metabolização de uma variedade de compostos de importância clínica, fisiológica e toxicológica (79, 80). Casos de pacientes em uso de CLZ que receberam inibidores de *CYP3A4* mostraram um aumento nas concentrações de CLZ, o que pode levar ao aumento das RAMs, que retornaram ao normal após a suspensão do inibidor, mostrando a importância do *CYP3A4* na metabolização da CLZ (131). O primeiro polimorfismo funcional citado para o gene *CYP3A4* foi o 15713T>C (130).

O gene *CYP1A2* codifica uma enzima que tem se mostrado importante para a dosagem de alguns antipsicóticos, bem como para a eficácia e nas RAMs (132). É a principal isoforma da CYP envolvida no metabolismo da CLZ (47, 71, 82, 83). O gene *CYP1A2* está localizado no cromossomo 15q24.1 e possui 7 éxons (88). Estudos de caso demonstram que pacientes UM de CLZ (homozigotos para o alelo *CYP1A2\*1F*, -163C>A rs762551), que se apresentam como resistentes ao tratamento, tiveram melhora nos resultados com o aumento das doses de CLZ e

a coadministração de fluvoxamina, um inibidor do *CYP1A2*. Outras variantes comumente estudadas são *CYP1A2* -3860G>A (rs2069514) e *CYP1A2* -792C>T (rs12720461)(47, 82, 84).

O gene que codifica a proteína de transporte *ABCB1* está localizado no cromossomo 7q21.12, contendo 29 éxons. A *ABCB1* é uma proteína de aproximadamente 170 kDa que transporta uma variedade de medicamentos, como antidepressivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes, antibióticos, imunossupressores e estatinas(79, 89). É o transportador de membrana mais estudado e caracterizado devido à sua importância clínica. Até o presente momento, são descritos aproximadamente 1.279 SNPs ao longo de todo o gene *ABCB1* (135).

As principais variantes genéticas do gene *ABCB1*, que tem relevância clínica, são as variantes genéticas 1236 C>T (exon 12, rs1128503, Gly412Gly), 2677 G>A/T (exon 21, rs2032582, Ala893Ser/Thr) e 3435 C>T (exon 26, rs1045642, Ile1145Ile) (136). A resposta ao tratamento na esquizofrenia e a relação com as variantes genéticas de *ABCB1* são controversos (137). Em 2011, um estudo piloto com pacientes esquizofrênicos em tratamento com quetiapina mostrou que indivíduos com o genótipo 2677TT e 3435TT apresentam menores concentrações plasmáticas do fármaco em comparação com outros genótipos (137). Por outro lado, foi demonstrada a correlação entre o haplótipo 1236T/2677T/3435T com maiores concentrações de olanzapina no plasma e no líquido cefalorraquidiano (138), e o alelo 2677T foi correlacionado com maiores concentrações plasmáticas de olanzapina em mulheres diagnosticadas com esquizofrenia (139).

O gene *LEP* localizado na região 7q32.1 com 3 éxons codifica a leptina, secretada pelo tecido adiposo branco, que desempenha papel fundamental na regulação do peso corporal (88). Essa proteína é capaz de inibir a ingestão de alimentos e regular o gasto energético, atuando na manutenção do tecido adiposo (94, 95). O receptor para a leptina é uma proteína codificada pelo gene *LEPR* localizado na região 1p31.3 contendo 24 éxons, expresso predominantemente no hipotálamo e envolvido no metabolismo de gordura (79, 94). Alguns estudos propõem que a variante homozigota *LEP* (rs7799039 (-2548G>A)) pode estar associada ao ganho de peso induzido por antipsicóticos (96, 97).

A proteína codificada pelo gene *MC4R* (receptor 4 de melanocortina) é um receptor de membrana, expresso sobretudo no sistema nervoso central, primeiramente no hipotálamo (98, 99). Ela também é parte da família de receptores de melanocortinas e interage com hormônios MSH e adrenocorticotrópicos, via proteínas G (145). O gene é composto por um único éxon e está localizado na região 18q21.32. Também contribui na ingestão de alimentos como regulação do gasto energético (88). Em obesos mórbidos, aqueles com índice de massa corpórea (IMC) superior a 40 kg/m<sup>2</sup>, a deficiência desse gene representa a principal causa do fenótipo, sendo observada em 1% a 6% dos pacientes (11, 94, 100), que apresentam também hiperinsulinemia, elevada taxa de crescimento e alta densidade óssea (147). O polimorfismo rs489693 do gene *MC4R* vem sendo associado ao ganho de peso induzido por antipsicóticos (148).

Portanto, torna-se importante estudar, na população brasileira, que é bastante miscigenada e pouco estudada em relação à farmacogenética, a influência de possíveis variantes genéticas na presença e gravidade de RAMs tardias em pacientes com TMG tratados com CLZ. Nossa hipótese é que as RAMs metabólicas serão frequentes nesta população e estarão relacionadas as variantes genéticas estudadas.

## 2. OBJETIVO

### 2.1 Objetivo Geral

O objetivo geral do projeto é verificar a influência das variantes genéticas nos genes relacionados ao metabolismo e transporte da CLZ, nos genes relacionados com a obesidade e a concentração plasmática na presença e gravidade de RAMs tardias (aumento de peso e alterações no metabolismo) em pacientes TMG tratados com CLZ por pelo menos 1 ano.

### 2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar clínica e sociodemográfica da população estudada;
- Caracterizar as RAMs tardias (aumento de peso e alterações metabólicas) induzidas pelo tratamento com CLZ;
- Determinar as frequências das variantes genéticas nos genes *CYP1A2* (rs762551, rs2470890 e rs2069514), *CYP3A4* (rs2740574), *LEP* (rs7799039), *LEPR* (rs1137101), *MC4R* (rs489693 e rs11782313) e *ABCB1* (rs1128503, rs2032582 e rs1045642);
- Determinar da concentração plasmática da CLZ e seu metabólito.
- Avaliar a influência de dados demográficos e clínicos nas RAMs e na concentração plasmática de CLZ;
- Avaliar a influência das variantes genéticas estudados nas RAMs e na concentração plasmática de CLZ.

### 3. METODOLOGIA

#### 3.1 Desenho experimental

O presente estudo classifica-se como um estudo analítico, observacional/longitudinal de coorte realizado de setembro de 2019 a dezembro de 2022 no Ambulatório e Enfermaria de Psiquiatria do HC/UNICAMP.

Os critérios de inclusão foram: pacientes que, na sua própria figura ou na de seus responsáveis legais, concordaram e assinaram os termos de consentimento livre e esclarecido (TCLE) aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP); pacientes em uso de CLZ e/ou que estavam iniciando a CLZ; pacientes diagnosticados com TMG pelo corpo clínico de docentes e residentes da instituição; Tomar CLZ por pelo menos 1 ano (uso crônico de CLZ).

Os critérios de descontinuação adotados foram: os pacientes que desejarem desistir de fazer parte do projeto, sem quaisquer ônus ao seu tratamento. Pacientes que não possuíam os dados clínicos e demográficos em prontuário antes da introdução da CLZ como tratamento e pacientes que não tinham adesão ao tratamento (que apresentaram concentrações plasmáticas não detectáveis).

O período de coleta das amostras iniciou-se em setembro de 2019 a março de 2020 e de julho de 2021 a dezembro de 2022, em decorrência da pandemia da Covid-19. Este trabalho faz parte de um projeto maior intitulado: *“Avaliação de variáveis neurobiológicas, psicopatológicas e neuropsicológicas em pacientes com transtornos mentais graves em tratamento no HC-Unicamp”* aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas-Unicamp, sob o número de parecer: 3.449.863 e CAAE - 83192918.9.0000.5404.

### 3.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no ambulatório e enfermaria da psiquiatria do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Trata-se de um serviço que atende tipicamente casos graves, em níveis mais complexos de atenção à saúde mental que aqueles mais comumente encontrados na rede de atenção primária de saúde.

As análises genéticas foram realizadas no Laboratório de Farmácia Clínica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF) da UNICAMP.

As análises de concentração plasmáticas foram realizadas, no Laboratório de Toxicologia Analítica sob supervisão do prof. Dr. José Luis da Costa, professor da FCF/UNICAMP.

As análises estatísticas foram realizadas pela equipe de estatísticas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

### 3.3 Caracterização dos pacientes e coleta de dados

Os pacientes deste estudo foram recrutados seguindo os critérios de inclusão. Como descrito anteriormente os pacientes incluídos necessariamente tomaram CLZ por pelo menos 1 ano. A classificação dos possíveis TMG e comportamentais dos sujeitos da pesquisa foi realizada pelo corpo clínico (não temos os resultados destas avaliações) baseada na aplicação dos seguintes instrumentos: *Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Life Time Version* (K-SADS-PL), *Childhood Autism Rating Scale* (CARS), *Autism Mental Status Examination* (AMSE), a Escala de Inteligência *Weschler* Abreviada (WASI), a *Child and Behavior Check List* (CBCL), *Adult Behavior Check-List* (ABCL) e Escala de Agressividade Declarada de Yudofsky (*Overt Aggression Scale*, OAS), *Aberrant Behavior Checklist* (ABC); *Behavior problems inventory* (BPI-01J); *Barrat impulsiveness scale* (BIS-11); *World Health Organization Disability Assessment Schedule* (WHODAS 2.0); *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS); *Mini International Psychiatric Interview* (Mini plus); Escala de avaliação da qualidade de vida de

pacientes com esquizofrenia (QLS-BR); *Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQLP)*; *Young Quality of Life Instrument (YQOLQ)*; *World Health Organization of Life Instrument* – versão abreviada (WHOQOL-Breaf), o questionário *Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)*; *Self-Reporting Questionnaire (SRQ)*; Escala de avaliação de mania de Young (YMRS); Bateria de Ravello; Escala de Depressão de Hamilton; Escala de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS); Bateria cognitiva consensual MATRICS.

Os sujeitos da pesquisa foram avaliados quanto aos dados sociodemográficos em: gênero (masculino e feminino), idade, cor da pele (branco e outros (preta, parda, amarela e indígena) conforme classificação do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), anos de estudos e estado civil. Exame clínico geral com medidas do peso em quilogramas, estatura em pé em metros, circunferência da cintura abdominal em centímetros, bem como exames laboratoriais através de registros dos prontuários médicos.

Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais foram obtidos através da avaliação dos prontuários dos sujeitos. Sendo utilizado para o dado basal a última consulta/exames realizados antes da inclusão da CLZ, e após a inclusão, foram coletados os dados clínicos e laboratoriais a cada 6/8 meses.

O sangue total (EDTA) dos pacientes para a avaliação de variantes genéticas e da concentração plasmática foi obtido uma única vez no retorno do paciente ao ambulatório, podendo ser em qualquer retorno.

### **3.4 Caracterização por gravidade das RAMs.**

As RAMs foram caracterizadas por gravidade segundo os (Critérios de Terminologia Comuns para Eventos Adversos CTCAE – versão 5 (149)) (quadro 2 e 3). Para as avaliações laboratoriais que não constam neste instrumento, consideramos somente como teve ou não teve alteração (se o valor foi maior ou menor que o valor de referência) baseando nos valores de referência do laboratório onde foi realizado os exames (Laboratório de Patologia Clínica do HC/UNICAMP),

ainda para caracterizar quem teve evento, no caso de os valores basais já estarem alterados consideramos a necessidade de um aumento ou redução de 10,0% do valor do basal. O quadro 4, demonstra os valores de referências para os parâmetros avaliados no trabalho.

**Quadro 2.** Classificação da gravidade dos parâmetros estudados pelo CTCAE – Versão 5 (106).

| Termo CTCAE                               | Grau 1                                                                                              | Grau 2                                                                                                                 | Grau 3                                               | Grau 4                                      | Grau 5 |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------|
| <b>Desordens Metabólicas</b>              |                                                                                                     |                                                                                                                        |                                                      |                                             |        |
| <i><b>Metabolismo de lipídeos</b></i>     |                                                                                                     |                                                                                                                        |                                                      |                                             |        |
| Hipercolesterolemia                       | >VR à 300 mg/dL                                                                                     | > 300 à 400 mg/dL                                                                                                      | >400 à 500 mg/dL                                     | > 500mg/dL                                  | -      |
| Hipertrigliceridemia                      | 150 à 300 mg/dL                                                                                     | >300 à 500 mg/dL                                                                                                       | >500 à 1000 mg/dL                                    | >1000mg/dL                                  | Morte  |
| <i><b>Metabolismo de carboidratos</b></i> |                                                                                                     |                                                                                                                        |                                                      |                                             |        |
| Hiperglicemia                             | Valores alterados de glicose em relação ao basal sem necessidade de intervenção médica <sup>a</sup> | Mudanças na atividade diária em relação ao basal; início de hipoglicemiante oral; cuidados específicos para o diabetes | Iniciada insulino terapia/ hospitalização necessária | Risco de vida; intervenção urgente indicada | Morte  |
| <b>Outros</b>                             |                                                                                                     |                                                                                                                        |                                                      |                                             |        |
| Ganho de Peso                             | 5 - < 10% do Basal                                                                                  | 10 - <20% do Basal                                                                                                     | >=20% do Basal                                       |                                             |        |

CTCAE – Critério de Terminologia Comum para Eventos Adversos; VR – Valor de referência.

**Quadro 3.** Valores de Referência dos parâmetros estudados que estão contemplados no CTCAE versão 5.

| Parâmetro                                  | Valor de referência |
|--------------------------------------------|---------------------|
| <b>Desordens metabólicas</b>               |                     |
| <i><b>Metabolismo de lipídeos</b></i>      |                     |
| Colesterol Total (mg/dL)                   | > 190 mg/dL         |
| Triglicerídeos (mg/dL)                     | < 150 mg/dL         |
| <i><b>Metabolismo dos carboidratos</b></i> |                     |
| Glicemia de Jejum (mg/dL)                  | ≥ 126 mg/dL         |

**Quadro 4.** Valores de Referência dos parâmetros estudados que não estão contemplados no CTCAE versão 5.

| Parâmetro                                                 | Valor de referência                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metabolismo Lipídico</b>                               |                                                                                                                                                                                      |
| HDL (mg/dL)                                               | > 40mg/dL                                                                                                                                                                            |
| LDL (mg/dL)                                               | < 129 mg/dL                                                                                                                                                                          |
| VLDL (mg/dL)                                              | < 30 mg/dL                                                                                                                                                                           |
| <b>Metabolismo dos Carboidratos</b>                       |                                                                                                                                                                                      |
| Insulina (μUI/mL)                                         | 3,2 a 16,3 uUI/mL                                                                                                                                                                    |
| <b>Outros</b>                                             |                                                                                                                                                                                      |
| VHS (mm/H)                                                | Homem até 12 mm/H; Mulher até 10 mm/H                                                                                                                                                |
| Proteína C Reativa (mg/L)                                 | > 3,0 mg/L processo infeccioso                                                                                                                                                       |
| Índice de Massa Corporal (IMC) (mudança de classificação) | 25-29,9 Kg/m <sup>2</sup> – Pré obeso<br>30-34,9 Kg/m <sup>2</sup> – Obesidade grau I<br>35-39,9 Kg/m <sup>2</sup> – Obesidade grau II<br>≥40 Kg/m <sup>2</sup> – Obesidade grau III |
| Circunferência Abdominal (cm)                             | Homem até 102 cm; Mulheres até 88 cm                                                                                                                                                 |

HDL – Lipoproteína de alta densidade; LDL – Lipoproteína de baixa densidade; VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade; VHS: Velocidade de Hemossedimentação

### 3.5 Análise das Variantes Genéticas

#### 3.5.1 Extração e purificação do DNA genômico

Foi coletado um tubo de 4 mL contendo EDTA (etilenodiamino-tetracético) como anticoagulante. Os tubos coletados foram centrifugados sob refrigeração, a 4°C por 10 minutos a 2500 rpm e coletada a nuvem de leucócitos para a extração do DNA. A extração e purificação do DNA foi realizado utilizando o kit “Wizard® Genomic DNA Purification Kit”, Promega, seguindo os procedimentos padronizados pelo fabricante e as amostras foram armazenadas em geladeira até a quantificação e determinação de pureza. Depois de quantificadas, foram armazenadas em

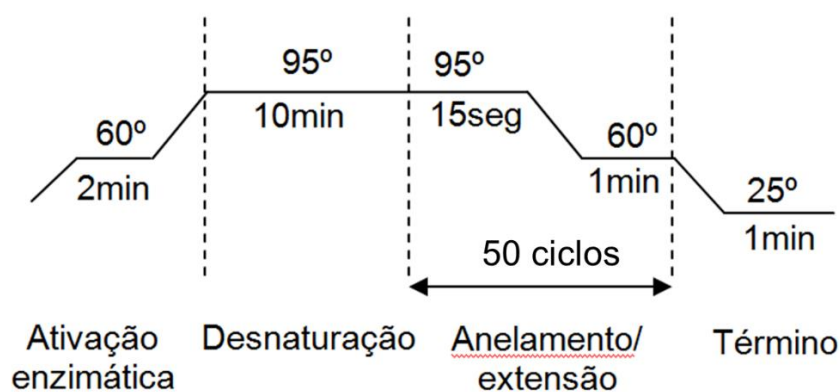
freezer a -20°C. A determinação de pureza (razão 260/280) das amostras foi realizada utilizando o espectrofotômetro “*Thermo Scientific™ NanoDrop*”. A quantificação de DNA, foi realizada utilizando o fluorímetro “*Quantus Fluorometer™*” e o respectivo kit (“*QuantiFluor™ dsDNA System*”, Promega).

### 3.5.2 Genotipagem por Reação de Cadeia Polimerase (qPCR) em Tempo Real

Para a determinação das variantes genéticas foi utilizada a técnica de genotipagem por reação de polimerase em cadeia quantitativa, *PCR real-time (qPCR)*, utilizando o equipamento Rotor-Gene Q da Qiagen.

Os reagentes empregados nas reações foram “*TaqMan® Genotyping Master Mix*” e as sondas “*TaqMan® SNP Genotyping Assays*”, *Life Technologies* (Foster City, CA) adquiridas de acordo com as referências SNPs apresentada na tabela 1. A reação de *qPCR* foi otimizada para volume máximo total de 10 uL, tomando como base os protocolos de produto, disponibilizados nas plataformas online dos fabricantes. Para uma confirmação dos resultados encontrados, para 10% das amostras (escolhidas aleatoriamente) refizemos as corridas para todas as sondas para verificar se os resultados obtidos foram os mesmos. Todas as amostras foram amplificadas.

As condições de ciclagem foram fixadas de acordo com o esquema demonstrado na figura 3 e consistem em: uma fase inicial de dois minutos a 60°C para ambientação dos reagentes e de uma fase de ativação enzimática de dez minutos a 95°C. Segue-se por, 50 ciclos para desnaturação, anelamento e extensão a 95°C por 15 segundos e 60°C por um minuto, com uma fase de extensão final de 60°C por um minuto.



**Figura 3** - Condições padronizadas para as reações de *PCR Real-Time* utilizando sondas *Taqman* *Thermo Fisher Scientific™*, com o aparelho *Rotorgene Quiagen™ Real-Time PCR*.

O volume final da reação foi padronizado em 10μL, como dito anteriormente e a composição do mix segue conforme tabela 1.

**Tabela 1.** Determinação de cada reagente usado para a padronização da reação de PCR real time.

| Reagente             | Concentração inicial | Volume por amostra (μL) |
|----------------------|----------------------|-------------------------|
| <i>Mastermix</i>     | 2x                   | 5,0                     |
| Água milli-Q estéril | -                    | 2,5                     |
| Sondas <i>Taqman</i> | 20x                  | 0,5                     |
| Amostra (DNA)        | 20ng/μL              | 2,0                     |
| Volume total         |                      | 10,0                    |

As variantes foram então avaliadas em relação a *MAF* (*Minor Allele Frequency*) e selecionamos aquelas cuja frequência mínima fossem iguais ou superiores a 10%. Portanto, foram selecionadas onze variantes genéticas em seis genes alvo descrito no quadro 5.

**Quadro 5.** Variantes genéticas genéticos pesquisados nos genes *CYP1A2*, *CYP3A4*, *LEP*, *LEPR*, *MC4R* e *ABCB1*.

| Gene          | Referência SNPs | Alelo ancestral/variante<br>Localização | Tipo de variante  | MAF      |
|---------------|-----------------|-----------------------------------------|-------------------|----------|
| <i>CYP1A2</i> | rs762551        | C/A<br>Chr15:74749576                   | Intrônico         | A = 0,63 |
|               | rs2470890       | T/C<br>Chr15:74755085                   | Sinônima          | T = 0,59 |
|               | rs2069514       | G/A<br>Chr15:74745879                   | Sem classificação | G = 0,80 |
| <i>CYP3A4</i> | rs2740574       | C/T<br>Chr7:99784473                    | 5 Flanking        | T = 0,77 |
| <i>LEP</i>    | rs7799039       | G/A<br>Chr7:128238730                   | 5 Flanking        | G = 0,60 |
| <i>LEPR</i>   | rs1137101       | A/G<br>Chr1:65592830                    | Missense          | A = 0,42 |
| <i>MC4R</i>   | rs17782313      | T/C<br>Chr18:60183864                   | Sem classificação | T = 0,76 |
|               | rs489693        | C/A<br>Chr18:60215554                   | Sem classificação | C = 0,65 |
| <i>ABCB1</i>  | rs1045642       | A/G<br>Chr7:87509329                    | Missense          | A = 0,40 |
|               | rs1128503       | A/G Chr7:87550285                       | Sinônima          | A = 0,42 |
|               | rs2032582       | A/C/T<br>Chr7:87531302                  | Missense          | A = 0,33 |

Fonte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp> (Projeto 1000 Genomes)

### 3.6 Dosagem de clozapina plasmática

Uma vez que não foi feito uma análise farmacocinética da CLZ, pois não era possível internação e nem coletas seriadas nestes pacientes após administração deste medicamento devido à condição clínica dos mesmos, optamos por categorizar os pacientes por limite terapêutico, considerando a faixa terapêutica de 350-600 ng/mL de CLZ em plasma (98) . Os pacientes foram então categorizados em 4 grupos: 1) Concentração de CLZ até 350 ng/mL; 2)

Concentração de CLZ de 350 até 600 ng/mL; 3) Concentração de CLZ de 600 até 899 ng/mL; 4) Concentração de CLZ de > 899 ng/mL. Para as análises de regressão logística devido ao número de sujeitos foram categorizados em 3 grupos: 1) Concentração de CLZ de até 600 ng/mL; 2) Concentração de CLZ de 600 até 899 ng/mL; 3) Concentração de CLZ de > 899 ng/mL (150).

### **3.6.1 Dosagem da clozapina (padrões e reagentes)**

Padrões de referência de CLZ, N-desmetil clozapina e clozapina-D4 foram adquiridos da *Cayman Chemical* (Ann Arbor, MI, EUA). Metanol e água ultrapura foram adquiridos da Merck (Darmstadt, Alemanha), enquanto a acetonitrila foi adquirida da *Honeywell* (Muskegon, MI, EUA). Todos os solventes utilizados no procedimento de extração e análise foram grau *HPLC* (*High-performance liquid chromatography*), enquanto a água ultrapura foi grau *LC-MS* (*Liquid chromatography – mass spectrometry*).

### **3.6.2 Preparo das soluções padrão**

Soluções estoque da CLZ e da N-desmetil clozapina a 100 µg/mL foram preparadas a partir da diluição do padrão de referência certificado em metanol, e armazenadas em frasco âmbar fechado por tampa rosqueável e septo de silicone.

Diluições das soluções estoque foram feitas para gerar as soluções de trabalho, contendo ambos analitos, e foram utilizadas para preparar os calibradores (50, 250, 500, 750, 1000, 1250 e 1500 ng/mL quando em matriz) e controles (150, 600 e 1200 ng/mL, em matriz, representando o controle baixo, médio e alto, respectivamente). A solução de trabalho do padrão interno (clozapina-D4) foi preparada a 89 ng/mL, a partir da diluição em metanol da solução estoque do material certificado de referência. Todas as soluções padrão foram armazenadas a -20 °C em frascos de vidro âmbar.

### 3.6.3 Preparo das amostras fortificadas

Para o preparo dos calibradores ou controles (CQ), 100 µL de plasma humano branco (sem presença dos analitos) foram adicionados de 10 µL da solução de trabalho respectiva a curva de calibração ou CQ, e seguiu-se com o protocolo de extração descrito abaixo.

### 3.6.4 Protocolo de extração

A extração das amostras foi realizada utilizando 100 µL de plasma, fortificados com 25 µL da solução de trabalho do padrão interno e 400 µL de acetonitrila gelada. As amostras foram submetidas a agitação em homogeneizador *BeadBlaster* 24 (D2400, Benchmark Scientific, Sayreville, NJ, EUA), sob as seguintes condições: 5 ciclos de 30s a uma velocidade de 5 m/s e intervalo de 20s. Em seguida, as amostras foram centrifugadas a 12.500 rpm por 5 min, e 300 µL do sobrenadante foram transferidos para uma microplaca de 96 poços adequada para amostrador automático do LC-MS/MS. Um microlitro do extrato foi injetado no sistema analítico.

### 3.6.5 Instrumentação

As análises foram realizadas em um sistema cromatográfico UHPLC Nexera acoplado a um espectrômetro de massas triplo quadupolar LCMS8045, ambos da Shimadzu (Kyoto, Japão).

A separação cromatográfica foi realizada com uma coluna *Raptor*<sup>™</sup> bifenil (100 × 2,1 mm, 2,7 µm; Restek, Bellefonte, PA, EUA), mantida a 40 °C, sob vazão de 0,4 mL/min. A fase móvel consistia de (A) água ultrapura e (B) metanol, ambas contendo 0,1% ácido fórmico (v/v) e 2 mmol/L de formiato de amônio, com eluição em modo isocrático (65:45, A:B) com tempo total de análise de 4 min. O espectrômetro de massas foi equipado com uma fonte de ionização por electrospray (ESI), operada em modo positivo. Os parâmetros da fonte de ionização foram: temperatura do bloco de aquecimento: 400 °C; vazão do gás de nebulização (N<sub>2</sub>): 3 L/min; vazão

do gás secante (N<sub>2</sub>): 10 L/min; vazão do gás de aquecimento (ar): 10 L/min, temperatura da interface: 300 °C; temperatura da linha de dessolvatação: 250 °C; tensão do capilar: 4 kV; pressão do gás de dissociação induzida por colisão (Ar): 230 kPa.

As análises foram realizadas no modo de monitoramento de reações múltiplas (MRM). Para cada composto, três transições MRM foram selecionados, uma para quantificação e duas qualificadoras para confirmação da identificação, conforme dados disponíveis na quadro 6. Os dados foram adquiridos com *software LabSolutions* (versão 5.114) e processados com o *software Insight* (versão 3.8) (Shimadzu, Kyoto, Japão).

**Quadro 6.** Monitoramento de reações múltiplas (MRM) otimizados para analisar clozapina, N-desmetil clozapina e clozapina-d4 (padrão interno) usando LC-MS/MS por modo de ionização por ESI+.

| Analito              | MRM (m/z)             | TR (min) | Q1 Pre Bias (V) | CE (V) | Q3 Pre Bias (V) |
|----------------------|-----------------------|----------|-----------------|--------|-----------------|
| Clozapina            | <u>327.0&gt;270.0</u> | 2,419    | 12              | 24     | 12              |
|                      | 327.0>227.0           |          | 22              | 31     | 22              |
|                      | 327.0>192.0           |          | 23              | 47     | 30              |
| N-desmetil clozapina | <u>313.0&gt;270.0</u> | 1,959    | 15              | 25     | 18              |
|                      | 313.0>227.0           |          | 23              | 30     | 24              |
|                      | 313.0>192.0           |          | 22              | 45     | 30              |
| Clozapina-D4         | <u>331.2&gt;272.0</u> | 2,365    | 12              | 23     | 18              |
|                      | 331.2>227.0           |          | 21              | 33     | 22              |
|                      | 331.2>192.0           |          | 16              | 47     | 19              |

A transição quantificadora de cada analito está sublinhada.

MRM: monitoramento de reações múltiplas; TR: tempo de retenção; CE: energia de colisão

### 3.7 Análise estatística

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo, foram feitas tabelas de frequência de variáveis categóricas, com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%), medidas descritivas (média, desvio padrão, mínimo, mediana e máximo) das variáveis quantitativas.

A comparação entre os grupos foi realizada com testes de qui-quadrado ou exato de Fisher para variáveis categóricas e teste de *Mann-Whitney* ou *Kruskal-Wallis* para variáveis numéricas. Para verificar se as variantes genéticas são fatores associados com as RAM e

concentração plasmática clozapina foram elaboradas regressões logísticas univariadas e múltiplas (com critério de seleção stepwise).

A avaliação do equilíbrio dos genótipos foi realizada pelo teste de equilíbrio de *Hardy-Weinberg* (Qui-quadrado). O nível de significância adotado para o estudo foi de 5%.

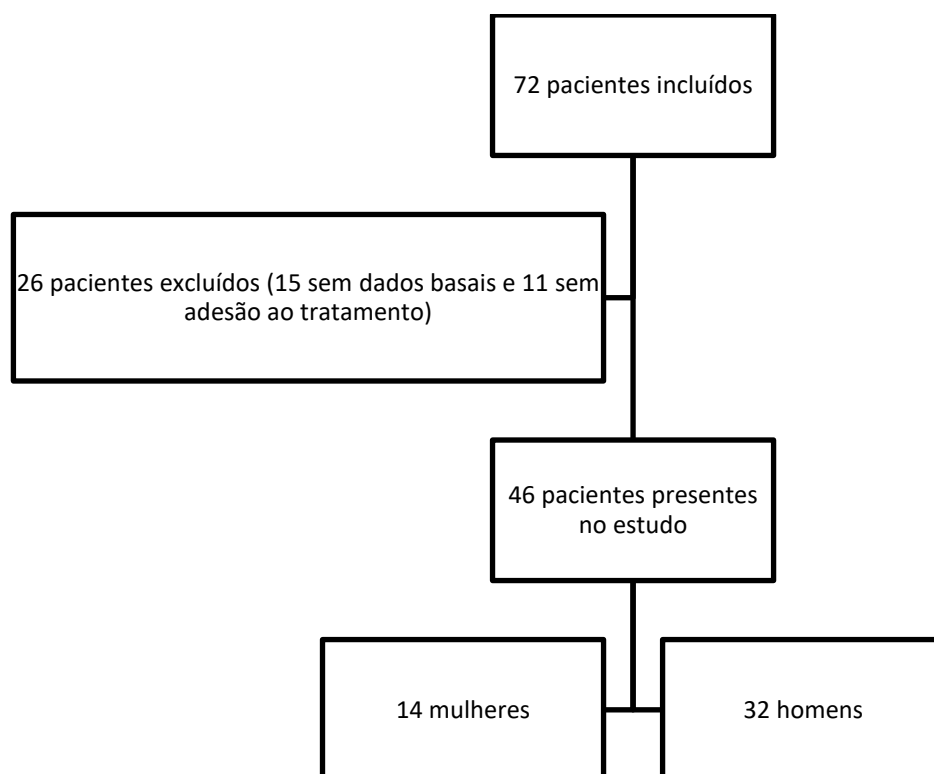
### **3.8 Plano de Gestão de Dados**

Os dados do projeto foram colocados no repositório de dados da UNICAMP/REDU (<https://doi.org/10.25824/redu/UTCR9D>). No momento os dados também estão armazenados em drive com acesso aos pesquisadores envolvidos e podendo ter acesso as pessoas que assim o solicitarem ([https://drive.google.com/drive/folders/1eHZgh8enp0f-UFkE6a4zKfQtC9yW2krG?usp=drive\\_link](https://drive.google.com/drive/folders/1eHZgh8enp0f-UFkE6a4zKfQtC9yW2krG?usp=drive_link)).

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Inclusão e caracterização dos pacientes

Embora a complexidade de se trabalhar com essa população, de setembro de 2019 a dezembro de 2022, um total de 72 pacientes foram incluídos no estudo. Foram excluídos 15 pacientes por falta de dados basais dos parâmetros clínicos avaliados antes da introdução da CLZ e 11 por não adesão ao tratamento, caracterizada pela concentração plasmática da CLZ e seu metabólito  $<50$  ng/mL (figura 4).



**Figura 4** - Pacientes inseridos e excluídos do estudo.

Os dados demográficos e clínicos dos pacientes estudados estão representados na Tabela 2.

**Tabela 2.** Dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes com transtorno mental tratados com clozapina (n = 46).

| Característica                           | Pacientes (n = 46) |
|------------------------------------------|--------------------|
| Idade (média $\pm$ desvio padrão – anos) | 32,5 $\pm$ 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>       |                    |
| Afastado (a)                             | 2 (4,4)            |
| Aposentado (a)                           | 14 (30,4)          |
| Desempregado (a)                         | 25 (54,4)          |
| Empregado (a)                            | 5 (10,9)           |
| <b>Hipótese Diagnóstica (n, %)</b>       |                    |
| Esquizofrenia                            | 41 (89,0)          |
| TAB (transtorno afetivo bipolar)         | 4 (9,0)            |
| TEA (transtorno do espectro autista)     | 1 (2,0)            |

n = número absoluto de pacientes

Na caracterização sociodemográfica, pode-se notar que os pacientes possuem idade média de 32,5 anos, sendo que a maioria são homens (69,6%), brancos (73,9%), solteiros (82,6%), desempregados (54,4%) e foram diagnosticados com esquizofrenia (89,0%).

Ainda em relação aos dados sociodemográficos gerais, 19 pacientes (41,3%) tinham histórico familiar em algum transtorno mental. Além disso, 11 pacientes (24,0%) em algum período do transtorno mental tentaram pelo menos um suicídio e 13 pacientes (28,0%) em algum momento fizeram uso de substâncias psicoativas (USPA) (maconha, cocaína, crack entre outras), porém, durante entrevista após assinatura do TCLE pela equipe clínica eles declararam que não estavam em uso.

#### **4.2 Parâmetros clínicos e laboratoriais relacionados as RAMs e a CLZ**

Os parâmetros clínicos e laboratoriais foram coletados a partir dos prontuários médicos dos pacientes. A primeira coleta refere-se a coleta antes da introdução da CLZ correspondendo ao dado basal, já as subsequentes são dados coletados a cada 6/8 meses da introdução da CLZ (exceto para os dados hematológicos).

A tabela 3 apresenta os dados gerais referentes aos parâmetros laboratoriais avaliados dos 46 pacientes do estudo.

**Tabela 3.** Parâmetro clínicos e laboratoriais dos pacientes em geral em uso de clozapina ao longo do tempo. Dados se referem ao primeiro exame basal antes do uso e posteriormente a cada 6/8 meses.

| Parâmetros clínicos                 | Basal                  | 1º Coleta              | 2º Coleta              | 3º Coleta              | 4º Coleta               | Valor p |
|-------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|---------|
| <b>Metabolismo dos Carboidratos</b> |                        |                        |                        |                        |                         |         |
| Glicemia Jejum (mg/dL)              | 90,9 ± 14,7<br>(n=46)  | 93,8 ± 14,7<br>(n=46)  | 95,2 ± 18,2<br>(n=44)  | 93,2 ± 22,9<br>(n=37)  | 89,6 ± 11,7<br>(n=27)   | 0,7554  |
| Insulina (uUI/mL)                   | 15,7 ± 8,2<br>(n=8)    | 21,9 ± 28,2<br>(n=14)  | 18,3 ± 14,4<br>(n=11)  | 17,3 ± 16,5<br>(n=10)  | 58,8 ± 155,0<br>(n=10)  | 0,4041  |
| <b>Metabolismo Lipídico</b>         |                        |                        |                        |                        |                         |         |
| Colesterol total (mg/dL)            | 146,1 ± 42,2<br>(n=46) | 166,6 ± 30,4<br>(n=46) | 177,8 ± 48,5<br>(n=44) | 168,1 ± 37,7<br>(n=37) | 171,3 ± 43,3<br>(n=28)  | <0,0001 |
| HDL (mg/dL)                         | 46,3 ± 10,3<br>(n=46)  | 42,1 ± 12,6<br>(n=46)  | 39,9 ± 12,2<br>(n=44)  | 44,1 ± 16,7<br>(n=37)  | 42,5 ± 13,7<br>(28)     | <0,0001 |
| LDL (mg/dL)                         | 81,7 ± 28,8<br>(n=46)  | 99,6 ± 26,9<br>(n=46)  | 100,6 ± 33,1<br>(n=44) | 95,8 ± 29,6<br>(n=37)  | 99,1 ± 36,7<br>(n=28)   | <0,0001 |
| VLDL (mg/dL)                        | 29,9 ± 22,0<br>(n=46)  | 24,7 ± 12,9<br>(n=46)  | 27,2 ± 17,3<br>(n=44)  | 32,0 ± 18,0<br>(n=37)  | 26,7 ± 15,8<br>(n=28)   | 0,1725  |
| Triglicerídeos (mg/dL)              | 123,2 ± 74,5<br>(n=46) | 130 ± 78,9<br>(n=46)   | 188,7 ± 239,7<br>(44)  | 163,9 ± 94,3<br>(n=37) | 157,1 ± 123,4<br>(n=28) | 0,1924  |
| <b>Outros exames</b>                |                        |                        |                        |                        |                         |         |
| VHS (mm/H)                          | 10,8 ± 18,3<br>(n=9)   | 8,7 ± 5,0<br>(n=10)    | 20,1 ± 14,4<br>(n=9)   | 25,5 ± 25,9<br>(n=6)   | 13,9 ± 10,2<br>(n=10)   | 0,0004  |
| Proteína C reativa (mg/L)           | 2,8 ± 2,8<br>(n=10)    | 5,0 ± 9,3<br>(n=15)    | 12,6 ± 19,8<br>(n=13)  | 15,8 ± 36,3<br>(n=14)  | 3,2 ± 2,5<br>(n=10)     | 0,5122  |

VHS – Velocidade de Hemossedimentação; HDL – lipoproteína de alta densidade; LDL – lipoproteína de baixa densidade; VLDL – lipoproteína de muito baixa densidade; coleta basal - coleta antes da introdução da CLZ; 1º coleta – 6 a 8 meses após início do uso de CLZ; 2º coleta – 14 a 16 meses após o início do uso de CLZ; 3º coleta – 20 a 22 meses após o início do uso da CLZ. O método estatístico realizado foi das Equações de Estimação Generalizadas-EEG.

Observamos na tabela 3, em relação ao perfil lipídico, que a concentração do colesterol total na primeira coleta estava em média 146,1 mg/dL, dentro dos padrões de referência e após

a introdução da CLZ notamos um aumento linear significativo a cada 6 meses, porém sem ultrapassar o valor de referência, este perfil foi o mesmo para a LDL. Para o HDL houve alterações significativas, mas apesar da diminuição os valores permaneceram dentro do valor de referência (adulto desejável >40 mg/dL). A concentração de TG a partir da segunda coleta estava acima dos valores de referência, demonstrando um maior aporte de ácidos graxos ao organismo, este podendo ser depositado em adipócitos levando a um aumento de peso corporal, mesmo não tendo dado significativo o aumento clinicamente mudou o perfil dos pacientes.

Verificamos que não houve alterações significativas pelo tempo na glicemia e insulina, relacionadas ao metabolismo de carboidratos, porém a média da concentração de insulina após a introdução da CLZ se elevou e ficou fora dos valores de referência.

Para os marcadores inflamatórios estudados VHS e proteína C reativa, observamos uma grande variação na população, expresso pelo desvio padrão muito alto. Mesmo assim foi observado um aumento significativo nos valores de VHS para os pacientes ao decorrer do tempo.

### 4.3 Avaliação do ganho de peso em pacientes tratados com clozapina

Na tabela 4, vemos a média de ganho de peso, circunferência abdominal (CA) e índice de massa corpórea (IMC) ( $\text{Kg/m}^2$ ) dos pacientes separadamente entre homens, mulheres e total. Houve um ganho de peso significativo de aproximadamente 15,7% no quadro geral, 18,7% para os homens e 10,8% para mulheres (figura 5). Observamos também um aumento significativo, ao longo do tempo, do IMC e da CA.

**Tabela 4.** Avaliação do peso, índice de massa corporal (IMC) e Circunferência abdominal (CA) dos pacientes em uso de clozapina. Dados se referem ao primeiro exame basal antes do uso e posteriormente a cada 6/8 meses (n = 46).

| Parâmetros              | Tabela peso geral     |                       |                        |                         |                        | Valor p |
|-------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|---------|
|                         | Basal                 | 1º Coleta             | 2º Coleta              | 3º Coleta               | 4º Coleta              |         |
| Altura (m)              | 1,7 ± 0,1<br>(n=46)   |                       |                        |                         |                        |         |
| Peso (Kg)               | 74,9 ± 16,7<br>(n=46) | 77,7 ± 18,6<br>(n=46) | 86,0 ± 22,5<br>(n=46)  | 87,4 ± 23,2<br>(n=44)   | 86,6 ± 23,6<br>(n=40)  | <0,0001 |
| CA (cm)                 | -                     | 99,5 ± 17,0<br>(n=33) | 103,8 ± 15,2<br>(n=41) | 103,31 ± 17,1<br>(n=42) | 104,7 ± 16,7<br>(n=36) | 0,0027  |
| IMC ( $\text{Kg/m}^2$ ) | 25,5 ± 5,7<br>(n=46)  | 26,4 ± 6,1<br>(n=45)  | 29,4 ± 7,1<br>(n=46)   | 29,42±7,11<br>(n=44)    | 29,11±7,23<br>(n=40)   | <0,0001 |

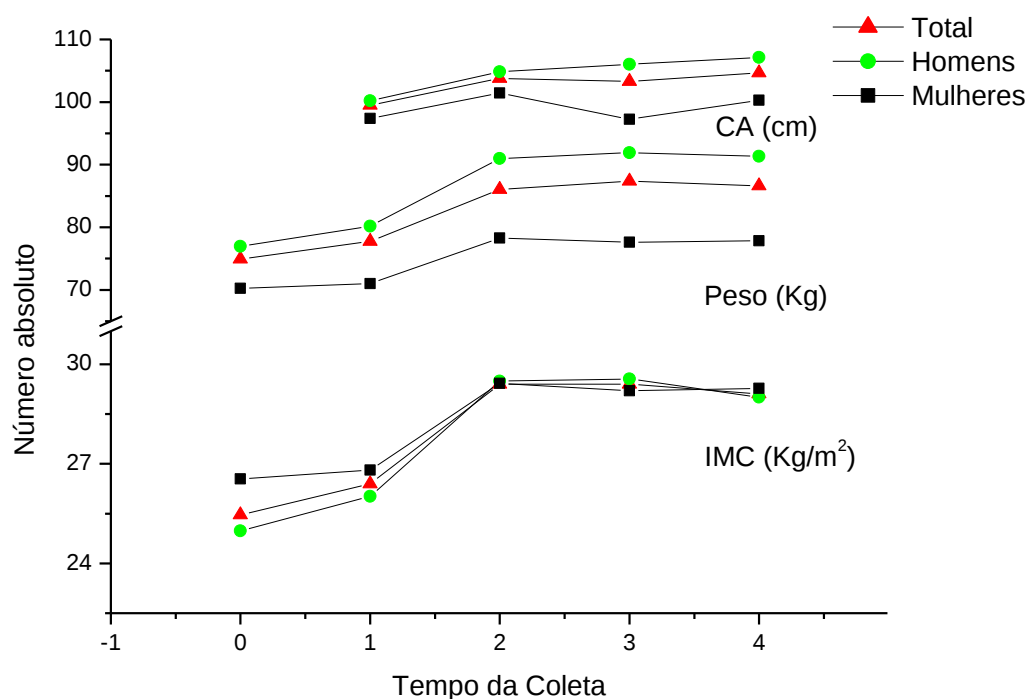
  

| Parâmetros              | Tabela peso homens    |                        |                        |                        |                        | Valor p |
|-------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|---------|
|                         | Basal                 | 1º Coleta              | 2º Coleta              | 3º Coleta              | 4º Coleta              |         |
| Altura (m)              | 1,8 ± 0,1<br>(n=32)   |                        |                        |                        |                        |         |
| Peso (Kg)               | 77,0 ± 15,1<br>(n=32) | 80,2 ± 17,0<br>(n=31)  | 91,0 ± 25,6<br>(n=32)  | 91,9 ± 22,9<br>(n=30)  | 91,4 ± 23,4<br>(n=26)  | <0,0001 |
| CA (cm)                 | -                     | 100,2 ± 15,6<br>(n=25) | 104,9 ± 13,6<br>(n=28) | 106,0 ± 16,0<br>(n=29) | 107,1 ± 16,1<br>(n=23) | 0,0030  |
| IMC ( $\text{Kg/m}^2$ ) | 25,0 ± 4,5<br>(n=32)  | 26,0 ± 5,0<br>(n=31)   | 29,49±7,81<br>(n=32)   | 29,6 ± 6,8<br>(n=30)   | 29,0 ± 6,8<br>(n=26)   | <0,0001 |

| Parâmetros              | Tabela peso mulheres  |                       |                        |                       |                        | Valor p |
|-------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|---------|
|                         | Basal                 | 1º Coleta             | 2º Coleta              | 3º Coleta             | 4º Coleta              |         |
| Altura (m)              | 1,6 ± 0,1<br>(n=14)   |                       |                        |                       |                        |         |
| Peso (Kg)               | 70,2 ± 19,3<br>(n=14) | 71,0 ± 20,8<br>(n=14) | 78,3 ± 23,7<br>(n=14)  | 77,6 ± 21,2<br>(n=14) | 77,8 ± 22,1<br>(n=14)  | <0,0001 |
| C.A (cm)                | -                     | 97,4 ± 26,8<br>(n=8)  | 101,5 ± 18,6<br>(n=13) | 97,2 ± 18,5<br>(n=13) | 100,3 ± 17,5<br>(n=13) | 0,010   |
| IMC ( $\text{Kg/m}^2$ ) | 26,6 ± 7,9<br>(n=14)  | 26,8 ± 8,2<br>(n=14)  | 29,4 ± 8,9<br>(n=14)   | 29,2 ± 8,0<br>(n=14)  | 29,3 ± 8,3<br>(n=14)   | <0,0001 |

(C.A = circunferência abdominal, IMC = índice de massa corporal). O método estatístico realizado foi das Equações de Estimação Generalizadas-EEG



**Figura 5** - Valores de peso, índice de massa corporal (IMC) e circunferência abdominal (CA) ao longo do tempo.

Em relação ao IMC (Kg/m²), quando vemos a média do quadro geral e a média entre homens e mulheres observamos que os pacientes estão principalmente classificados com pré obesos (IMC 25,0 – 29,9 Kg/m²). Vale lembrar que a CLZ é geralmente prescrita após a tentativa de outros antipsicóticos que também podem induzir ao ganho de peso como a olanzapina.

#### **4.4 Avaliação da gravidade das RAMs**

As tabelas 5 e 6 mostram as RAMs 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%); 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).

Em relação à gravidade, poucos pacientes apresentaram alguma reação maior que grau 3 nos parâmetros avaliados segundo os critérios da CTCAE, dentre eles temos hipertrigliceridemia com dois pacientes grau 3 e um grau 4; e 17 pacientes para ganho de peso grau 3.

**Tabela 5.** Classificação da gravidade dos parâmetros estudados pelo CTCAE – Versão 5.

| <b>Termo CTCAE</b>                        | <b>Grau 1 (n, %)</b> | <b>Grau 2 (n, %)</b> | <b>Grau 3 (n, %)</b> | <b>Grau 4 (n, %)</b> | <b>Grau 5 (n, %)</b> |
|-------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| <b>Desordens Metabólicas</b>              |                      |                      |                      |                      |                      |
| <b><i>Metabolismo de lipídeos</i></b>     |                      |                      |                      |                      |                      |
| Hipercolesterolemia (n=46)                | 25 (54,4)            | 1 (2,2)              | -                    | -                    | -                    |
| Hipertrigliceridemia (n=46)               | 11 (23,9)            | 7 (15,2)             | 2 (4,4)              | 1 (2,2)              | -                    |
| <b><i>Metabolismo de carboidratos</i></b> |                      |                      |                      |                      |                      |
| Hiperglicemia (n=45)                      | 5 (11,1)             | -                    | -                    | -                    | -                    |
| <b>Outros</b>                             |                      |                      |                      |                      |                      |
| Ganho de Peso (n=46)                      | 8 (17,4)             | 9 (19,6)             | 17 (37,0)            | -                    | -                    |

**Tabela 6.** Valores dos parâmetros estudados que não estão contemplados no CTCAE versão 5.

| <b>Parâmetro</b>                                                         | <b>Teve Evento</b> |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <b>Metabolismo Lipídico</b>                                              | (n, %)             |
| Diminuição/alteração da Lipoproteína de alta densidade (HDL) (n=46)      | 31 (67,4)          |
| Aumento/alteração da Lipoproteína de baixa densidade (LDL) (n=46)        | 9 (19,6)           |
| Aumento/alteração da Lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) (n=46) | 14 (30,4)          |
| <b>Metabolismo dos carboidratos</b>                                      |                    |
| Aumento/alteração da Insulina (n=24)                                     | 7 (29,2)           |
| <b>Outros</b>                                                            |                    |
| Aumento/alteração do VHS (n=25)                                          | 11 (44,0)          |
| Aumento/alteração da Proteína C Reativa (n=27)                           | 12 (44,4)          |
| Índice de Massa Corporal (IMC) (n=46) (mudança de classificação)         | 24 (52,2)          |
| Aumento/alteração da Circunferência Abdominal (n=44)                     | 7 (15,9)           |

VHS: Velocidade de Hemossedimentação

#### 4.5 Associação dos resultados demográficos e clínicos com as RAMs

As RAMs mais importantes em relação a frequência (>40%) foram as relacionadas ao metabolismo dos lipídeos (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e diminuição da HDL). Outras RAMs que também tiveram uma frequência maior que 40% (RAMs relacionadas aos processos inflamatórios (aumento de VHS (44,0%) e PCR (44,4%)); e as RAMs relacionadas ao ganho de peso (74,0%) e IMC (52,2%)).

As tabelas 7 a 13 demonstram as características demográficas e clínicas dos pacientes separados em quem apresentou ou não a RAMs (com frequências maiores de 40%).

**Tabela 7.** Dados demográficos e clínicos dos pacientes com transtorno mental tratados com clozapina comparação entre quem teve ou não hipercolesterolemia.

|                                          | Sem<br>hipercolesterolemia<br>(n = 20) | Com<br>hipercolesterolemia<br>(n = 26) | Valor p                  |
|------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------|
| Idade média (anos)                       | 33,4                                   | 31,8                                   | 0,485 <sup>1</sup>       |
| Cor de pele (n, %)                       |                                        |                                        |                          |
| Branca                                   | 14 (41,2)                              | 20 (58,8)                              | 0,596 <sup>3</sup>       |
| Outros (Preta, Parda, Amarela, Indígena) | 6 (50,0)                               | 6 (50,0)                               |                          |
| Sexo                                     |                                        |                                        |                          |
| Feminino                                 | 9 (64,3)                               | 5 (35,7)                               | 0,060 <sup>3</sup>       |
| Masculino                                | 11 (34,4)                              | 21 (65,6)                              |                          |
| Hipótese diagnóstica (n, %)              |                                        |                                        |                          |
| Esquizofrenia                            | 16 (39,0)                              | 25 (61,0)                              | 0,151 <sup>2</sup>       |
| Outros                                   | 4 (80,0)                               | 1 (20,0)                               |                          |
| Dose Clozapina mg/dia                    | 460                                    | 488                                    | 0,583 <sup>1</sup>       |
| Ganho de peso                            | 8,81                                   | 19,5                                   | <b>0,038<sup>1</sup></b> |
| Aumento IMC                              | 2,89                                   | 6,33                                   | <b>0,044<sup>1</sup></b> |
| Aumento CA                               | 8,12                                   | 6,71                                   | 0,859 <sup>1</sup>       |

n = número absoluto de pacientes; outros (transtorno do espectro autista – TEA e transtorno afetivo bipolar – TAB); IMC = Índice de massa corpórea; C. A = Circunferência abdominal. <sup>1</sup> Teste de *Mann-Whitney*; <sup>2</sup> Teste Exato de *Fisher*; <sup>3</sup> qui-quadrado

Observamos na tabela 7 que os indivíduos que tinham hipercolesterolemia tiveram um maior aumento de peso e de IMC.

**Tabela 8.** Dados demográficos e clínicos dos pacientes com transtorno mental tratados com clozapina comparação entre quem teve ou não hipertrigliceridemia.

|                                          | Sem hipertrigliceridemia<br>(n = 25) | Com hipertrigliceridemia<br>(n = 21) | Valor p            |
|------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|
| Idade média (anos)                       | 32,2                                 | 32,8                                 | 0,945 <sup>1</sup> |
| Cor de pele (n, %)                       |                                      |                                      |                    |
| Branca                                   | 16 (47,1)                            | 18 (52,9)                            | 0,095 <sup>3</sup> |
| Outros (Preta, Parda, Amarela, Indígena) | 9 (75,0)                             | 3 (25,0)                             |                    |
| Sexo                                     |                                      |                                      |                    |
| Feminino                                 | 11 (78,6)                            | 3 (21,4)                             | 0,029 <sup>3</sup> |
| Masculino                                | 14 (43,8)                            | 18 (56,3)                            |                    |
| Hipótese diagnóstica (n, %)              |                                      |                                      |                    |
| Esquizofrenia                            | 21 (51,2)                            | 20 (48,8)                            | 0,357 <sup>2</sup> |
| Outros                                   | 4 (80,0)                             | 1 (20,0)                             |                    |
| Dose Clozapina mg/dia                    | 456                                  | 500                                  | 0,432 <sup>1</sup> |
| Ganho de peso                            | 10,1                                 | 20,3                                 | 0,041 <sup>1</sup> |
| Aumento IMC                              | 3,35                                 | 6,57                                 | 0,081 <sup>1</sup> |
| Aumento CA                               | 8,26                                 | 5,74                                 | 0,484 <sup>1</sup> |

n = número absoluto de pacientes; outros (transtorno do espectro autista – TEA e transtorno afetivo bipolar – TAB); IMC = Índice de massa corpórea; C. A = Circunferência abdominal. <sup>1</sup>Teste de *Mann-Whitney*; <sup>2</sup>Teste Exato de *Fisher*; <sup>3</sup>qui-quadrado

O sexo masculino tem uma maior prevalência de hipertrigliceridemia quando comparado com o sexo feminino. Outro ponto importante relativo à hipertrigliceridemia é em relação ao ganho de peso, vemos que hipertrigliceridemia tem maior ganho de peso.

**Tabela 9.** Dados demográficos e clínicos dos pacientes com transtorno mental tratados com clozapina comparação entre quem teve ou não diminuição de HDL.

|                                          | Sem diminuição de<br>HDL (n = 15) | Com diminuição de HDL<br>(n = 31) | Valor p                  |
|------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| Idade média (anos)                       | 32,8                              | 32,4                              | 0,833 <sup>1</sup>       |
| Cor de pele (n, %)                       |                                   |                                   |                          |
| Branco                                   | 9 (26,5)                          | 25 (73,5)                         | 0,165 <sup>2</sup>       |
| Outros (Preta, Parda, Amarela, Indígena) | 6 (50)                            | 6 (50)                            |                          |
| Sexo                                     |                                   |                                   |                          |
| Feminino                                 | 9 (64,3)                          | 5 (35,7)                          | <b>0,005<sup>2</sup></b> |
| Masculino                                | 6 (18,8)                          | 26 (81,3)                         |                          |
| Hipótese diagnóstica (n, %)              |                                   |                                   |                          |
| Esquizofrenia                            | 12 (29,3)                         | 29 (70,7)                         | 0,311 <sup>2</sup>       |
| Outros                                   | 3 (60,0)                          | 2 (40,0)                          |                          |
| Dose Clozapina mg/dia                    | 463                               | 482                               | 0,627 <sup>1</sup>       |
| Ganho de peso                            | 10,5                              | 16,9                              | 0,219 <sup>1</sup>       |
| Aumento IMC                              | 3,62                              | 5,42                              | 0,390 <sup>1</sup>       |
| Aumento C. A                             | 11,3                              | 5,68                              | 1,000 <sup>1</sup>       |

n = número absoluto de pacientes; outros (transtorno do espectro autista – TEA e transtorno afetivo bipolar – TAB);

IMC = Índice de massa corpórea; C. A = Circunferência abdominal. <sup>1</sup>Teste de *Mann-Whitney*; <sup>2</sup>Teste Exato de *Fisher*.

O sexo masculino tem uma maior prevalência de diminuição de HDL quando comparado com o sexo feminino.

**Tabela 10.** Dados demográficos e clínicos dos pacientes com transtorno mental tratados com clozapina comparação entre quem teve ou não aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS).

|                                          | Sem aumento de VHS<br>(n = 14) | Com aumento de VHS<br>(n = 11) | Valor p                  |
|------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Idade média (anos)                       | 31,1                           | 29,2                           | 0,721 <sup>1</sup>       |
| Cor de pele (n, %)                       |                                |                                |                          |
| Branco                                   | 11 (55,0)                      | 9 (45,0)                       | 1,000 <sup>2</sup>       |
| Outros (Preta, Parda, Amarela, Indígena) | 3 (60,0)                       | 2 (40,0)                       |                          |
| Sexo                                     |                                |                                |                          |
| Feminino                                 | 4 (50,0)                       | 4 (50,0)                       | 1,000 <sup>2</sup>       |
| Masculino                                | 10 (58,8)                      | 7 (41,2)                       |                          |
| Hipótese diagnóstica (n, %)              |                                |                                |                          |
| Esquizofrenia                            | 12 (57,1)                      | 9 (42,9)                       | 1,000 <sup>2</sup>       |
| Outros                                   | 2 (50,0)                       | 2 (50,0)                       |                          |
| Dose Clozapina mg/dia                    | 496                            | 532                            | 0,616 <sup>1</sup>       |
| Ganho de peso                            | 10,7                           | 25,1                           | <b>0,046<sup>1</sup></b> |
| Aumento IMC                              | 3,61                           | 7,96                           | <b>0,044<sup>1</sup></b> |
| Aumento C. A                             | 10,1                           | 10,7                           | 0,318 <sup>1</sup>       |

n = número absoluto de pacientes; outros (transtorno do espectro autista – TEA e transtorno afetivo bipolar – TAB); IMC = Índice de massa corpórea; C. A = Circunferência abdominal. <sup>1</sup> Teste de *Mann-Whitney*; <sup>2</sup> *Chi-square*; <sup>3</sup> Teste Exato de *Fisher*

Observamos na tabela 10 que os indivíduos que tiveram um maior aumento de peso e de IMC tinham um aumento do VHS.

**Tabela 11.** Dados demográficos e clínicos dos pacientes com transtorno mental tratados com clozapina comparação entre quem teve ou não aumento de Proteína C Reativa.

|                                          | Sem aumento de<br>Proteína C Reativa<br>(n = 15) | Com aumento de<br>Proteína C Reativa<br>(n = 12) | Valor-p            |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------|
| Idade média (anos)                       | 31,9                                             | 28,4                                             | 0,448 <sup>1</sup> |
| Cor de pele (n, %)                       |                                                  |                                                  |                    |
| Branco                                   | 12 (57,1)                                        | 9 (42,9)                                         | 1,000 <sup>2</sup> |
| Outros (Preta, Parda, Amarela, Indígena) | 3 (50,0)                                         | 3 (50,0)                                         |                    |
| Sexo                                     |                                                  |                                                  |                    |
| Feminino                                 | 5 (55,6)                                         | 4 (44,4)                                         | 1,000 <sup>2</sup> |
| Masculino                                | 10 (55,6)                                        | 8 (44,4)                                         |                    |
| Hipótese diagnóstica (n, %)              |                                                  |                                                  |                    |
| Esquizofrenia                            | 12 (52,2)                                        | 11 (47,8)                                        | 0,650 <sup>2</sup> |
| Outros                                   | 3 (75,0)                                         | 1 (25,0)                                         |                    |
| Dose Clozapina mg/dia                    | 430                                              | 583                                              | 0,015 <sup>1</sup> |
| Ganho de peso                            | 11,3                                             | 23,2                                             | 0,124 <sup>1</sup> |
| Aumento IMC                              | 3,79                                             | 7,32                                             | 0,103 <sup>1</sup> |
| Aumento C. A                             | 9,93                                             | 21,1                                             | 0,084 <sup>1</sup> |

n = número absoluto de pacientes; outros (transtorno do espectro autista – TEA e transtorno afetivo bipolar – TAB); IMC = Índice de massa corpórea; C. A = Circunferência abdominal. <sup>1</sup>Teste de *Mann-Whitney*; <sup>2</sup>Teste Exato de *Fisher*

O aumento da PCR está relacionado a dose da clozapina (tabela 11).

**Tabela 12.** Dados demográficos e clínicos dos pacientes com transtorno mental tratados com clozapina comparação entre quem teve ou não aumento de peso.

|                                             | Sem mudança do<br>ganho de peso<br>(n = 12) | Com mudança do ganho<br>de peso<br>(n = 34) | Valor-p            |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------|
| Idade média (anos)                          | 34,5                                        | 31,8                                        | 0,276 <sup>1</sup> |
| Cor de pele (n, %)                          |                                             |                                             |                    |
| Branco                                      | 8 (23,5)                                    | 26 (76,5)                                   | 0,703 <sup>2</sup> |
| Outros (Preta, Parda, Amarela,<br>Indígena) | 4 (33,3)                                    | 8 (66,7)                                    |                    |
| Sexo                                        |                                             |                                             |                    |
| Feminino                                    | 4 (28,6)                                    | 10 (71,4)                                   | 1,000 <sup>2</sup> |
| Masculino                                   | 8 (25,0)                                    | 24 (75,0)                                   |                    |
| Hipótese diagnóstica (n, %)                 |                                             |                                             |                    |
| Esquizofrenia                               | 10 (24,4)                                   | 31 (75,6)                                   | 0,594 <sup>2</sup> |
| Outros                                      | 2 (40,0)                                    | 3 (60,0)                                    |                    |
| Dose Clozapina mg/dia                       | 458                                         | 482                                         | 0,714 <sup>1</sup> |

n = número absoluto de pacientes; outros (transtorno do espectro autista – TEA e transtorno afetivo bipolar – TAB); IMC = Índice de massa corpórea; C. A = Circunferência abdominal. <sup>1</sup>Teste de *Mann-Whitney*; <sup>2</sup>Teste Exato de *Fisher*

Não existiu diferença dos dados demográficos e clínico em relação a quem teve ou não ganho de peso (Tabela 12)

**Tabela 13.** Dados demográficos e clínicos dos pacientes com transtorno mental tratados com clozapina comparação entre quem teve ou não mudou de classificação de IMC.

|                                          | Sem mudança do IMC<br>(n = 22) | Com mudança do IMC<br>(n = 24) | Valor-p            |
|------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| Idade média (anos)                       | 34,5                           | 31,8                           | 0,276 <sup>1</sup> |
| Cor de pele (n, %)                       |                                |                                |                    |
| Branco                                   | 15 (44,1)                      | 19 (55,9)                      | 0,397 <sup>3</sup> |
| Outros (Preta, Parda, Amarela, Indígena) | 7 (58,3)                       | 5 (41,7)                       |                    |
| Sexo                                     |                                |                                |                    |
| Feminino                                 | 7 (50,0)                       | 7 (50,0)                       | 0,845 <sup>3</sup> |
| Masculino                                | 15 (46,9)                      | 17 (53,1)                      |                    |
| Hipótese diagnóstica (n, %)              |                                |                                |                    |
| Esquizofrenia                            | 20 (48,8)                      | 21 (451,2)                     | 1,000 <sup>2</sup> |
| Outros                                   | 2 (40,0)                       | 3 (60,0)                       |                    |
| Dose Clozapina mg/dia                    | 458                            | 482                            | 0,714 <sup>1</sup> |

n = número absoluto de pacientes; outros (transtorno do espectro autista – TEA e transtorno afetivo bipolar – TAB); IMC = Índice de massa corpórea; C. A = Circunferência abdominal. <sup>1</sup> Teste de *Mann-Whitney*; <sup>2</sup> *Chi-square*; <sup>3</sup> Teste Exato de *Fisher*

Não existiu diferença dos dados demográficos e clínico em relação a quem mudou ou não a classificação do IMC (Tabela 13).

A tabela 14, resume os achados da tabela 7 a 13 que tiveram alguma diferença estatística quando comparamos as RAMs e os dados demográficos e clínicos com seus respectivos valores de *p*.

**Tabela 14.** Dados significativos (p valor) quando comparado RAMs e dados demográficos e clínicos.

| Parâmetros clínicos | Hipercolesterolemia | Hipertrigliceridemia | Diminuição HDL     | Aumento VHS        | Aumento PCR |
|---------------------|---------------------|----------------------|--------------------|--------------------|-------------|
| Aumento Homens      | -                   | 0,029 <sup>3</sup>   | 0,005 <sup>2</sup> | -                  | -           |
| Ganho de peso       | 0,038 <sup>1</sup>  | 0,04 <sup>1</sup>    | -                  | 0,046 <sup>1</sup> | -           |
| Aumento IMC         | 0,044 <sup>1</sup>  | -                    | -                  | 0,044 <sup>1</sup> | -           |

HDL – Lipoproteína de Alta Densidade; VHS – Velocidade de Hemossedimentação; PCR – Proteína C Reativa. <sup>1</sup> Teste de *Mann-Whitney*; <sup>2</sup> Teste Exato de *Fisher*; <sup>3</sup>qui-quadrado

## 4.6 Variantes genéticas

### 4.6.1 Variantes genéticas nos genes da família Citocromo P450 (*CYP1A2* e *CYP3A4*)

A tabela 15 descreve os *SNPs* nos genes metabolizadores *CYP1A2* (rs762551, 2470890 e 2069514) e *CYP3A4* (rs2740574) estudados, demonstrando seu alelo ancestral, genótipo do estudo, equilíbrio de *Hardy-Weinberg* e frequências alélicas do estudo em comparação com a frequência nacional e global.

**Tabela 15.** Descrição dos *SNPs* nos genes metabolizadores *CYP3A4*, *CYP1A2* alelo ancestral, genótipo do estudo, equilíbrio de Hardy-Weinberg e frequências alélicas do estudo em comparação com a frequência nacional e global.

|                                              |                 |                                                   |              | Frequência Alélica do Ancestral |                     |                       |
|----------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------|--------------|---------------------------------|---------------------|-----------------------|
| <i>SNPs/rs</i> (classificação <sup>b</sup> ) | Alelo Ancestral | Genótipo Estudo (n, %)                            | <i>p-HWE</i> | Estudo                          | Abraom <sup>a</sup> | PharmGKB <sup>b</sup> |
| <b>GENE <i>CYP3A4</i></b>                    |                 |                                                   |              | Frequência Alélica do Ancestral |                     |                       |
| <b>rs2740574</b><br>(5 Flanking)             | T               | CC = 3 (6,5)<br>CT = 12 (26,1)<br>TT = 31 (67,4)  | 0,2457       | 0,80                            | 0,84                | 0,79                  |
| <b>GENE <i>CYP1A2</i></b>                    |                 |                                                   |              | Frequência Alélica do Ancestral |                     |                       |
| <b>rs762551</b><br>(ínton)                   | C               | CC = 6 (13,0)<br>CA = 40 (87,0)<br>AA = 0         | 0,0000       | 0,56                            | 0,33                | 0,33                  |
| <b>rs2470890</b> (sinônimo)                  | T               | CC = 18 (39,1)<br>CT = 20 (43,5)<br>TT = 8 (17,4) | 0,5538       | 0,39                            | 0,44                | 0,43                  |
| <b>rs2069514</b><br>(sem classificação)      | G               | GG = 49 (67,4)<br>GA = 13 (28,3)<br>AA = 2 (4,3)  | 0,6743       | 0,81                            | 0,86                | 0,87                  |

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, com exceção para o rs762551 da *CYP1A2*.

#### 4.6.2 Variantes Genéticas nos genes *LEP*, *LEPR* e *MC4R*

A tabela 16 descreve os *SNPs* nos genes *LEP* (rs7799039), *LEPR* (rs1137101) e *MC4R* (rs17782313; rs489693) estudados demonstrando seu alelo ancestral, genótipo do estudo, equilíbrio de *Hardy-Weinberg* e frequências alélicas do estudo em comparação com a frequência nacional e global.

**Tabela 16.** Descrição dos *SNPs* nos genes *LEP* (rs7799039), *LEPR* (rs1137101) e *MC4R* (rs17782313; rs489693) demonstrando o alelo ancestral, genótipo do estudo, equilíbrio de *Hardy-Weinberg* e frequências alélicas do estudo em comparação com a frequência nacional e global.

| Gene <i>LEP</i>                              |                 |                                                   |              | Frequência Alélica do Ancestral |                     |                       |
|----------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------|--------------|---------------------------------|---------------------|-----------------------|
| <i>SNPs/rs</i> (classificação <sup>b</sup> ) | Alelo Ancestral | Genótipo Estudo (n, %)                            | <i>p-HWE</i> | Estudo                          | Abraom <sup>a</sup> | PharmGKB <sup>b</sup> |
| rs7799039<br>(5 Flanking)                    | G               | GG = 15 (32,6)<br>AG = 24 (52,2)<br>AA = 7 (15,2) | 0,6061       | 0,59                            | 0,63                | 0,63                  |
| Gene <i>LEPR</i>                             |                 |                                                   |              | Frequência Alélica do Ancestral |                     |                       |
| rs1137101<br>(Missense)                      | A               | AA = 15 (32,6)<br>AG = 9 (19,6)<br>GG = 22 (47,8) | 0,8551       | 0,42                            | 0,54                | 0,50                  |
| Gene <i>MC4R</i>                             |                 |                                                   |              | Frequência Alélica do Ancestral |                     |                       |
| rs17782313<br>(sem classificação)            | T               | TT = 21 (45,6)<br>TC = 23 (50,0)<br>CC = 2 (4,4)  | 0,1330       | 0,71                            | 0,81                | 0,76                  |
| rs489693<br>(sem classificação)              | C               | CC = 23 (50,0)<br>CA = 15 (32,6)<br>AA = 8 (17,4) | 0,0668       | 0,66                            | 0,71                | 0,66                  |

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.

#### 4.6.3 Variantes genéticas no gene *ABCB1*

A tabela 17 descreve os *SNPs* do gene transportador *ABCB1* (rs1045642, rs1128503 e rs2032582) estudados demonstrando seu alelo ancestral, genótipo do estudo, equilíbrio de *Hardy-Weinberg* e frequências alélicas do estudo em comparação com a frequência nacional e global.

**Tabela 17.** Descrição dos SNPs nos genes gene transportador *ABCB1* (rs1045642, rs1128503 e rs2032582) demonstrando seu alelo ancestral, genótipo do estudo, equilíbrio de *Hardy-Weinberg* e frequências alélicas do estudo em comparação com a frequência nacional e global.

| Gene <i>ABCB1</i>                     |                 |                                                                                            |        | Frequência Alélica do Ancestral |                     |                       |
|---------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------|---------------------|-----------------------|
| SNPs/rs (classificação <sup>b</sup> ) | Alelo Ancestral | Genótipo Estudo (n, %)                                                                     | p-HWE  | Estudo                          | Abraom <sup>a</sup> | PharmGKB <sup>b</sup> |
| <b>rs1045642 (Missense)</b>           | A               | AA = 7 (15,2)<br>AG = 26 (56,5)<br>GG = 13 (28,3)                                          | 0,3090 | 0,43                            | 0,42                | 0,43                  |
| <b>rs1128503 (sinônimo)</b>           | A               | AA = 8 (17,4)<br>AG = 21 (45,6)<br>GG = 17 (37,0)                                          | 0,7314 | 0,40                            | 0,38                | 0,38                  |
| <b>rs2032582 (Missense)</b>           | A               | AA = 4 (8,7)<br>CC = 18 (39,1)<br>TT = 0<br>AC = 21 (45,7)<br>AT = 1 (2,2)<br>CT = 2 (4,3) | -      | 0,33                            | 0,28                | 0,34                  |

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.

#### 4.7 Quantificação da concentração da clozapina e N-desmetilclozapina em plasma

A dose diária média dos sujeitos foi de  $468,9 \pm 169,0$  mg/dia. Importante ressaltar que após a determinação da concentração plasmática por espectrometria de massas considerada o método padrão ouro para verificar adesão ao tratamento, 11 pacientes foram excluídos do estudo, uma vez que não foi possível detectar nem a CLZ, nem seu metabólito no plasma destes.

Os pacientes foram então categorizados em 4 grupos: 1) Concentração de CLZ até 350 ng/mL; 2) Concentração de CLZ de 350 até 600 ng/mL; 3) Concentração de CLZ de 600 até 899 ng/mL; 4) Concentração de CLZ de > 899 ng/mL. A tabela 18 e 19 demonstram as características

clínica e demográficas dos sujeitos separados por esta categorização. Não foram encontradas relação significativas.

**Tabela 18.** Dados demográficos dos pacientes com transtorno mental tratados com clozapina categorizados por faixa terapêutica.

| Concentração de Clozapina Plasmática |               |              |                |                 |                     |
|--------------------------------------|---------------|--------------|----------------|-----------------|---------------------|
|                                      | até 350 ng/mL | De 350 a 600 | de 600 até 899 | de CLZ de > 900 | Valor-p-            |
|                                      | (n = 15)      | ng/mL        | ng/mL          | ng/mL           |                     |
|                                      |               | (n = 12)     | (n = 6)        | (n = 13)        |                     |
| Idade média                          | 32,47         | 32,92        | 30,17          | 33,23           | 0,8985 <sup>1</sup> |
| (anos)                               |               |              |                |                 |                     |
| Cor de pele (n, %)                   |               |              |                |                 |                     |
| Branco                               | 14 (93,3)     | 8 (66,7)     | 4 (66,7)       | 8 (61,5)        | 0,1672 <sup>2</sup> |
| Outros (Preta,                       | 1 (6,7)       | 4 (33,3)     | 2 (33,3)       | 5 (38,5)        |                     |
| Parda, Amarela,                      |               |              |                |                 |                     |
| Indígena)                            |               |              |                |                 |                     |
| Sexo (n, %)                          |               |              |                |                 |                     |
| Feminino                             | 5 (33,3)      | 3 (25,0)     | 2 (33,3)       | 4 (30,8)        | 0,9683 <sup>2</sup> |
| Masculino                            | 10 (66,7)     | 9 (75,0)     | 4 (66,7)       | 9 (69,2)        |                     |
| Hipótese                             |               |              |                |                 |                     |
| diagnóstica (n, %)                   |               |              |                |                 | 1,000 <sup>2</sup>  |
| Esquizofrenia                        | 13 (86,7)     | 11 (91,7)    | 5 (83,3)       | 12 (92,3)       |                     |
| Outros                               | 2 (13,3)      | 1 (8,3)      | 1 (16,7)       | 1 (7,7)         |                     |

n = número absoluto de pacientes; outros (transtorno do espectro autista – TEA e transtorno afetivo bipolar – TAB); IMC = Índice de massa corpórea; C. A = Circunferência abdominal. <sup>1</sup>Teste de Kruskal-Wallis ; <sup>2</sup>Teste Exato de Fisher

**Tabela 19.** Presença de Reações adversas em sujeitos tratados com clozapina com transtorno mental grave categorizados por faixa terapêutica.

| Concentração de Clozapina Plasmática                                     |               |                       |                         |                          |         |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------|-------------------------|--------------------------|---------|
|                                                                          | até 350 ng/mL | De 350 a 600<br>ng/mL | de 600 até 899<br>ng/mL | de CLZ de > 900<br>ng/mL | Valor-p |
| Desordens Metabólicas                                                    |               |                       |                         |                          |         |
| Metabolismo de lipídeos                                                  |               |                       |                         |                          |         |
| Hipercolesterolemia (n=46)                                               |               |                       |                         |                          |         |
| Presente                                                                 | 7 (46,7)      | 8 (66,7)              | 3 (50,0)                | 8 (61,5)                 | 0,7635  |
| Não Presente                                                             | 8 (53,3)      | 4 (33,3)              | 3 (50,0)                | 5 (38,5)                 |         |
| Hipertrigliceridemia (n=46)                                              |               |                       |                         |                          |         |
| Presente                                                                 | 6 (40,0)      | 6 (50,0)              | 3 (50,0)                | 6 (46,2)                 | 0,9748  |
| Não Presente                                                             | 9 (60,0)      | 6 (50,0)              | 3 (50,0)                | 7 (53,8)                 |         |
| Diminuição/alteração da Lipoproteína de alta densidade (HDL) (n=46)      |               |                       |                         |                          |         |
| Presente                                                                 | 12 (80,0)     | 8 (66,7)              | 4 (66,7)                | 7 (53,8)                 | 0,5374  |
| Não Presente                                                             | 3 (20,0)      | 4 (33,3)              | 2 (33,3)                | 6 (46,2)                 |         |
| Aumento/alteração da Lipoproteína de baixa densidade (LDL) (n=46)        |               |                       |                         |                          |         |
| Presente                                                                 | 3 (20,0)      | 2 (16,7)              | 2 (33,3)                | 2 (15,4)                 | 0,8365  |
| Não Presente                                                             | 12 (80,0)     | 10 (83,3)             | 4 (66,7)                | 11 (84,6)                |         |
| Aumento/alteração da Lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) (n=46) |               |                       |                         |                          |         |

|                                                                   |           |           |           |           |        |
|-------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|
| <b>Presente</b>                                                   | 4 (26,7)  | 6 (50,0)  | 2 (33,3)  | 2 (15,4)  |        |
| <b>Não Presente</b>                                               | 11 (73,3) | 6 (50,0)  | 4 (66,7)  | 11 (84,6) | 0,3096 |
| <b>Metabolismo de carboidratos</b>                                |           |           |           |           |        |
| <b>Hiperglicemia (n=45)</b>                                       |           |           |           |           |        |
| <b>Presente</b>                                                   | 1 (6,7)   | 1 (8,3)   | 1 (16,7)  | 2 (16,7)  | 0,7896 |
| <b>Não Presente</b>                                               | 14 (93,3) | 11 (91,7) | 5 (83,3)  | 10 (83,3) |        |
| <b>Aumento/alteração da Insulina (n=24)</b>                       |           |           |           |           |        |
| <b>Presente</b>                                                   | 2 (22,2)  | 2 (40,0)  | 0 (0,0)   | 3 (50,0)  |        |
| <b>Não Presente</b>                                               | 7 (77,8)  | 3 (60,0)  | 4 (100,0) | 3 (50,0)  | 0,3914 |
| <b>Outros</b>                                                     |           |           |           |           |        |
| <b>Aumento/alteração do VHS (n=25)</b>                            |           |           |           |           |        |
| <b>Presente</b>                                                   | 3 (37,5)  | 4 (66,7)  | 0 (0,0)   | 4 (57,1)  |        |
| <b>Não Presente</b>                                               | 5 (62,5)  | 2 (33,3)  | 4 (100,0) | 3 (42,9)  | 0,2092 |
| <b>Aumento/alteração da Proteína C Reativa (n=27)</b>             |           |           |           |           |        |
| <b>Presente</b>                                                   | 2 (20,0)  | 2 (40,0)  | 3 (60,0)  | 5 (71,4)  |        |
| <b>Não Presente</b>                                               | 8 (80,0)  | 3 (60,0)  | 2 (40,0)  | 2 (28,6)  | 0,1853 |
| <b>Alteração de Peso (n=46)</b>                                   |           |           |           |           |        |
| <b>Presente</b>                                                   | 13 (86,7) | 7 (58,3)  | 4 (66,7)  | 10 (76,9) | 0,3984 |
| <b>Não Presente</b>                                               | 2 (13,3)  | 5 (41,7)  | 2 (33,3)  | 3 (21,1)  |        |
| <b>Índice de Massa Corporal (n=46) (mudança de classificação)</b> |           |           |           |           |        |
| <b>Presente</b>                                                   | 8 (53,3)  | 6 (50,0)  | 2 (33,3)  | 8 (61,5)  |        |
| <b>Não Presente</b>                                               | 7 (46,7)  | 6 (50,0)  | 4 (66,7)  | 5 (38,5)  | 0,7527 |

**Aumento/alteração****da Circunferência****Abdominal (n=44)**

|                     |            |          |          |          |        |
|---------------------|------------|----------|----------|----------|--------|
| <b>Presente</b>     | 0 (0,0)    | 2 (18,2) | 1 (16,7) | 4 (30,8) |        |
| <b>Não Presente</b> | 14 (100,0) | 9 (81,8) | 5 (83,3) | 9 (69,2) | 0,1352 |

n = número absoluto de pacientes; outros (transtorno do espectro autista – TEA e transtorno afetivo bipolar – TAB);  
 Teste Exato de *Fisher*.

Não observamos diferenças entre as RAMs dos sujeitos tratados com clozapina diagnosticados com transtorno mental grave categorizados por faixa terapêutica.

#### **4.8 Regressão logística das variantes genéticas com RAMs e concentração plasmática categorizada**

##### **4.8.1 Regressão logística das variantes genéticas com RAMs**

Foi realizada a avaliação para verificar a associação de quem teve e de quem não teve RAMs com as variantes genéticas estudadas.

Partindo dessa análise, optamos por apresentar as tabelas somente dos parâmetros que tiveram algum resultado estaticamente significativo.

Para os parâmetros aumento da glicemia e de insulina não tivemos nenhum resultado estaticamente significativo.

As tabelas 20 e 21 apresentam os resultados da regressão logística univariada e multivariada, respectivamente, para hipercolesterolemia e as variantes genéticas estudadas.

**Tabela 20.** Regressão logística univariada entre a presença de hipercolesterolemia e as variantes genéticas estudadas.

| Variável         | Sem<br>hipercolesterolemia<br>(n = 20) | Com<br>hipercolesterolemia<br>(n = 26) | p-value <sup>4</sup> | OR     | IC 95%        |
|------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------|--------|---------------|
| <b>CYP1A2</b>    |                                        |                                        |                      |        |               |
| <b>rs2470890</b> |                                        |                                        |                      |        |               |
| TT               | 3 (37,5%)                              | 5 (62,5%)                              | 0,7081               | 0,741  | 0,155; 3,554  |
| TC ou CC (R*)    | 17 (44,7%)                             | 21 (55,3%)                             |                      |        |               |
| CC               | 10 (55,6%)                             | 8 (44,4%)                              | 0,1887               | 2,250  | 0,672; 7,538  |
| TC ou TT (R*)    | 10 (35,7%)                             | 18 (64,3%)                             |                      |        |               |
| <b>rs2069514</b> |                                        |                                        |                      |        |               |
| GG               | 10 (32,3%)                             | 21 (67,7%)                             | <b>0,0320</b>        | 0,238  | 0,064; 0,884  |
| AG ou AA (R*)    | 10 (66,7%)                             | 5 (33,3%)                              |                      |        |               |
| AA               | 2 (100%)                               | 0 (0,0%)                               | -                    | -      | -             |
| AG ou GG (R*)    | 18 (40,9%)                             | 26 (59,1%)                             |                      |        |               |
| <b>CYP3A4</b>    |                                        |                                        |                      |        |               |
| <b>rs2740574</b> |                                        |                                        |                      |        |               |
| CC               | 3 (100%)                               | 0 (0,0%)                               | -                    | -      | -             |
| CT ou TT (R*)    | 17 (39,5%)                             | 26 (60,5%)                             |                      |        |               |
| TT               | 11 (35,5%)                             | 20 (64,5%)                             | 0,1210               | 0,367  | 0,103; 1,303  |
| CT ou CC (R*)    | 9 (60,0%)                              | 6 (40,0%)                              |                      |        |               |
| <b>LEP</b>       |                                        |                                        |                      |        |               |
| <b>rs7799039</b> |                                        |                                        |                      |        |               |
| GG               | 8 (50,0%)                              | 8 (50,0%)                              | 0,5156               | 1,500  | 0,442; 5,092  |
| GA ou AA (R*)    | 12 (40,0%)                             | 18 (60,0%)                             |                      |        |               |
| AA               | 4 (57,1%)                              | 3 (42,9%)                              | 0,433                | 1,917  | 0,377; 9,756  |
| GA ou GG (R*)    | 16 (41,0%)                             | 23 (59,0%)                             |                      |        |               |
| <b>LEPR</b>      |                                        |                                        |                      |        |               |
| <b>rs1137101</b> |                                        |                                        |                      |        |               |
| AA               | 3 (20,0%)                              | 12 (80,0%)                             | <b>0,0326</b>        | 0,206  | 0,048; 0,877  |
| AG ou GG (R*)    | 17 (54,8%)                             | 14 (45,2%)                             |                      |        |               |
| GG               | 6 (66,7%)                              | 3 (33,3%)                              | 0,1293               | 3,2286 | 0,707; 15,279 |
| AG ou AA (R*)    | 14 (37,8%)                             | 23 (62,2%)                             |                      |        |               |
| <b>MC4R</b>      |                                        |                                        |                      |        |               |
| <b>rs489693</b>  |                                        |                                        |                      |        |               |
| CC               | 11 (47,8%)                             | 12 (52,2%)                             | 0,5525               | 1,426  | 0,442; 4,598  |

|                                 |            |            |        |       |               |
|---------------------------------|------------|------------|--------|-------|---------------|
| CA ou AA (R*)                   | 9 (39,1%)  | 14 (60,9%) |        |       |               |
| AA                              | 4 (50,0%)  | 4 (50,0%)  | 0,6830 | 1,375 | 0,298; 6,339  |
| CA ou CC (R*)                   | 16 (42,1%) | 22 (57,9%) |        |       |               |
| <b>rs11782313</b>               |            |            |        |       |               |
| TT                              | 10 (47,6%) | 11 (52,4%) | 0,6040 | 1,364 | 0,422; 4,402  |
| TC ou CC (R*)                   | 10 (40,0%) | 15 (60,0%) |        |       |               |
| CC                              | 1 (50,0%)  | 1 (50,0%)  | 0,8495 | 1,316 | 0,077; 22,414 |
| TC ou TT (R*)                   | 19 (43,2%) | 25 (56,8%) |        |       |               |
| <b>ABCB1</b>                    |            |            |        |       |               |
| <b>rs1045642</b>                |            |            |        |       |               |
| AA                              | 2 (28,6%)  | 5 (71,4%)  | 0,3953 | 0,467 | 0,081; 2,704  |
| AG ou GG (R*)                   | 18 (46,2%) | 21 (53,8%) |        |       |               |
| GG                              | 6 (46,2%)  | 7 (53,8%)  | 0,8183 | 1,163 | 0,320; 4,228  |
| AG ou AA (R*)                   | 14 (42,4%) | 19 (57,6%) |        |       |               |
| <b>rs1128503</b>                |            |            |        |       |               |
| AA                              | 4 (50,0%)  | 4 (50,0%)  | 0,6830 | 1,375 | 0,298; 6,339  |
| AG ou GG (R*)                   | 16 (42,1%) | 22 (57,9%) |        |       |               |
| GG                              | 8 (47,1%)  | 9 (52,9%)  | 0,7078 | 1,259 | 0,377; 4,204  |
| AG ou AA (R*)                   | 12 (41,4%) | 17 (58,6%) |        |       |               |
| <b>rs2032582</b>                |            |            |        |       |               |
| CC                              | 9 (50,0%)  | 9 (50,0%)  | 0,4754 | 1,545 | 0,468; 5,107  |
| TT ou AA ou TA ou CA ou CT (R*) | 11 (39,3%) | 17 (60,7%) |        |       |               |
| AA                              | 1 (25,0%)  | 3 (75,0%)  | 0,4478 | 0,404 | 0,039; 4,203  |
| TT ou CC ou AT ou CA ou CT (R*) | 19 (45,2%) | 23 (54,8%) |        |       |               |

R\* - Genótipo referência na comparação da regressão logística. *regressão logística simples* / OR=razão de chances / IC95%=intervalo de 95% de confiança para a OR / ref=categoria de referência

**Tabela 21.** Regressão logística multivariada entre a presença de hipercolesterolemia e as variantes genéticas estudadas (n = 46).

| Variável         | p-value <sup>4</sup> | OR    | IC 95%       |
|------------------|----------------------|-------|--------------|
| <b>CYP1A2</b>    |                      |       |              |
| <b>rs2069514</b> |                      |       |              |
| GG               | 0,0400               | 0,229 | 0,056; 0,935 |
| AG ou AA (R*)    |                      |       |              |
| <b>LEPR</b>      |                      |       |              |
| <b>rs1137101</b> |                      |       |              |
| AA               | 0,0387               | 0,198 | 0,043; 0,920 |
| AG ou GG (R*)    |                      |       |              |

As tabelas 22 e 23 demonstram a regressão logística univariada e multivariada, respectivamente, para o aumento da LDL e as variantes genéticas estudadas.

**Tabela 22.** Regressão logística univariada entre o aumento da LDL e as variantes genéticas estudadas.

| Variável         | Sem aumento de LDL (n = 37) | Com aumento de LDL (n = 9) | p-value <sup>4</sup> | OR    | IC 95%       |
|------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------|-------|--------------|
| <b>CYP1A2</b>    |                             |                            |                      |       |              |
| <b>rs2470890</b> |                             |                            |                      |       |              |
| TT               | 6 (75,0%)                   | 2 (25,0%)                  | 0,6710               | 0,677 | 0,112; 4,090 |
| TC ou CC (R*)    | 31 (81,6%)                  | 7 (18,4%)                  |                      |       |              |
| CC               | 14 (77,8%)                  | 4 (22,2%)                  | 0,7161               | 0,761 | 0,174; 3,319 |
| TC ou TT (R*)    | 23 (82,1%)                  | 5 (17,9%)                  |                      |       |              |
| <b>rs2069514</b> |                             |                            |                      |       |              |
| GG               | 25 (80,6%)                  | 6 (19,4%)                  | 0,9586               | 1,042 | 0,222; 4,896 |
| AG ou AA (R*)    | 12 (80,0%)                  | 3 (20,0%)                  |                      |       |              |
| AA               | 2 (100%)                    | 0 (0,0%)                   | -                    | -     | -            |
| AG ou GG (R*)    | 35 (79,5%)                  | 9 (20,5%)                  |                      |       |              |
| <b>CYP3A4</b>    |                             |                            |                      |       |              |
| <b>rs2740574</b> |                             |                            |                      |       |              |
| CC               | 3 (100%)                    | 0 (0,0%)                   | -                    | -     | -            |
| CT ou TT (R*)    | 34 (79,1%)                  | 9 (20,9%)                  |                      |       |              |
| TT               | 25 (80,6%)                  | 6 (19,4%)                  | 0,9586               | 1,042 | 0,222; 4,896 |

|                   |            |           |               |       |               |
|-------------------|------------|-----------|---------------|-------|---------------|
| CT ou CC (R*)     | 12 (80,0%) | 3 (20,0%) |               |       |               |
| <b>LEP</b>        |            |           |               |       |               |
| <b>rs7799039</b>  |            |           |               |       |               |
| GG                | 13 (81,3%) | 3 (18,8%) | 0,9189        | 1,083 | 0,232; 5,061  |
| GA ou AA (R*)     | 24 (80,0%) | 6 (20,0%) |               |       |               |
| AA                | 7 (100%)   | 0 (0,0%)  | -             | -     | -             |
| GA ou GG (R*)     | 30 (76,9%) | 9 (23,1%) |               |       |               |
| <b>LEPR</b>       |            |           |               |       |               |
| <b>rs1137101</b>  |            |           |               |       |               |
| AA                | 9 (60,0%)  | 6 (40,0%) | <b>0,0230</b> | 0,161 | 0,033; 0,777  |
| AG ou GG (R*)     | 28 (90,3%) | 3 (9,7%)  |               |       |               |
| GG                | 9 (100%)   | 0 (0,0%)  | -             | -     | -             |
| AG ou AA (R*)     | 28 (75,7)  | 9 (24,3%) |               |       |               |
| <b>MC4R</b>       |            |           |               |       |               |
| <b>rs489693</b>   |            |           |               |       |               |
| CC                | 18 (78,3%) | 5 (21,7%) | 0,7106        | 0,758 | 0,175; 3,278  |
| CA ou AA (R*)     | 19 (82,6%) | 4 (17,4%) |               |       |               |
| AA                | 6 (75,0%)  | 2 (25,0%) | 0,6710        | 0,677 | 0,112; 4,090  |
| CA ou CC (R*)     | 31 (81,6%) | 7 (18,4%) |               |       |               |
| <b>rs11782313</b> |            |           |               |       |               |
| TT                | 17 (81,0%) | 4 (19,0%) | 0,9354        | 1,062 | 0,245; 4,599  |
| TC ou CC (R*)     | 20 (80,0%) | 5 (20,0%) |               |       |               |
| CC                | 1 (50,0%)  | 1 (50,0%) | 0,3053        | 0,222 | 0,013; 3,942  |
| TC ou TT (R*)     | 36 (81,8%) | 8 (18,2%) |               |       |               |
| <b>ABCB1</b>      |            |           |               |       |               |
| <b>rs1045642</b>  |            |           |               |       |               |
| AA                | 4 (57,1%)  | 3 (42,9%) | 0,1087        | 0,242 | 0,043; 1,369  |
| AG ou GG (R*)     | 33 (84,6%) | 6 (15,4%) |               |       |               |
| GG                | 13 (100%)  | 0 (0,0%)  | -             | -     | -             |
| AG ou AA (R*)     | 24 (72,7%) | 9 (27,3%) |               |       |               |
| <b>rs1128503</b>  |            |           |               |       |               |
| AA                | 5 (62,5%)  | 3 (37,5%) | 0,1738        | 0,312 | 0,058; 1,670  |
| AG ou GG (R*)     | 32 (84,2%) | 6 (15,8%) |               |       |               |
| GG                | 15 (88,2%) | 2 (11,8%) | 0,3168        | 2,386 | 0,435; 13,102 |
| AG ou AA (R*)     | 22 (75,9%) | 7 (24,1%) |               |       |               |
| <b>rs2032582</b>  |            |           | 0,2583        | 2,667 | 0,487; 14,608 |

|                                 |            |           |        |       |              |
|---------------------------------|------------|-----------|--------|-------|--------------|
| CC                              | 16 (88,9%) | 2 (11,1%) |        |       |              |
| TT ou AA ou TA ou CA ou CT (R*) | 21 (75,0%) | 7 (25,0%) |        |       |              |
| AA                              | 2 (50,0%)  | 2 (50,0%) | 0,1370 | 0,200 | 0,024; 1,668 |
| TT ou CC ou AT ou CA ou CT (R*) | 35 (83,3%) | 7 (16,7%) |        |       |              |

R\* - Genótipo referência na comparação da regressão logística. *regressão logística simples* / OR=razão de chances / IC95%=intervalo de 95% de confiança para a OR / ref=categoria de referência

**Tabela 23.** Regressão logística multivariada entre o aumento da LDL e as variantes genéticas estudadas (n = 46).

| Variável         | p-value <sup>4</sup> | OR    | IC 95%       |
|------------------|----------------------|-------|--------------|
| <b>LEPR</b>      |                      |       |              |
| <b>rs1137101</b> |                      |       |              |
| AA               | 0,0230               | 0,161 | 0,033; 0,777 |
| AG ou GG (R*)    |                      |       |              |

As tabelas 24 e 25 demonstram a regressão logística univariada e multivariada, respectivamente, para a diminuição da HDL e as variantes genéticas estudadas.

**Tabela 24.** Regressão logística univariada entre a diminuição da HDL e as variantes genéticas estudadas.

| Variável         | Sem aumento<br>de HDL (n = 15) | Com aumento<br>de HDL (n = 31) | p-value <sup>a</sup> | OR    | IC 95%        |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------|-------|---------------|
| <b>CYP1A2</b>    |                                |                                |                      |       |               |
| <b>rs2470890</b> |                                |                                |                      |       |               |
| TT               | 1 (12,5%)                      | 7 (87,5%)                      | 0,2094               | 0,245 | 0,027; 2,203  |
| TC ou CC (R*)    | 14 (36,8%)                     | 24 (63,2%)                     |                      |       |               |
| CC               | 6 (33,3%)                      | 12 (66,7%)                     | 0,9329               | 1,056 | 0,299; 3,724  |
| TC ou TT (R*)    | 9 (32,1%)                      | 19 (67,9%)                     |                      |       |               |
| <b>rs2069514</b> |                                |                                |                      |       |               |
| GG               | 8 (25,8%)                      | 23 (74,2%)                     | 0,1626               | 0,398 | 0,109; 1,451  |
| AG ou AA (R*)    | 7 (46,7%)                      | 8 (53,3%)                      |                      |       |               |
| AA               | 1 (50,0%)                      | 1 (50,0%)                      | 0,5994               | 2,143 | 0,125; 36,803 |
| AG ou GG (R*)    | 14 (31,8%)                     | 30 (68,2%)                     |                      |       |               |
| <b>CYP3A4</b>    |                                |                                |                      |       |               |
| <b>rs2740574</b> |                                |                                |                      |       |               |
| CC               | 2 (66,7%)                      | 1 (33,3%)                      | 0,2281               | 4,615 | 0,384; 55,507 |
| CT ou TT (R*)    | 13 (30,2%)                     | 30 (69,8%)                     |                      |       |               |
| TT               | 9 (29,0%)                      | 22 (71,0%)                     | 0,4587               | 0,614 | 0,169; 2,233  |
| CT ou CC (R*)    | 6 (40,0%)                      | 9 (60,0%)                      |                      |       |               |
| <b>LEP</b>       |                                |                                |                      |       |               |
| <b>rs7799039</b> |                                |                                |                      |       |               |
| GG               | 4 (25,0%)                      | 12 (75,0%)                     | 0,4242               | 0,576 | 0,149; 2,229  |
| GA ou AA (R*)    | 11 (36,7%)                     | 19 (63,3%)                     |                      |       |               |
| AA               | 3 (42,9%)                      | 4 (57,1%)                      | 0,5327               | 1,688 | 0,326; 8,736  |
| GA ou GG (R*)    | 12 (30,8%)                     | 27 (69,2%)                     |                      |       |               |
| <b>LEPR</b>      |                                |                                |                      |       |               |
| <b>rs1137101</b> |                                |                                |                      |       |               |
| AA               | 3 (20,0%)                      | 12 (80,0%)                     | 0,2125               | 0,396 | 0,092; 1,699  |
| AG ou GG (R*)    | 12 (38,7%)                     | 19 (61,3%)                     |                      |       |               |
| GG               | 3 (33,3%)                      | 6 (66,7%)                      | 0,9586               | 1,042 | 0,222; 4,896  |
| AG ou AA (R*)    | 12 (32,4%)                     | 25 (67,6%)                     |                      |       |               |
| <b>MC4R</b>      |                                |                                |                      |       |               |
| <b>rs489693</b>  |                                |                                |                      |       |               |
| CC               | 8 (34,8%)                      | 15 (65,2%)                     | 0,7533               | 1,219 | 0,355; 4,191  |

|                                 |            |            |               |       |               |
|---------------------------------|------------|------------|---------------|-------|---------------|
| CA ou AA (R*)                   | 7 (30,4%)  | 16 (69,6%) |               |       |               |
| AA                              | 3 (37,5%)  | 5 (62,5%)  | 0,7458        | 1,300 | 0,266; 6,352  |
| CA ou CC (R*)                   | 12 (31,6%) | 26 (68,4%) |               |       |               |
| <b>rs11782313</b>               |            |            |               |       |               |
| TT                              | 8 (38,1%)  | 13 (61,9%) | 0,4682        | 1,582 | 0,458; 5,469  |
| TC ou CC (R*)                   | 7 (28,0%)  | 18 (72,0%) |               |       |               |
| CC                              | 1 (50,0%)  | 1 (50,0%)  | 0,5994        | 2,143 | 0,125; 36,803 |
| TC ou TT (R*)                   | 14 (31,8%) | 30 (68,2%) |               |       |               |
| <b>ABCB1</b>                    |            |            |               |       |               |
| <b>rs1045642</b>                |            |            |               |       |               |
| AA                              | 5 (71,4%)  | 2 (28,6%)  | <b>0,0301</b> | 7,250 | 1,210; 43,442 |
| AG ou GG (R*)                   | 10 (25,6%) | 29 (74,4%) |               |       |               |
| GG                              | 6 (46,2%)  | 7 (53,8%)  | 0,2240        | 2,286 | 0,603; 8,665  |
| AG ou AA (R*)                   | 9 (27,3%)  | 24 (72,7%) |               |       |               |
| <b>rs1128503</b>                |            |            |               |       |               |
| AA                              | 4 (50,0%)  | 4 (50,0%)  | 0,2572        | 2,454 | 0,519; 11,600 |
| AG ou GG (R*)                   | 11 (28,9%) | 27 (71,1%) |               |       |               |
| GG                              | 6 (35,3%)  | 11 (64,7%) | 0,7662        | 1,212 | 0,341; 4,308  |
| AG ou AA (R*)                   | 9 (31,0%)  | 20 (69,0%) |               |       |               |
| <b>rs2032582</b>                |            |            |               |       |               |
| CC                              | 7 (38,9%)  | 11 (61,1%) | 0,0943        | 7,500 | 0,708; 79,441 |
| TT ou AA ou TA ou CA ou CT (R*) | 8 (28,6%)  | 20 (71,4%) |               |       |               |
| AA                              | 3 (75,0%)  | 1 (25,0%)  | 0,4677        | 1,591 | 0,454; 5,570  |
| TT ou CC ou AT ou CA ou CT (R*) | 12 (28,6%) | 30 (71,4%) |               |       |               |

R\* - Genótipo referência na comparação da regressão logística. *regressão logística simples* / OR=razão de chances / IC95%=intervalo de 95% de confiança para a OR / ref=categoria de referência

**Tabela 25.** Regressão logística multivariada entre a diminuição da HDL e as variantes genéticas estudadas (n = 46).

| Variável         | p-value <sup>4</sup> | OR     | IC 95%        |
|------------------|----------------------|--------|---------------|
| <b>ABCB1</b>     |                      |        |               |
| <b>rs1045642</b> |                      |        |               |
| AA               | 0,0086               | 13,749 | 1,945; 97,172 |
| AG ou GG (R*)    |                      |        |               |

As tabelas 26 e 27 demonstram a regressão logística univariada e multivariada, respectivamente, para o aumento da VLDL e as variantes genéticas estudadas.

**Tabela 26.** Regressão logística univariada entre o aumento da VLDL e as variantes genéticas estudadas (n = 46).

| Variável         | Sem aumento de VLDL (n = 32) | Com aumento de VLDL (n = 14) | p-value <sup>4</sup> | OR    | IC 95%       |
|------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------|-------|--------------|
| <b>CYP1A2</b>    |                              |                              |                      |       |              |
| <b>rs2470890</b> |                              |                              |                      |       |              |
| TT               | 5 (62,5%)                    | 3 (37,5%)                    | 0,6340               | 0,679 | 0,138; 3,342 |
| TC ou CC (R*)    | 27 (71,1%)                   | 11 (28,9%)                   |                      |       |              |
| CC               | 13 (72,2%)                   | 5 (27,8%)                    | 0,7537               | 1,232 | 0,335; 4,524 |
| TC ou TT (R*)    | 19 (67,9%)                   | 9 (32,1%)                    |                      |       |              |
| <b>rs2069514</b> |                              |                              |                      |       |              |
| GG               | 23 (74,2%)                   | 8 (25,8%)                    | 0,3301               | 1,917 | 0,518; 7,099 |
| AG ou AA (R*)    | 9 (60,0%)                    | 6 (40,0%)                    |                      |       |              |
| AA               | 2 (100%)                     | 0 (0,0%)                     | -                    | -     | -            |
| AG ou GG (R*)    | 30 (68,2%)                   | 14 (31,8%)                   |                      |       |              |
| <b>CYP3A4</b>    |                              |                              |                      |       |              |
| <b>rs2740574</b> |                              |                              |                      |       |              |
| CC               | 3 (100%)                     | 0 (0,0%)                     | -                    | -     | -            |
| CT ou TT (R*)    | 29 (67,4%)                   | 14 (32,6%)                   |                      |       |              |
| TT               | 22 (71,0%)                   | 9 (29,0%)                    | 0,7665               | 1,222 | 0,325; 4,595 |
| CT ou CC (R*)    | 10 (66,7%)                   | 5 (33,3%)                    |                      |       |              |
| <b>LEP</b>       |                              |                              |                      |       |              |

|                                 |            |            |               |       |               |
|---------------------------------|------------|------------|---------------|-------|---------------|
| <b>rs7799039</b>                |            |            |               |       |               |
| GG                              | 12 (75,0%) | 4 (25,0%)  | 0,5598        | 1,500 | 0,384; 5,859  |
| GA ou AA (R*)                   | 20 (66,7%) | 10 (33,3%) |               |       |               |
| <hr/>                           |            |            |               |       |               |
| AA                              | 7 (100%)   | 0 (0,0%)   | -             | -     | -             |
| GA ou GG (R*)                   | 25 (64,1%) | 14 (35,9%) |               |       |               |
| <b>LEPR</b>                     |            |            |               |       |               |
| <b>rs1137101</b>                |            |            |               |       |               |
| AA                              | 7 (46,7%)  | 8 (53,3%)  | <b>0,0235</b> | 0,210 | 0,0554; 0,810 |
| AG ou GG (R*)                   | 25 (80,6%) | 6 (19,4%)  |               |       |               |
| <hr/>                           |            |            |               |       |               |
| GG                              | 7 (77,8%)  | 2 (22,2%)  | 0,5537        | 1,679 | 0,302; 9,336  |
| AG ou AA (R*)                   | 25 (67,6%) | 12 (32,4%) |               |       |               |
| <b>MC4R</b>                     |            |            |               |       |               |
| <b>rs489693</b>                 |            |            |               |       |               |
| CC                              | 15 (65,2%) | 8 (34,8%)  | 0,5227        | 0,662 | 0,187; 2,347  |
| CA ou AA (R*)                   | 17 (73,9%) | 6 (26,1%)  |               |       |               |
| <hr/>                           |            |            |               |       |               |
| AA                              | 5 (62,5%)  | 3 (37,5%)  | 0,6340        | 0,679 | 0,138; 3,342  |
| CA ou CC (R*)                   | 27 (71,1%) | 11 (28,9%) |               |       |               |
| <hr/>                           |            |            |               |       |               |
| <b>rs11782313</b>               |            |            |               |       |               |
| TT                              | 14 (66,7%) | 7 (33,3%)  | 0,6956        | 0,778 | 0,221; 2,740  |
| TC ou CC (R*)                   | 18 (72,0%) | 7 (28,0%)  |               |       |               |
| <hr/>                           |            |            |               |       |               |
| CC                              | 1 (50,0%)  | 1 (50,0%)  | 0,5497        | 0,419 | 0,024; 7,225  |
| TC ou TT (R*)                   | 31 (70,5%) | 13 (29,5%) |               |       |               |
| <b>ABCB1</b>                    |            |            |               |       |               |
| <b>rs1045642</b>                |            |            |               |       |               |
| AA                              | 6 (85,7%)  | 1 (14,3%)  | 0,3319        | 3,000 | 0,326; 27,598 |
| AG ou GG (R*)                   | 26 (66,7%) | 13 (33,3%) |               |       |               |
| <hr/>                           |            |            |               |       |               |
| GG                              | 9 (69,2%)  | 4 (30,8%)  | 0,9753        | 0,978 | 0,243; 3,936  |
| AG ou AA (R*)                   | 23 (69,7%) | 10 (30,3%) |               |       |               |
| <hr/>                           |            |            |               |       |               |
| <b>rs1128503</b>                |            |            |               |       |               |
| AA                              | 6 (75,0%)  | 2 (25,0%)  | 0,7140        | 1,385 | 0,243; 7,891  |
| AG ou GG (R*)                   | 26 (68,4%) | 12 (31,6%) |               |       |               |
| <hr/>                           |            |            |               |       |               |
| GG                              | 12 (70,6%) | 5 (29,4%)  | 0,9081        | 1,080 | 0,292; 3,989  |
| AG ou AA (R*)                   | 20 (69,0%) | 9 (31,0%)  |               |       |               |
| <hr/>                           |            |            |               |       |               |
| <b>rs2032582</b>                |            |            |               |       |               |
| CC                              | 13 (72,2%) | 5 (27,8%)  | 0,8053        | 1,345 | 0,128; 14,182 |
| TT ou AA ou TA ou CA ou CT (R*) | 19 (67,9%) | 9 (32,1%)  |               |       |               |
| <hr/>                           |            |            |               |       |               |

|                                 |            |            |        |       |              |
|---------------------------------|------------|------------|--------|-------|--------------|
| AA                              | 3 (75,0%)  | 1 (25,0%)  | 0,7537 | 1,232 | 0,335; 4,524 |
| TT ou CC ou AT ou CA ou CT (R*) | 29 (69,0%) | 13 (31,0%) |        |       |              |

R\* - Genótipo referência na comparação da regressão logística. *regressão logística simples* / OR=razão de chances / IC95%=intervalo de 95% de confiança para a OR / ref=categoria de referência

**Tabela 27.** Regressão logística multivariada entre o aumento da VLDL e as variantes genéticas estudadas (n = 46).

| Variável         | p-value <sup>4</sup> | OR    | IC 95%       |
|------------------|----------------------|-------|--------------|
| <b>LEPR</b>      |                      |       |              |
| <b>rs1137101</b> |                      |       |              |
| AA               | <b>0,0235</b>        | 0,210 | 0,054; 0,810 |
| AG ou GG (R*)    |                      |       |              |

As tabelas 28 e 29 demonstram a regressão logística univariada e multivariada, respectivamente, para a hipertrigliceridemia e as variantes genéticas estudadas.

**Tabela 28.** Regressão logística univariada entre a hipertrigliceridemia e as variantes genéticas estudadas (n = 46).

| Variável         | Sem<br>hipertrigliceride<br>mia (n = 25) | Com<br>hipertrigliceridemia<br>(n = 21) | p-value <sup>4</sup> | OR    | IC 95%        |
|------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------|-------|---------------|
| <b>CYP1A2</b>    |                                          |                                         |                      |       |               |
| <b>rs2470890</b> |                                          |                                         |                      |       |               |
| TT               | 3 (33,5%)                                | 5 (62,5%)                               | 0,3004               | 0,436 | 0,091; 2,097  |
| TC ou CC (R*)    | 22 (57,9%)                               | 16 (42,1%)                              |                      |       |               |
| CC               | 10 (55,6%)                               | 8 (44,4%)                               | 0,8952               | 1,083 | 0,330; 3,560  |
| TC ou TT (R*)    | 15 (53,6%)                               | 13 (46,4%)                              |                      |       |               |
| <b>rs2069514</b> |                                          |                                         |                      |       |               |
| GG               | 16 (51,6%)                               | 15 (48,4%)                              | 0,5930               | 0,711 | 0,204; 2,483  |
| AG ou AA (R*)    | 9 (60,0%)                                | 6 (40,0%)                               |                      |       |               |
| AA               | 1 (50,0%)                                | 1 (50,0%)                               | 0,8997               | 0,833 | 0,049; 14,187 |
| AG ou GG (R*)    | 24 (54,5%)                               | 20 (45,5%)                              |                      |       |               |

| <b>CYP3A4</b>     |            |            |               |       |               |
|-------------------|------------|------------|---------------|-------|---------------|
| <b>rs2740574</b>  |            |            |               |       |               |
| CC                | 2 (66,7%)  | 1 (33,3%)  | 0,6612        | 1,739 | 0,146; 20,643 |
| CT ou TT (R*)     | 23 (53,5%) | 20 (46,5%) |               |       |               |
| TT                | 16 (51,6%) | 15 (48,4%) | 0,5930        | 0,711 | 0,204; 2,483  |
| CT ou CC (R*)     | 9 (60,0%)  | 6 (40,0%)  |               |       |               |
| <b>LEP</b>        |            |            |               |       |               |
| <b>rs7799039</b>  |            |            |               |       |               |
| GG                | 9 (56,3%)  | 7 (43,8%)  | 0,8500        | 1,125 | 0,332; 3,813  |
| GA ou AA (R*)     | 16 (53,3%) | 14 (46,7%) |               |       |               |
| AA                | 6 (85,7%)  | 1 (14,3%)  | 0,1019        | 6,313 | 0,694; 57,418 |
| GA ou GG (R*)     | 19 (48,7%) | 20 (51,3%) |               |       |               |
| <b>LEPR</b>       |            |            |               |       |               |
| <b>rs1137101</b>  |            |            |               |       |               |
| AA                | 4 (26,7%)  | 11 (73,3%) | <b>0,0121</b> | 0,173 | 0,044; 0,681  |
| AG ou GG (R*)     | 21 (67,7%) | 10 (32,3%) |               |       |               |
| GG                | 6 (66,7%)  | 3 (33,3%)  | 0,4126        | 1,895 | 0,411; 8,736  |
| AG ou AA (R*)     | 19 (51,4%) | 18 (48,6%) |               |       |               |
| <b>MC4R</b>       |            |            |               |       |               |
| <b>rs489693</b>   |            |            |               |       |               |
| CC                | 11 (47,8%) | 12 (52,2%) | 0,3760        | 0,589 | 0,183; 1,900  |
| CA ou AA (R*)     | 14 (60,9%) | 9 (39,1%)  |               |       |               |
| AA                | 4 (50,0%)  | 4 (50,0%)  | 0,7861        | 0,810 | 0,176; 3,725  |
| CA ou CC (R*)     | 21 (55,3%) | 17 (44,7)  |               |       |               |
| <b>rs11782313</b> |            |            |               |       |               |
| TT                | 12 (57,1%) | 9 (42,9%)  | 0,7274        | 1,231 | 0,383; 3,955  |
| TC ou CC (R*)     | 13 (52,0%) | 12 (48,0%) |               |       |               |
| CC                | 1 (50,0%)  | 1 (50,0%)  | 0,8997        | 0,833 | 0,049; 14,187 |
| TC ou TT (R*)     | 24 (54,5%) | 20 (45,5%) |               |       |               |
| <b>ABCB1</b>      |            |            |               |       |               |
| <b>rs1045642</b>  |            |            |               |       |               |
| AA                | 3 (42,9%)  | 4 (57,1%)  | 0,5106        | 0,580 | 0,114; 2,944  |
| AG ou GG (R*)     | 22 (56,4%) | 17 (43,6%) |               |       |               |
| GG                | 8 (61,5%)  | 5 (38,5%)  | 0,5400        | 1,506 | 0,407; 5,578  |
| AG ou AA (R*)     | 17 (51,5%) | 16 (48,5%) |               |       |               |
| <b>rs1128503</b>  |            |            | 0,7861        | 0,810 | 0,176; 3,725  |

|                                                                                                                                                                                                       |            |            |        |       |              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|--------|-------|--------------|
| AA                                                                                                                                                                                                    | 4 (50,0%)  | 4 (50,0%)  |        |       |              |
| AG ou GG (R*)                                                                                                                                                                                         | 21 (55,3%) | 17 (44,7%) |        |       |              |
| <b>rs2032582</b>                                                                                                                                                                                      |            |            |        |       |              |
| GG                                                                                                                                                                                                    | 9 (52,9%)  | 8 (47,1%)  | 0,8833 | 0,914 | 0,275; 3,038 |
| AG ou AA (R*)                                                                                                                                                                                         | 16 (55,2%) | 13 (44,8%) |        |       |              |
| <b>rs2032582</b>                                                                                                                                                                                      |            |            |        |       |              |
| CC                                                                                                                                                                                                    | 11 (61,1%) | 7 (38,9%)  | 0,4614 | 1,571 | 0,472; 5,232 |
| TT ou AA ou TA ou CA ou CT (R*)                                                                                                                                                                       | 14 (50,0%) | 14 (50,0%) |        |       |              |
| <b>rs2032582</b>                                                                                                                                                                                      |            |            |        |       |              |
| AA                                                                                                                                                                                                    | 2 (50,0%)  | 2 (50,0%)  | 0,8552 | 0,826 | 0,106; 6,430 |
| TT ou CC ou AT ou CA ou CT (R*)                                                                                                                                                                       | 23 (54,8%) | 19 (45,2%) |        |       |              |
| R* - Genótipo referência na comparação da regressão logística. <i>regressão logística simples</i> / OR=razão de chances / IC95%=intervalo de 95% de confiança para a OR / ref=categoria de referência |            |            |        |       |              |

**Tabela 29.** Regressão logística multivariada entre hipertrigliceridemia e as variantes genéticas estudadas (n = 46).

| Variável         | p-value <sup>4</sup> | OR    | IC 95%       |
|------------------|----------------------|-------|--------------|
| <b>LEPR</b>      |                      |       |              |
| <b>rs1137101</b> |                      |       |              |
| AA               | 0,0121               | 0,173 | 0,044; 0,681 |
| AG ou GG (R*)    |                      |       |              |

As tabelas 30 e 31 demonstram a regressão logística univariada e multivariada, respectivamente, para VHS e as variantes genéticas estudadas.

**Tabela 30.** Regressão logística univariada entre a VHS e as variantes genéticas estudadas (n = 25).

| Variável         | Sem aumento de VHS (n = 14) | Com aumento de VHS (n = 11) | p-value <sup>4</sup> | OR    | IC 95%        |
|------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------|-------|---------------|
| <b>CYP1A2</b>    |                             |                             |                      |       |               |
| <b>rs2470890</b> |                             |                             |                      |       |               |
| TT               | 2 (66,7%)                   | 1 (33,3%)                   | 0,6938               | 1,667 | 0,131; 21,193 |
| TC ou CC (R*)    | 12 (54,5%)                  | 10 (45,5%)                  |                      |       |               |
| <b>rs2069514</b> |                             |                             |                      |       |               |
| CC               | 7 (77,8%)                   | 2 (22,2%)                   | 0,1122               | 4,500 | 0,703; 28,794 |
| TC ou TT (R*)    | 7 (43,8%)                   | 9 (56,3%)                   |                      |       |               |
| <b>rs2069514</b> |                             |                             | 0,1122               | 0,222 | 0,035; 1,422  |

|                   |            |            |               |       |               |
|-------------------|------------|------------|---------------|-------|---------------|
| GG                | 7 (43,8%)  | 9 (56,3%)  |               |       |               |
| AG ou AA (R*)     | 7 (77,8%)  | 2 (22,2%)  |               |       |               |
|                   |            |            |               |       |               |
| AA                | 1 (100%)   | 0 (0,0%)   | -             | -     | -             |
| AG ou GG (R*)     | 13 (54,2%) | 11 (45,8%) |               |       |               |
| <b>CYP3A4</b>     |            |            |               |       |               |
| <b>rs2740574</b>  |            |            |               |       |               |
| CC                | 0 (0,0%)   | 1 (100%)   | -             | -     | -             |
| CT ou TT (R*)     | 14 (58,3%) | 10 (41,7%) |               |       |               |
|                   |            |            |               |       |               |
| TT                | 8 (53,3%)  | 7 (46,7%)  | 0,7424        | 0,762 | 0,151; 3,856  |
| CT ou CC (R*)     | 6 (60,0%)  | 4 (40,0%)  |               |       |               |
| <b>LEP</b>        |            |            |               |       |               |
| <b>rs7799039</b>  |            |            |               |       |               |
| GG                | 4 (44,4%)  | 5 (55,6%)  | 0,3859        | 0,480 | 0,091; 2,523  |
| GA ou AA (R*)     | 10 (62,5%) | 6 (37,5%)  |               |       |               |
|                   |            |            |               |       |               |
| AA                | 1 (33,3%)  | 2 (66,7%)  | 0,4142        | 0,346 | 0,027; 4,418  |
| GA ou GG (R*)     | 13 (59,1%) | 9 (40,9%)  |               |       |               |
| <b>LEPR</b>       |            |            |               |       |               |
| <b>rs1137101</b>  |            |            |               |       |               |
| AA                | 5 (45,5%)  | 6 (54,5%)  | 0,3496        | 0,463 | 0,092; 2,324  |
| AG ou GG (R*)     | 9 (64,3%)  | 5 (35,7%)  |               |       |               |
|                   |            |            |               |       |               |
| GG                | 2 (33,3%)  | 4 (66,7%)  | 0,2124        | 0,292 | 0,042; 2,023  |
| AG ou AA (R*)     | 12 (63,2%) | 7 (36,8%)  |               |       |               |
| <b>MC4R</b>       |            |            |               |       |               |
| <b>rs489693</b>   |            |            |               |       |               |
| CC                | 10 (76,9%) | 3 (23,1%)  | <b>0,0349</b> | 6,667 | 1,144; 38,833 |
| CA ou AA (R*)     | 4 (33,3%)  | 8 (66,7%)  |               |       |               |
|                   |            |            |               |       |               |
| AA                | 2 (40,0%)  | 3 (60,0%)  | 0,4269        | 0,444 | 0,060; 3,285  |
| CA ou CC (R*)     | 12 (60,0%) | 8 (40,0%)  |               |       |               |
| <b>rs11782313</b> |            |            |               |       |               |
| TT                | 4 (44,4%)  | 5 (55,6%)  | 0,3859        | 0,480 | 0,091; 2,523  |
| TC ou CC (R*)     | 10 (62,5%) | 6 (37,5%)  |               |       |               |
|                   |            |            |               |       |               |
| CC                | 1 (50,0%)  | 1 (50,0%)  | 0,8589        | 0,769 | 0,043; 13,866 |
| TC ou TT (R*)     | 13 (56,5%) | 10 (43,5%) |               |       |               |
| <b>ABCB1</b>      |            |            |               |       |               |
| <b>rs1045642</b>  |            |            |               |       |               |
| AA                | 2 (100%)   | 0 (0,0%)   | -             | -     | -             |

|                                                                                                                                                                                                       |            |            |        |       |               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|--------|-------|---------------|
| AG ou GG (R*)                                                                                                                                                                                         | 12 (52,2%) | 11 (47,8%) |        |       |               |
| GG                                                                                                                                                                                                    | 4 (50,0%)  | 4 (50,0%)  | 0,6790 | 0,700 | 0,129; 3,791  |
| AG ou AA (R*)                                                                                                                                                                                         | 10 (58,8%) | 7 (47,8%)  |        |       |               |
| <b>rs1128503</b>                                                                                                                                                                                      |            |            |        |       |               |
| AA                                                                                                                                                                                                    | 2 (50,0%)  | 2 (50,0%)  | 0,7924 | 0,750 | 0,088; 6,388  |
| AG ou GG (R*)                                                                                                                                                                                         | 12 (57,1%) | 9 (42,9%)  |        |       |               |
| GG                                                                                                                                                                                                    | 6 (75,0%)  | 2 (25,0%)  | 0,2005 | 3,375 | 0,524; 21,729 |
| AG ou AA (R*)                                                                                                                                                                                         | 8 (47,1%)  | 9 (52,9%)  |        |       |               |
| <b>rs2032582</b>                                                                                                                                                                                      |            |            |        |       |               |
| CC                                                                                                                                                                                                    | 7 (77,8%)  | 2 (22,2%)  | 0,8589 | 0,769 | 0,043; 13,866 |
| TT ou AA ou TA ou CA ou CT (R*)                                                                                                                                                                       | 7 (43,8%)  | 9 (56,3%)  |        |       |               |
| AA                                                                                                                                                                                                    | 1 (50,0%)  | 1 (50,0%)  | 0,1122 | 4,500 | 0,703; 28,794 |
| TT ou CC ou AT ou CA ou CT (R*)                                                                                                                                                                       | 13 (56,5%) | 10 (43,5%) |        |       |               |
| R* - Genótipo referência na comparação da regressão logística. <i>regressão logística simples</i> / OR=razão de chances / IC95%=intervalo de 95% de confiança para a OR / ref=categoria de referência |            |            |        |       |               |

**Tabela 31.** Regressão logística multivariada entre VHS e e as variantes genéticas estudadas (n = 25).

| Variável        | p-value <sup>4</sup> | OR    | IC 95%        |
|-----------------|----------------------|-------|---------------|
| <b>MC4R</b>     |                      |       |               |
| <b>rs489693</b> | 0,0349               | 6,667 | 1,144; 38,833 |

As tabelas 32 e 33 demonstram a regressão logística univariada e multivariada, respectivamente, para C.A e as variantes genéticas estudadas.

**Tabela 32.** Regressão logística univariada entre a C.A e e as variantes genéticas estudadas (n = 44).

| Variável         | Sem aumento de<br>C.A (n = 37) | Com aumento de<br>C.A (n = 7) | p-value <sup>4</sup> | OR    | IC 95%       |
|------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------|-------|--------------|
| <b>CYP1A2</b>    |                                |                               |                      |       |              |
| <b>rs2470890</b> |                                |                               |                      |       |              |
| TT               | 8 (100%)                       | 0 (0,0%)                      | -                    | -     | -            |
| TC ou CC (R*)    | 29 (80,6%)                     | 7 (19,4%)                     |                      |       |              |
| CC               | 15 (88,2%)                     | 2 (11,8%)                     | 0,5540               | 1,705 | 0,291; 9,970 |
| TC ou TT (R*)    | 22 (81,5%)                     | 5 (18,5%)                     |                      |       |              |
| <b>rs2069514</b> |                                |                               |                      |       |              |
| GG               | 26 (86,7%)                     | 4 (13,3%)                     | 0,4977               | 1,773 | 0,339; 9,273 |
| AG ou AA (R*)    | 11 (78,6%)                     | 3 (21,4%)                     |                      |       |              |
| AA               | 2 (100%)                       | 0 (0,0%)                      | -                    | -     | -            |
| AG ou GG (R*)    | 35 (83,3%)                     | 7 (16,7%)                     |                      |       |              |
| <b>CYP3A4</b>    |                                |                               |                      |       |              |
| <b>rs2740574</b> |                                |                               |                      |       |              |
| CC               | 2 (66,7%)                      | 1 (33,3%)                     | 0,4110               | 0,343 | 0,027; 4,399 |
| CT ou TT (R*)    | 35 (85,4%)                     | 6 (14,6%)                     |                      |       |              |
| TT               | 25 (86,2%)                     | 4 (13,8%)                     | 0,5953               | 1,563 | 0,301; 8,117 |
| CT ou CC (R*)    | 12 (80,0%)                     | 3 (20,0%)                     |                      |       |              |
| <b>LEP</b>       |                                |                               |                      |       |              |
| <b>rs7799039</b> |                                |                               |                      |       |              |
| GG               | 10 (62,5%)                     | 6 (37,5%)                     | <b>0,0147</b>        | 0,062 | 0,007; 0,579 |
| GA ou AA (R*)    | 27 (96,4%)                     | 1 (3,6%)                      |                      |       |              |
| AA               | 6 (100%)                       | 0 (0,0%)                      | -                    | -     | -            |
| GA ou GG (R*)    | 31 (81,6%)                     | 7 (18,4%)                     |                      |       |              |
| <b>LEPR</b>      |                                |                               |                      |       |              |
| <b>rs1137101</b> |                                |                               |                      |       |              |
| AA               | 10 (76,9%)                     | 3 (23,1%)                     | 0,4058               | 0,494 | 0,094; 2,606 |
| AG ou GG (R*)    | 27 (87,1%)                     | 4 (12,9%)                     |                      |       |              |
| GG               | 6 (66,7%)                      | 3 (33,3%)                     | 0,1256               | 0,258 | 0,046; 1,461 |
| AG ou AA (R*)    | 31 (88,6%)                     | 4 (11,4%)                     |                      |       |              |
| <b>MC4R</b>      |                                |                               |                      |       |              |
| <b>rs489693</b>  |                                |                               |                      |       |              |
| CC               | 19 (86,4%)                     | 3 (13,6%)                     | 0,6811               | 1,407 | 0,276; 7,182 |

|                                                                                                                                                                                                       |            |           |        |       |               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------|--------|-------|---------------|
| CA ou AA (R*)                                                                                                                                                                                         | 18 (81,8%) | 4 (18,2%) |        |       |               |
| AA                                                                                                                                                                                                    | 7 (87,5%)  | 1 (12,5%) | 0,7717 | 1,400 | 0,144; 13,562 |
| CA ou CC (R*)                                                                                                                                                                                         | 30 (83,3%) | 6 (16,7%) |        |       |               |
| <b>rs11782313</b>                                                                                                                                                                                     |            |           |        |       |               |
| TT                                                                                                                                                                                                    | 17 (85,0%) | 3 (15,0%) | 0,8804 | 1,133 | 0,222; 5,788  |
| TC ou CC (R*)                                                                                                                                                                                         | 20 (83,3%) | 4 (16,7%) |        |       |               |
| CC                                                                                                                                                                                                    | 2 (100%)   | 0 (0,0%)  | -      | -     | -             |
| TC ou TT (R*)                                                                                                                                                                                         | 35 (83,3%) | 7 (16,7%) |        |       |               |
| <b>ABCB1</b>                                                                                                                                                                                          |            |           |        |       |               |
| <b>rs1045642</b>                                                                                                                                                                                      |            |           |        |       |               |
| AA                                                                                                                                                                                                    | 6 (100%)   | 0 (0,0%)  | -      | -     | -             |
| AG ou GG (R*)                                                                                                                                                                                         | 31 (81,6%) | 7 (18,4%) |        |       |               |
| GG                                                                                                                                                                                                    | 9 (69,2%)  | 4 (30,8%) | 0,0959 | 0,241 | 0,045; 1,287  |
| AG ou AA (R*)                                                                                                                                                                                         | 28 (90,3%) | 3 (9,7%)  |        |       |               |
| <b>rs1128503</b>                                                                                                                                                                                      |            |           |        |       |               |
| AA                                                                                                                                                                                                    | 6 (85,7%)  | 1 (14,3%) | 0,8982 | 1,161 | 0,118; 11,472 |
| AG ou GG (R*)                                                                                                                                                                                         | 31 (83,8%) | 6 (16,2%) |        |       |               |
| GG                                                                                                                                                                                                    | 14 (82,4%) | 3 (17,6%) | 0,8027 | 0,812 | 0,158; 4,175  |
| AG ou AA (R*)                                                                                                                                                                                         | 23 (85,2%) | 4 (14,8%) |        |       |               |
| <b>rs2032582</b>                                                                                                                                                                                      |            |           |        |       |               |
| CC                                                                                                                                                                                                    | 14 (77,8%) | 4 (22,2%) | 0,4110 | 0,343 | 0,027; 4,399  |
| TT ou AA ou TA ou CA ou CT (R*)                                                                                                                                                                       | 23 (88,5%) | 3 (11,5%) |        |       |               |
| AA                                                                                                                                                                                                    | 2 (66,7%)  | 1 (33,3%) | 0,3480 | 0,457 | 0,089; 2,348  |
| TT ou CC ou AT ou CA ou CT (R*)                                                                                                                                                                       | 35 (85,4%) | 6 (14,6%) |        |       |               |
| R* - Genótipo referência na comparação da regressão logística. <i>regressão logística simples</i> / OR=razão de chances / IC95%=intervalo de 95% de confiança para a OR / ref=categoria de referência |            |           |        |       |               |

**Tabela 33.** Regressão logística multivariada entre C.A e os e as variantes genéticas estudadas (n = 44).

| Variável         | p-value <sup>4</sup> | OR    | IC 95%       |
|------------------|----------------------|-------|--------------|
| <b>LEP</b>       |                      |       |              |
| <b>rs7799039</b> | 0,0147               | 0,062 | 0,007; 0,579 |

As tabelas 34 e 35 trazem um resumo das regressões logística que foram significativas no estudo.

**Tabela 34.** Regressão logística univariada significativas com as variantes genéticas com as reações adversas estudadas.

| Gene                        | Hipercolesterolemia | LDL | HDL                                                                   | VLDL | Triglicerídeos | VHS                                                                | C.A |
|-----------------------------|---------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------|------|----------------|--------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>ABCB1</b><br>(rs1045642) |                     |     | 7,2<br>vezes<br>mais<br>chances<br>AG ou<br>GG em<br>relação<br>ao AA |      |                |                                                                    |     |
| <b>MC4R</b><br>(rs489693)   |                     |     |                                                                       |      |                | 6,6<br>vezes<br>mais<br>chances<br>CA ou<br>AA em<br>relação<br>CC |     |

Para o rs1045642 do gene ABCB1, o genótipo AA é protetor para a redução do HDL em relação aos outros. Abreviações: 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.

**Tabela 35.** Regressão logística múltipla significativas com as variantes genéticas estudados com as reações adversas estudadas.

| Gene                        | HDL                                                                    | VHS                                                                |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>ABCB1</b><br>(rs1045642) | 13,7<br>vezes<br>mais<br>chances<br>AG ou<br>GG em<br>relação<br>ao AA |                                                                    |
| <b>MC4R</b><br>(rs489693)   |                                                                        | 6,6<br>vezes<br>mais<br>chances<br>CA ou<br>AA em<br>relação<br>CC |

Para o rs1045642 do gene ABCB1, o genótipo AA é protetor para a redução do HDL em relação aos outros. Abreviações: 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.

#### 4.8.2. Regressão logística das variantes genéticas com concentração plasmática

##### categorizada

A tabela 36, apresenta a associação entre a clozapina e as variantes genéticas, não houve associação estatística.

**Tabela 36.** Associação entre a clozapina categorizada (dose total) e variante genética.

| Variável      | Dose CLZ = 0 – 600 ng/mL<br>(n = 39) | Dose CLZ = 601 – 899<br>ng/mL (n = 7) | Total       | p-value             |
|---------------|--------------------------------------|---------------------------------------|-------------|---------------------|
| CYP1A2        |                                      |                                       |             |                     |
| rs762551      |                                      |                                       |             |                     |
| CC            | 4 (66.7%)                            | 2 (33.3%)                             | 6 (13.0%)   | 0.2214 <sup>3</sup> |
| CA ou AA      | 35 (87.5%)                           | 5 (12.5%)                             | 40 (87.0%)  |                     |
| CA ou CC      | 39 (84.8%)                           | 7 (15.2%)                             | 46 (100.0%) | -                   |
| rs2470890     |                                      |                                       |             |                     |
| TT            | 8 (100.0%)                           | 0 (0.0%)                              | 8 (17.4%)   | 0.3248 <sup>3</sup> |
| TC ou CC (R*) | 31 (81.6%)                           | 7 (18.4%)                             | 38 (82.6%)  |                     |
| CC            | 12 (66.7%)                           | 6 (33.3%)                             | 18 (39.1%)  | 0.0103 <sup>3</sup> |
| TC ou TT (R*) | 27 (96.4%)                           | 1 (3.6%)                              | 28 (60.9%)  |                     |
| rs2069514     |                                      |                                       |             |                     |
| GG            | 29 (93.5%)                           | 2 (6.5%)                              | 31 (67.4%)  | 0.0291 <sup>3</sup> |
| AG ou AA (R*) | 10 (66.7%)                           | 5 (33.3%)                             | 15 (32.6%)  |                     |
| AA            | 0 (0.0%)                             | 2 (100.0%)                            | 2 (4.3%)    | -                   |
| AG ou GG (R*) | 39 (88.6%)                           | 5 (11.4%)                             | 44 (95.7%)  |                     |
| CYP3A4        |                                      |                                       |             |                     |
| rs2740574     |                                      |                                       |             |                     |
| CC            | 2 (66.7%)                            | 1 (33.3%)                             | 3 (6.5%)    | 0.3980 <sup>3</sup> |
| CT ou TT (R*) | 37 (86.0%)                           | 6 (14.0%)                             | 43 (93.5%)  |                     |
| TT            | 28 (90.3%)                           | 3 (9.7%)                              | 31 (67.4%)  | 0.1929 <sup>3</sup> |
| CT ou CC (R*) | 11 (73.3%)                           | 4 (26.7%)                             | 15 (32.6%)  |                     |
| LEP           |                                      |                                       |             |                     |
| rs7799039     |                                      |                                       |             |                     |
| GG            | 12 (75.0%)                           | 4 (25.0%)                             | 16 (34.8%)  | 0.2163 <sup>3</sup> |
| GA ou AA (R*) | 27 (90.0%)                           | 3 (10.0%)                             | 30 (65.2%)  |                     |
| AA            | 6 (85.7%)                            | 1 (14.3%)                             | 7 (15.2%)   | 1.0000 <sup>3</sup> |
| GA ou GG (R*) | 33 (84.6%)                           | 6 (15.4%)                             | 39 (84.8%)  |                     |
| LEPR          |                                      |                                       |             |                     |
| rs1137101     |                                      |                                       |             |                     |
| AA            | 13 (86.7%)                           | 2 (13.3%)                             | 15 (32.6%)  | 1.0000 <sup>3</sup> |
| AG ou GG (R*) | 26 (83.9%)                           | 5 (16.1%)                             | 31 (67.4%)  |                     |
| GG            | 7 (77.8%)                            | 2 (22.2%)                             | 9 (19.6%)   | 0.6091 <sup>3</sup> |

|                                 |            |           |            |                     |
|---------------------------------|------------|-----------|------------|---------------------|
| AG ou AA (R*)                   | 32 (86.5%) | 5 (13.5%) | 37 (80.4%) |                     |
| <b>MC4R</b>                     |            |           |            |                     |
| <b>rs489693</b>                 |            |           |            |                     |
| CC                              | 18 (78.3%) | 5 (21.7%) | 23 (50.0%) | 0.4140 <sup>3</sup> |
| CA ou AA (R*)                   | 21 (91.3%) | 2 (8.7%)  | 23 (50.0%) |                     |
| AA                              | 7 (87.5%)  | 1 (12.5%) | 8 (17.4%)  | 1.0000 <sup>3</sup> |
| CA ou CC (R*)                   | 32 (84.2%) | 6 (15.8%) | 38 (82.6%) |                     |
| <b>rs11782313</b>               |            |           |            |                     |
| TT                              | 19 (90.5%) | 2 (9.5%)  | 21 (45.7%) | 0.4285 <sup>3</sup> |
| TC ou CC (R*)                   | 20 (80.0%) | 5 (20.0%) | 25 (54.3%) |                     |
| CC                              | 2 (100.0%) | 0 (0.0%)  | 2 (4.3%)   | -                   |
| TC ou TT (R*)                   | 37 (84.1%) | 7 (15.9%) | 44 (95.7%) |                     |
| <b>ABCB1</b>                    |            |           |            |                     |
| <b>rs1045642</b>                |            |           |            |                     |
| AA                              | 6 (85.7%)  | 1 (14.3%) | 7 (15.2%)  | 1.0000 <sup>3</sup> |
| AG ou GG (R*)                   | 33 (84.6%) | 6 (15.4%) | 39 (84.8%) |                     |
| GG                              | 10 (76.9%) | 3 (23.1%) | 13 (28.3%) | 0.3851 <sup>3</sup> |
| AG ou AA (R*)                   | 29 (87.9%) | 4 (12.1%) | 33 (71.7%) |                     |
| <b>rs1128503</b>                |            |           |            |                     |
| AA                              | 7 (87.5%)  | 1 (12.5%) | 8 (17.4%)  | 1.0000 <sup>3</sup> |
| AG ou GG (R*)                   | 32 (84.2%) | 6 (15.8%) | 38 (82.6%) |                     |
| GG                              | 14 (82.4%) | 3 (17.6%) | 17 (37.0%) | 1.0000 <sup>3</sup> |
| AG ou AA (R*)                   | 25 (86.2%) | 4 (13.8%) | 29 (63.0%) |                     |
| <b>rs2032582</b>                |            |           |            |                     |
| CC                              | 15 (83.3%) | 3 (16.7%) | 18 (39.1%) | 1.0000 <sup>3</sup> |
| TT ou AA ou TA ou CA ou CT (R*) | 24 (85.7%) | 4 (14.3%) | 28 (60.9%) |                     |
| AA                              | 4 (100.0%) | 0 (0.0%)  | 4 (8.7%)   | 1.0000 <sup>3</sup> |
| TT ou CC ou AT ou CA ou CT (R*) | 35 (83.3%) | 7 (16.7%) | 42 (91.3%) |                     |

n = número absoluto de pacientes; <sup>3</sup>Teste Exato de Fisher

A tabela 37, apresenta a associação entre o metabólito de clozapina e as variantes genéticas, não houve associação estatística.

**Tabela 37.** Associação entre a clozapina categorizada (metabólito) e variante genética.

| Variável      | Dose CLZ (0 –<br>600) ng/mL<br>(n = 39) | Dose CLZ (601<br>– 899 ng/mL)<br>(n = 7) | Dose CLZ<br>> 899 ng/mL<br>(n = 13) | Total       | p-value <sup>4</sup> |
|---------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------|-------------|----------------------|
| CYP1A2        |                                         |                                          |                                     |             |                      |
| rs762551      |                                         |                                          |                                     |             |                      |
| CC            | 3 (50.0%)                               | 1 (16.7%)                                | 2 (33.3%)                           | 6 (13.0%)   | 1.0000 <sup>3</sup>  |
| CA ou AA      | 24 (60.0%)                              | 5 (12.5%)                                | 11 (27.5%)                          | 40 (87.0%)  |                      |
| CA ou CC      | 27 (58.7%)                              | 6 (13.0%)                                | 13 (28.3%)                          | 46 (100.0%) |                      |
| rs2470890     |                                         |                                          |                                     |             |                      |
| TT            | 6 (75.0%)                               | 1 (12.5%)                                | 1 (12.5%)                           | 8 (17.4%)   | 0.7398 <sup>3</sup>  |
| TC ou CC (R*) | 21 (55.3%)                              | 5 (13.2%)                                | 12 (31.6%)                          | 38 (82.6%)  |                      |
| CC            | 10 (55.6%)                              | 3 (16.7%)                                | 5 (27.8%)                           | 18 (39.1%)  | 0.9107 <sup>3</sup>  |
| TC ou TT (R*) | 17 (60.7%)                              | 3 (10.7%)                                | 8 (28.6%)                           | 28 (60.9%)  |                      |
| rs2069514     |                                         |                                          |                                     |             |                      |
| GG            | 19 (61.3%)                              | 4 (12.9%)                                | 8 (25.8%)                           | 31 (67.4%)  | 0.9018 <sup>3</sup>  |
| AG ou AA (R*) | 8 (53.3%)                               | 2 (13.3%)                                | 5 (33.3%)                           | 15 (32.6%)  |                      |
| AA            | 0 (0.0%)                                | 1 (50.0%)                                | 1 (50.0%)                           | 2 (4.3%)    | -                    |
| AG ou GG (R*) | 27 (61.4%)                              | 5 (11.4%)                                | 12 (27.3%)                          | 44 (95.7%)  |                      |
| CYP3A4        |                                         |                                          |                                     |             |                      |
| rs2740574     |                                         |                                          |                                     |             |                      |
| CC            | 1 (33.3%)                               | 1 (33.3%)                                | 1 (33.3%)                           | 3 (6.5%)    | 0.5067 <sup>3</sup>  |
| CT ou TT (R*) | 26 (60.5%)                              | 5 (11.6%)                                | 12 (27.9%)                          | 43 (93.5%)  |                      |
| TT            | 17 (54.8%)                              | 5 (16.1%)                                | 9 (29.0%)                           | 31 (67.4%)  | 0.8180 <sup>3</sup>  |
| CT ou CC (R*) | 10 (66.7%)                              | 1 (6.7%)                                 | 4 (26.7%)                           | 15 (32.6%)  |                      |
| LEP           |                                         |                                          |                                     |             |                      |
| rs7799039     |                                         |                                          |                                     |             |                      |
| GG            | 8 (50.0%)                               | 1 (6.3%)                                 | 7 (43.8%)                           | 16 (34.8%)  | 0.2739 <sup>3</sup>  |
| GA ou AA (R*) | 19 (63.3%)                              | 5 (16.7%)                                | 6 (20.0%)                           | 30 (65.2%)  |                      |
| AA            | 4 (57.1%)                               | 1 (14.3%)                                | 2 (28.6%)                           | 7 (15.2%)   | 1.0000 <sup>3</sup>  |
| GA ou GG (R*) | 23 (59.0%)                              | 5 (12.8%)                                | 11 (28.2%)                          | 39 (84.8%)  |                      |
| LEPR          |                                         |                                          |                                     |             |                      |
| rs1137101     |                                         |                                          |                                     |             |                      |
| AA            | 10 (66.7%)                              | 2 (13.3%)                                | 3 (20.0%)                           | 15 (32.6%)  | 0.8180 <sup>3</sup>  |
| AG ou GG (R*) | 17 (54.8%)                              | 4 (12.9%)                                | 10 (32.3%)                          | 31 (67.4%)  |                      |
| GG            | 5 (55.6%)                               | 1 (11.1%)                                | 3 (33.3%)                           | 9 (19.6%)   | 1.0000 <sup>3</sup>  |
| AG ou AA (R*) | 22 (59.5%)                              | 5 (13.5%)                                | 10 (27.0%)                          | 37 (80.4%)  |                      |

| <b>MC4R</b>                     |            |           |            |            |                     |
|---------------------------------|------------|-----------|------------|------------|---------------------|
| <b>rs489693</b>                 |            |           |            |            |                     |
| CC                              | 12 (52.2%) | 4 (17.4%) | 7 (30.4%)  | 23 (50.0%) | 0.7074 <sup>3</sup> |
| CA ou AA (R*)                   | 15 (65.2%) | 2 (8.7%)  | 6 (26.1%)  | 23 (50.0%) |                     |
| AA                              | 6 (75.0%)  | 1 (12.5%) | 1 (12.5%)  | 8 (17.4%)  | 0.7398 <sup>3</sup> |
| CA ou CC (R*)                   | 21 (55.3%) | 5 (13.2%) | 12 (31.6%) | 38 (82.6%) |                     |
| <b>rs11782313</b>               |            |           |            |            |                     |
| TT                              | 11 (52.4%) | 3 (14.3%) | 7 (33.3%)  | 21 (45.7%) | 0.7654 <sup>3</sup> |
| TC ou CC (R*)                   | 16 (64.0%) | 3 (12.0%) | 6 (24.0%)  | 25 (54.3%) |                     |
| CC                              | 1 (50.0%)  | 1 (50.0%) | 0 (0.0%)   | 2 (4.3%)   | -                   |
| TC ou TT (R*)                   | 26 (59.1%) | 5 (11.4%) | 13 (29.5%) | 44 (95.7%) |                     |
| <b>ABCB1</b>                    |            |           |            |            |                     |
| <b>rs1045642</b>                |            |           |            |            |                     |
| AA                              | 4 (57.1%)  | 1 (14.3%) | 2 (28.6%)  | 7 (15.2%)  | 1.0000 <sup>3</sup> |
| AG ou GG (R*)                   | 23 (59.0%) | 5 (12.8%) | 11 (28.2%) | 39 (84.8%) |                     |
| GG                              | 6 (46.2%)  | 1 (7.7%)  | 6 (46.2%)  | 13 (28.3%) | 0.2655 <sup>3</sup> |
| AG ou AA (R*)                   | 21 (63.6%) | 5 (15.2%) | 7 (21.2%)  | 33 (71.7%) |                     |
| <b>rs1128503</b>                |            |           |            |            |                     |
| AA                              | 4 (50.0%)  | 2 (25.0%) | 2 (25.0%)  | 8 (17.4%)  | 0.4743 <sup>3</sup> |
| AG ou GG (R*)                   | 23 (60.5%) | 4 (10.5%) | 11 (28.9%) | 38 (82.6%) |                     |
| GG                              | 10 (58.8%) | 2 (11.8%) | 5 (29.4%)  | 17 (37.0%) | 1.0000 <sup>3</sup> |
| AG ou AA (R*)                   | 17 (58.6%) | 4 (13.8%) | 8 (27.6%)  | 29 (63.0%) |                     |
| <b>rs2032582</b>                |            |           |            |            |                     |
| CC                              | 11 (61.1%) | 2 (11.1%) | 5 (27.8%)  | 18 (39.1%) | 1.0000 <sup>3</sup> |
| TT ou AA ou TA ou CA ou CT (R*) | 16 (57.1%) | 4 (14.3%) | 8 (28.6%)  | 28 (60.9%) |                     |
| AA                              | 2 (50.0%)  | 0 (0.0%)  | 2 (50.0%)  | 4 (8.7%)   | 0.7670 <sup>3</sup> |
| TT ou CC ou AT ou CA ou CT (R*) | 25 (59.5%) | 6 (14.3%) | 11 (26.2%) | 42 (91.3%) |                     |

n = número absoluto de pacientes; <sup>3</sup>Teste Exato de Fisher

## 5. DISCUSSÃO

A psiquiatria moderna enfrenta um desafio complexo e multifacetado em relação ao tratamento eficaz de transtornos mentais como, TAB, TEA, esquizofrenia entre vários outros que afetam milhões de pessoas em todo o mundo (151,152)A variabilidade interindividual na resposta aos medicamentos psiquiátricos é um obstáculo significativo que limita a eficácia dessas intervenções (152).

A não adesão ao tratamento dos pacientes com ERT pode aumentar o risco de recaídas (153), resultando em prejuízo social e cognitivo, re-hospitalização psiquiátrica, risco de suicídio e aumento no custo de tratamento (153).O complexo perfil de RAMs da CLZ e a falta de explicações adequadas para os pacientes podem influenciar na adesão ao tratamento (153). Observamos em nosso estudo que 24% dos pacientes inicialmente incluídos tiveram que ser excluídos após a determinação plasmática da CLZ e seu metabólito por espectrometria de massas, considerado o padrão ouro para observar adesão ao tratamento, uma vez que a concentração plasmática foi zero, apesar de os mesmos afirmarem que estavam tomando o medicamento.

A caracterização sociodemográfica dos pacientes revelou uma média de idade de 32,5 anos, predominantemente homens, brancos, solteiros, desempregados, e a maioria com diagnóstico de esquizofrenia. Esses resultados estão alinhados com estudos da literatura, que mostram que a esquizofrenia geralmente se manifesta em adultos jovens, com um leve predomínio em homens e impactos significativos nas relações sociais e no emprego (154,155).

A presença de histórico familiar de transtorno mental em 41,3% dos pacientes destaca a importância da genética na etiologia dos transtornos mentais, mas também sublinha a complexa interação entre fatores genéticos e ambientais (156).

Um estudo recente conduzido por Iqbal e colaboradores (2020) demonstrou que as principais RAMs relatadas por pacientes em uso de CLZ foram sedação, fadiga, agitação, tontura, sialorreia, ganho de peso, taquicardia, dor de cabeça, constipação e confusão; e estavam entre

as maiores reações adversas registradas nos três primeiros meses (157). Comparando esses resultados com os de nosso estudo, verificamos que as RAMs mais frequentes estavam relacionadas ao metabolismo de lipídios, processos inflamatórios e ganho de peso. É importante ressaltar que o foco deste trabalho foi nas RAMs relacionadas aos metabolismos de lipídios, carboidratos, marcadores inflamatórios e ganho de peso, portanto, muitas das RAMs consideradas frequentes e importantes no uso da CLZ não foram avaliadas. Outro ponto importante é que este trabalho avaliou as RAMs tardias.

A literatura sugere que existe uma relação positiva entre idade e RAMs induzidas por CLZ, tais como ganho de peso e risco cardiovascular, principalmente miocardites e cardiopatias (158–160). Porém no nosso estudo não observamos relação entre a idade e as RAMs estudadas.

Estudos sugerem que mulheres possuem um risco maior de RAMs em relação aos homens e que as admissões hospitalares relacionadas a RAMs são mais comuns no gênero feminino e em pacientes idosos (161,162). Alguns estudos sugerem que o ganho de peso, hipertensão, dislipidemias e outras síndromes metabólicas também são mais prevalentes em mulheres em uso de CLZ (163,164). Nosso estudo não demonstrou grandes diferenças na presença de RAMs entre homens e mulheres, sendo a única diferença significativa o fato de os homens apresentarem mais hipertrigliceridemia.

Os parâmetros clínicos e laboratoriais são importantes indicadores da segurança e eficácia do tratamento com CLZ. Ao observarmos nossos resultados, as RAMs mais importantes em prevalência e gravidade foram aquelas relacionadas ao perfil lipídico (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) e ao ganho de peso.

O aumento das concentrações de colesterol total e LDL após a introdução da CLZ é consistente com relatos anteriores da literatura que associam o uso de antipsicóticos atípicos ao risco de dislipidemia (165), podendo aumentar o risco cardiovascular a longo prazo (165,166).

O ganho de peso é uma RAM significativamente associada ao uso de antipsicóticos, incluindo a CLZ (167). O aumento de peso observado neste estudo já é descrito na literatura,

que destaca o risco de ganho de peso significativo durante o tratamento com CLZ e outros antipsicóticos (168).

A prevalência de hipertrigliceridemia e seu impacto no ganho de peso, especialmente em homens, enfatiza a necessidade de abordagens individualizadas para a gestão de RAMs, conforme avaliados na literatura (169).

Com o objetivo de equilibrar a eficácia e o risco de RAMs, as diretrizes recomendam a prescrição de doses de manutenção de CLZ que levem a concentrações plasmáticas entre 350-600 ng/mL (faixa terapêutica) (98). Em nossos pacientes, a média da concentração de CLZ foi de 638,2 ng/mL no quadro geral, sendo que 18 indivíduos apresentaram uma concentração plasmática de CLZ acima de 600 ng/mL. Entretanto, sem avaliações regulares da farmacocinética da CLZ, a grande variabilidade interindividual no metabolismo da CLZ torna a prescrição ideal de doses seguras e eficazes de CLZ um exercício de tentativa e erro (170).

No nosso estudo não observamos nenhuma correlação das faixas de concentração entre os parâmetros estudados. O estudo de Pardiñas e colaboradores, (171), discute que existe um aumento das evidências da relação entre a farmacocinética da CLZ e a ancestralidade. Esse trabalho também identifica que o metabolismo mais lento da CLZ relatado anteriormente para indivíduos de ascendência do leste asiático provavelmente também se aplica aos do sudoeste asiático, enquanto o metabolismo rápido da CLZ parece ser comum em africanos subsaarianos (130). Portanto, é improvável que os protocolos de dosagem e titulação da CLZ desenvolvidos com base em dados de populações de descendência europeia sejam ideais para uma proporção substancial da humanidade, e a prática clínica atual deve ser auxiliada por abordagens de monitoramento de medicamentos terapêuticos (TDM) sempre que possível. De fato, estudos realizados nos EUA destacam que a subutilização da CLZ é atualmente maior em todos os grupos não brancos (172).

Os estudos da literatura também não apresentam correlações entre as concentrações de colesterol e a concentração plasmática da CLZ. Podemos citar, dentre eles, o estudo de

Subramaniam e Skokou (173,174), que não encontrou relação entre a concentração de CLZ e o aumento da concentração de colesterol total e triglicerídeos. Na mesma linha, um estudo observacional prospectivo que examinou as associações entre a resposta terapêutica à CLZ e a desregulação lipídica em 49 pacientes (175), mostrou que o aumento da concentração de TG foi associado à resposta clínica ao tratamento, mas as concentrações plasmáticas de CLZ não se correlacionaram com o aumento de TG. Outros estudos também não encontraram a associação da concentração plasmática de CLZ com os parâmetros de perfil lipídico (176,177). Já em outro estudo transversal, verificou-se que a TG se correlacionava com a concentração plasmática de CLZ (178).

A análise das variantes genéticas nos genes da família Citocromo P450 é de particular interesse, pois essas enzimas desempenham um papel fundamental no metabolismo de muitos medicamentos, sobretudo dos antipsicóticos (179). A variabilidade genética nos genes CYP1A2 e CYP3A4 pode influenciar significativamente a taxa de metabolização da CLZ. A observação de frequências alélicas semelhantes às globais e brasileiras em grande parte das variantes genéticas estudadas sugere uma concordância com as populações de referência, o que talvez possa ser explicado pela maioria de indivíduos brancos, possivelmente de ancestralidade europeia.

Medicamentos antipsicóticos são primariamente metabolizados pelas enzimas CYP2D6, CYP3A4 e CYP1A2 (180). A revisão de Yoshida e Muller inclui vários estudos sugerindo que a resposta a antipsicóticos é influenciada por variantes genéticas em *CYP* e *ABCB1* (181). Contudo, esta revisão conclui que a associação entre genes relacionados ao transporte e metabolização de agentes antipsicóticos ainda é controversa e mais estudos são necessários. De fato, ao observarmos as recomendações de agências regulatórias e consórcios de farmacogenômica, não existe recomendação para a realização de testes farmacogenômicos para a CLZ, e o maior nível de evidência encontrado no *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)* é C para a *CYP2D6* (181).

Em nosso estudo, encontramos algumas regressões logísticas significativas com as variantes genéticas estudadas. Para o gene *ABCB1* (rs1045642), os genótipos AG ou GG tiveram 13,7 vezes mais chances de redução de HDL em relação ao genótipo AA. O estudo de Piatkov e colaboradores (86) demonstrou que essa variante pode influenciar no ganho de peso e na presença de hipertensão, mas não observou nenhuma relação dessa variante com o perfil lipídico. Outro estudo também não observou correlação dessa variante com variações metabólicas(182).

Outra regressão logística no nosso estudo mostrou que o genótipo CA ou AA no gene *MC4R* (rs489693) tem 6,6 vezes mais chances de ter aumento de VHS em relação ao genótipo CC. Não encontramos na literatura estudos que relacionem essa variante genéticas com o VHS, mas já é sabido que o alelo A aumento em 2,2 vezes o risco para aumento de peso (183).

As limitações deste estudo são especialmente as relacionadas ao tamanho amostral, que foi agravado pela pandemia da SARS-COV2, uma vez que estudos genéticos requerem tamanhos amostrais maiores para resultados mais robustos. Porém, vale lembrar que as populações de pacientes com transtornos mentais são bem complexas dificultando a inserção desses indivíduos em estudos, além disso, a CLZ é geralmente uma medicação que é administrada após várias outras abordagens e subutilizadas pelo corpo clínico limitando o tamanho amostral.

## 6. CONCLUSÕES

- A caracterização sociodemográfica dos pacientes revelou uma média de idade de 32,5 anos, predominantemente homens, brancos, solteiros, desempregados e a maioria com diagnóstico de esquizofrenia;
- Quando observamos nossos resultados as RAMs mais importantes em prevalência e em gravidade, foram aquelas relacionadas ao perfil lipídico (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) e ao ganho de peso;
- A concentração plasmática de CLZ não se correlacionou com nenhum parâmetro estudado;
- As frequências das variantes genéticas estudadas estão de acordo com o que está relatado em literatura para população brasileira e mundial;
- Para o gene ABCB1 (rs1045642) os genótipos AG ou GG tiveram 13,7 vezes mais chances de redução de HDL em relação ao genótipo AA;
- O genótipo CA ou AA no gene MC4R (rs489693) tem 6,6 vezes mais chances de ter aumento de VHS em relação ao genótipo CC.

## 8. REFERÊNCIAS

1. Wahbeh MH, Avramopoulos D. Gene-Environment Interactions in Schizophrenia: A Literature Review. *Genes (Basel)*. 2021 Nov 23;12(12):1850.
2. Uher R. Gene-environment interactions in severe mental illness. *Front Psychiatry*. 2014;5(MAY):1–9.
3. Salvatore JE, Dick DM. Genetic influences on conduct disorder. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2018;91:91–101. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.06.034>
4. Assary E, Vincent JP, Keers R, Pluess M. Gene-environment interaction and psychiatric disorders: Review and future directions. *Semin Cell Dev Biol*. 2018 May;77:133–43.
5. Polanczyk G V. Em busca das origens desenvolvimentais dos transtornos mentais. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*. 2009;31(1):6–12.
6. Hawi Z, Tong J, Dark C, Yates H, Johnson B, Bellgrove MA. The role of cadherin genes in five major psychiatric disorders: A literature update. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2018;177(2):168–80.
7. Chen X, Long F, Cai B, Chen X, Chen G. A novel relationship for schizophrenia, bipolar and major depressive disorder Part 3: Evidence from chromosome 3 high density association screen. *Journal of Comparative Neurology*. 2018;526(1):59–79.
8. Green EK, Grozeva D, Jones I, Jones L, Kirov G, Caesar S, et al. The bipolar disorder risk allele at CACNA1C also confers risk of recurrent major depression and of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2010;15(10):1016–22.
9. Nakamura T, Takata A. The molecular pathology of schizophrenia: an overview of existing knowledge and new directions for future research. *Molecular Psychiatry*. Springer Nature; 2023.
10. Boxell O, Marquis A. An Integral Analysis of the Etiology and Treatment of Schizophrenia: Integrated Pluralism in Research and Clinical Practice. *J Psychother Integr*. 2022;32(4).
11. Citrome L, McEvoy JP, Saklad SR. A guide to the management of clozapine-related tolerability and safety concerns. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2016;10(3):163-177D.
12. Nugent NR, Tyrka AR, Carpenter LL, Price LH. Gene–environment interactions: early life stress and risk for depressive and anxiety disorders. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 Mar 12;214(1):175–96.
13. Holz NE, Zohsel K, Laucht M, Banaschewski T, Hohmann S, Brandeis D. Gene x environment interactions in conduct disorder: Implications for future treatments. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2018;91:239–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.08.017>

14. Fusar-Poli P, Tantardini M, De Simone S, Ramella-Cravaro V, Oliver D, Kingdon J, et al. Deconstructing Vulnerability for Psychosis: Meta-Analysis of Environmental Risk Factors for Psychosis in Subjects at Ultra High-Risk. *European Psychiatry*. 2017 Feb 16;40:65–75.
15. Wahbeh MH, Avramopoulos D. Gene-Environment Interactions in Schizophrenia: A Literature Review. *Genes (Basel)*. 2021 Nov 23;12(12):1850.
16. Pettit Bruns D, Kraguljac N V. Co-occurring opioid use disorder and serious mental illness: A selective literature review. *Journal of Nursing Scholarship*. 2023 May 3;55(3):646–54.
17. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Substance Abuse and Mental Health Services Administration [Internet]. [cited 2024 Jun 7]. Available from: <https://www.samhsa.gov/find-help/disorders>
18. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) . 2014.
19. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia—An Overview. *JAMA Psychiatry*. 2020 Feb 1;77(2):201.
20. Faden J, Citrome L. Schizophrenia: One Name, Many Different Manifestations. *Medical Clinics of North America*. 2023 Jan;107(1):61–72.
21. Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia. *The Lancet*. 2022 Jan;399(10323):473–86.
22. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 2008;30(1):67–76.
23. Moslem M, Olive J, Falk A. Stem cell models of schizophrenia, what have we learned and what is the potential? *Schizophr Res* [Internet]. 2018;(xxxx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.12.023>
24. Mak M, Samochowiec J, Frydecka D, Pełka-Wysiecka J, Szmida E, Karpiński P, et al. First-episode schizophrenia is associated with a reduction of HERV-K methylation in peripheral blood. *Psychiatry Res*. 2019;271(December 2018):459–63.
25. Nucifora FC, Mihaljevic M, Lee BJ, Sawa A. Clozapine as a Model for Antipsychotic Development. *Neurotherapeutics*. 2017;14(3):750–61.
26. Castillejos MC, Martín-Pérez C, Moreno-Küstner B. Incidence of psychotic disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses. *Schizophr Res*. 2019;204:458–9.
27. Leitão RJ, Ferraz MB, Chaves AC, Mari JJ. Cost of schizophrenia: Direct costs and use of resources in the State of São Paulo. *Rev Saude Publica*. 2006;40(2):304–9.
28. Matos G, Guarniero FB, Hallak JE, Bressan RA. Schizophrenia, the forgotten disorder: The scenario in Brazil. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2015;37(4):269–70.

29. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017 Sep;390(10100):1211–59.
30. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: A reexamination. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(3):247–53.
31. Olfson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS. Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(12):1172–81.
32. Schoenbaum M, Sutherland JM, Chappel A, Azrin S, Goldstein AB, Rupp A, et al. Twelve-Month Health Care Use and Mortality in Commercially Insured Young People with Incident Psychosis in the United States. *Schizophr Bull*. 2017;43(6):1262–72.
33. Simon GE, Stewart C, Yarborough BJ, Lynch F, Coleman KJ, Beck A, et al. Mortality rates after the first diagnosis of psychotic disorder in adolescents and young adults. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(3):254–60.
34. Tsai J, Rosenheck RA. Psychiatric comorbidity among adults with schizophrenia: A latent class analysis. *Psychiatry Res*. 2013 Nov;210(1):16–20.
35. Wu EQ, Shi L, Birnbaum H, Hudson T, Kessler R. Annual prevalence of diagnosed schizophrenia in the USA: A claims data analysis approach. *Psychol Med*. 2006;36(11):1535–40.
36. Rybakowski J, Rybakowski F. Evolutionary aspects of bipolar affective illness. *Psychiatr Pol*. 2023 Oct 31;57(5):941–53.
37. Pompili M, Gonda X, Serafini G, Innamorati M, Sher L, Amore M, et al. Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of the literature. *Bipolar Disord*. 2013 Aug 12;15(5):457–90.
38. Foroughi M, Medina Inojosa JR, Lopez-Jimenez F, Saeidifard F, Suarez L, Stokin GB, et al. Association of Bipolar Disorder With Major Adverse Cardiovascular Events: A Population-Based Historical Cohort Study. *Psychosom Med*. 2022 Jan;84(1):97–103.
39. Liu YK, Ling S, Lui LMW, Ceban F, Vinberg M, Kessing LV, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus, impaired fasting glucose, general obesity, and abdominal obesity in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022 Mar;300:449–61.
40. Kim AM, Salstein L, Goldberg JF. A Systematic Review of Complex Polypharmacy in Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2021 Jun 1;82(3).
41. Zeidan J, Fombonne E, Scora J, Ibrahim A, Durkin MS, Saxena S, et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Research*. 2022 May 3;15(5):778–90.

42. Hertz-Picciotto I, Schmidt RJ, Krakowiak P. Understanding environmental contributions to autism: Causal concepts and the state of science. *Autism Research*. 2018 Apr 23;11(4):554–86.
43. Zhang F, Roeyers H. Exploring brain functions in autism spectrum disorder: A systematic review on functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) studies. *International Journal of Psychophysiology*. 2019 Mar;137:41–53.
44. World Health Organization (WHO). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders?gclid=CjwKCAiAg9urBhB\\_EiwAgw88mU\\_\\_kdTj2fchWHqf2FRblu5P2idi\\_SN1ULWLzaJ4844sQ8CxBg18LRoC24kQAvD\\_BwE](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders?gclid=CjwKCAiAg9urBhB_EiwAgw88mU__kdTj2fchWHqf2FRblu5P2idi_SN1ULWLzaJ4844sQ8CxBg18LRoC24kQAvD_BwE). 2024.
45. Penner M, Senman L, Andoni L, Dupuis A, Anagnostou E, Kao S, et al. Concordance of Diagnosis of Autism Spectrum Disorder Made by Pediatricians vs a Multidisciplinary Specialist Team. *JAMA Netw Open*. 2023 Jan 25;6(1):e2252879.
46. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington, VA: : American Psychiatric Publishing; 2013.
47. Remington G, Hahn MK, Agarwal SM, Chintoh A, Agid O. Schizophrenia: Antipsychotics and drug development. *Behavioural Brain Research*. 2021 Sep;414:113507.
48. Julayanont P, Suryadevara U. Psychosis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2021 Dec;27(6):1682–711.
49. Meltzer HY. Update on Typical and Atypical Antipsychotic Drugs. *Annu Rev Med*. 2013 Jan 14;64(1):393–406.
50. Mauri MC, Paletta S, Di Pace C, Reggiori A, Cirnigliaro G, Valli I, et al. Clinical Pharmacokinetics of Atypical Antipsychotics: An Update. *Clin Pharmacokinet*. 2018 Dec 19;57(12):1493–528.
51. Chaplin H, Carpenter L, Raz A, Nikiphorou E, Lempp H, Norton S. Summarizing current refractory disease definitions in rheumatoid arthritis and polyarticular juvenile idiopathic arthritis: systematic review. *Rheumatology*. 2021 Aug 2;60(8):3540–52.
52. Wilkowska A, Cubala W. Clozapine As Transformative Treatment In Bipolar Patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019 Oct;Volume 15:2901–5.
53. Chang JS, Ha KS, Lee KY, Kim YS, Ahn YM. The Effects of Long-Term Clozapine Add-On Therapy on the Rehospitalization Rate and the Mood Polarity Patterns in Bipolar Disorders. *J Clin Psychiatry*. 2006 Mar 15;67(03):461–7.
54. Numata S, Umehara H, Ohmori T, Hashimoto R. Clozapine Pharmacogenetic Studies in Schizophrenia: Efficacy and Agranulocytosis. *Front Pharmacol*. 2018;9(September).
55. Meltzer HY. Clozapine: balancing safety with superior antipsychotic efficacy. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2012 Oct;6(3):134–44.

56. Elkis H, Buckley PF. Treatment-Resistant Schizophrenia. *Psychiatric Clinics of North America*. 2016 Jun;39(2):239–65.
57. Elkis H, Louzã MR. New antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Rev Psiquiatr Clín*. 2007;34(SUPPL. 2):193–7.
58. Beck K, Mccutcheon R, Bloomfield MAP, Gaughran F, Reis Marques T, Maccabe J, et al. The practical management of refractory schizophrenia - the Maudsley Treatment REview and Assessment Team service approach. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130(6):427–38.
59. Malhi GS, Bell E, Boyce P, Bassett D, Berk M, Bryant R, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Bipolar disorder summary. *Bipolar Disord*. 2020 Dec 27;22(8):805–21.
60. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh S V, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018 Mar 14;20(2):97–170.
61. Rhee TG, Olfson M, Nierenberg AA, Wilkinson ST. 20-Year Trends in the Pharmacologic Treatment of Bipolar Disorder by Psychiatrists in Outpatient Care Settings. *American Journal of Psychiatry*. 2020 Aug 1;177(8):706–15.
62. Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, et al. Risperidone in the Treatment of Disruptive Behavioral Symptoms in Children With Autistic and Other Pervasive Developmental Disorders. *Pediatrics*. 2004 Nov 1;114(5):e634–41.
63. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, et al. Risperidone in Children with Autism and Serious Behavioral Problems. *New England Journal of Medicine*. 2002 Aug;347(5):314–21.
64. Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, et al. A Placebo-Controlled, Fixed-Dose Study of Aripiprazole in Children and Adolescents With Irritability Associated With Autistic Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 Nov;48(11):1110–9.
65. Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade RD, et al. Aripiprazole in the Treatment of Irritability in Children and Adolescents With Autistic Disorder. *Pediatrics*. 2009 Dec 1;124(6):1533–40.
66. da Rosa ALST, Bezerra OS, Rohde LA, Graeff-Martins AS. Exploring clozapine use in severe psychiatric symptoms associated with autism spectrum disorder: A scoping review. *Journal of Psychopharmacology*. 2024 Apr 4;38(4):324–43.
67. Anderson LT, Campbell M, Adams P, Small AM, Perry R, Shell J. The effects of haloperidol on discrimination learning and behavioral symptoms in autistic children. *J Autism Dev Disord*. 1989 Jun;19(2):227–39.

68. L T Anderson, M Campbell, D M Grega, R Perry, A M Small, W H Green. Haloperidol in the treatment of infantile autism: effects on learning and behavioral symptoms. *American Journal of Psychiatry*. 1984 Oct;141(10):1195–202.
69. CAMPBELL M, ARMENTEROS JL, MALONE RP, ADAMS PB, EISENBERG ZW, OVERALL JE. Neuroleptic-Related Dyskinesias in Autistic Children: A Prospective, Longitudinal Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997 Jun;36(6):835–43.
70. Hollander E, Wasserman S, Swanson EN, Chaplin W, Schapiro ML, Zagursky K, et al. A Double-Blind Placebo-Controlled Pilot Study of Olanzapine in Childhood/Adolescent Pervasive Developmental Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006 Oct;16(5):541–8.
71. Beherec L, Lambrey S, Quilici G, Rosier A, Falissard B, Guillin O. Retrospective Review of Clozapine in the Treatment of Patients With Autism Spectrum Disorder and Severe Disruptive Behaviors. *J Clin Psychopharmacol*. 2011 Jun;31(3):341–4.
72. Sahoo S, Padhy SK, Singla N, Singh A. Effectiveness of clozapine for the treatment of psychosis and disruptive behaviour in a child with Atypical Autism: A case report and a brief review of the evidence. *Asian J Psychiatr*. 2017 Oct;29:194–5.
73. Wink LK, Badran I, Pedapati E V., Sorensen R, Benton SC, Johnson MC, et al. Clozapine for Drug-Refractory Irritability in Individuals with Developmental Disability. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016 Nov;26(9):843–6.
74. National Library of Medicine. Pubchem [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 7]. Available from: [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/rest/pug/compound/cid/2818/png?image\\_size=1024x768](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/rest/pug/compound/cid/2818/png?image_size=1024x768) A
75. The Clozapine Handbook.
76. Manu P, Lapitskaya Y, Shaikh A, Nielsen J. Clozapine Rechallenge After Major Adverse Effects: Clinical Guidelines Based on 259 Cases. *Am J Ther*. 2018;25(2):e218–23.
77. Tornio A, Backman JT. Cytochrome P450 in Pharmacogenetics: An Update. In 2018. p. 3–32.
78. Shad MU. Clozapine toxicity: A discussion of pharmacokinetic factors. *Asian J Psychiatr*. 2008 Dec;1(2):47–9.
79. Thorn CF, Müller DJ, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: Clozapine pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenet Genomics*. 2018 Sep 1;28(9):214–22.
80. Pirmohamed M, Williams D, Madden S, Templeton E, Park BK. Metabolism and bioactivation of clozapine by human liver in vitro. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995 Mar;272(3):984–90.
81. Zhang W V., D’Esposito F, Edwards RJ, Ramzan I, Murray M. Interindividual Variation in Relative CYP1A2/3A4 Phenotype Influences Susceptibility of Clozapine Oxidation to

- Cytochrome P450-Specific Inhibition in Human Hepatic Microsomes. *Drug Metabolism and Disposition*. 2008 Dec;36(12):2547–55.
82. Zhou SF, Yang LP, Zhou ZW, Liu YH, Chan E. Insights into the substrate specificity, inhibitors, regulation, and polymorphisms and the clinical impact of human cytochrome P450 1A2. *AAPS Journal*. 2009;11(3):481–94.
  83. Dratcu L, Grandison A, McKay G, Bamidele A, Vasudevan V. Clozapine-resistant psychosis, smoking, and caffeine: Managing the neglected effects of substances that our patients consume every day. *Am J Ther*. 2007;14(3):314–8.
  84. Haenisch B, Drescher E, Thiemer L, Xin H, Giros B, Gautron S, et al. Interaction of antidepressant and antipsychotic drugs with the human organic cation transporters hOCT1, hOCT2 and hOCT3. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2012 Oct;385(10):1017–23.
  85. Abou El Ela A, Härtter S, Schmitt U, Hiemke C, Spahn-Langguth H, Langguth P. Identification of P-glycoprotein substrates and inhibitors among psychoactive compounds — implications for pharmacokinetics of selected substrates. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2010 Feb 18;56(8):967–75.
  86. Piatkov I, Caetano D, Assur Y, Lau SL, Jones T, Boyages SC, et al. ABCB1 and ABCC1 single-nucleotide polymorphisms in patients treated with clozapine. *Pharmgenomics Pers Med*. 2017 Aug;Volume 10:235–42.
  87. Moons T, de Roo M, Claes S, Dom G. Relationship between P-glycoprotein and second-generation antipsychotics. *Pharmacogenomics*. 2011 Aug;12(8):1193–211.
  88. PharmGKB. PharmGKB [Internet]. [cited 2024 Jun 7]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA166163661>
  89. Citrome L, Volavka J. The psychopharmacology of violence: Making sensible decisions. *CNS Spectr*. 2013;19(5):411–8.
  90. Russo M, Ignjatovic-Ristic D, Cohen D, Arenliu A, Bajraktarov S, Dzibur Kulenovic A, et al. Clozapine prescription rates in Southeast Europe: A cross-sectional study. *Front Psychiatry*. 2023 Apr 11;14.
  91. Zisook S, Domingues I, Compton J. Pharmacologic Approaches to Suicide Prevention. *Focus (Madison)*. 2023 Apr;21(2):137–44.
  92. Meltzer HY. Clozapine Treatment for Suicidality in Schizophrenia<sub>title</sub>International Suicide Prevention Trial (InterSePT)<sub>title</sub> Arch Gen Psychiatry. 2003 Jan 1;60(1):82.
  93. Lewis SW, Barnes TRE, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2006;32(4):715–23.

94. Porcelli S, Balzarro B, Serretti A. Clozapine resistance: Augmentation strategies. *European Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2012;22(3):165–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.08.005>
95. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*. 2013;382(9896):951–62.
96. Perry PJ, Bever KA, Arndt S, Combs MD. Relationship between patient variables and plasma clozapine concentrations: a dosing nomogram. *Biol Psychiatry*. 1998 Oct 15;44(8):733–8.
97. Haring C, Meise U, Humpel C, Saria A, Fleischhacker WW, Hinterhuber H. Dose-related plasma levels of clozapine: influence of smoking behaviour, sex and age. *Psychopharmacology (Berl)*. 1989;99 Suppl:S38-40.
98. Siskind D, Sharma M, Pawar M, Pearson E, Wagner E, Warren N, et al. Clozapine levels as a predictor for therapeutic response: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2021 Nov 25;144(5):422–32.
99. Faber MS, Jetter A, Fuhr U. Assessment of CYP1A2 Activity in Clinical Practice: Why, How, and When? Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2005 Sep;97(3):125–34.
100. Hollingworth SA, Winckel K, Saiepour N, Wheeler AJ, Myles N, Siskind D. Clozapine-related neutropenia, myocarditis and cardiomyopathy adverse event reports in Australia 1993–2014. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(7):1915–21.
101. Nielsen J, Correll CU, Manu P, Kane JM. Termination of clozapine treatment due to medical reasons: When is it warranted and how can it be avoided? *Journal of Clinical Psychiatry*. 2013;74(6):603–13.
102. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* [Internet]. 2010;123(2–3):225–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2010.07.012>
103. Boyda HN, Tse L, Procyshyn RM, Wong D, Wu TKY, Pang CC, et al. A parametric study of the acute effects of antipsychotic drugs on glucose sensitivity in an animal model. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Aug;34(6):945–54.
104. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment – pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther*. 2010 Jan;125(1):169–79.
105. Roerig JL, Steffen KJ, Mitchell JE. Atypical Antipsychotic-Induced Weight Gain. *CNS Drugs*. 2011 Dec;25(12):1035–59.

106. R Leadbetter, M Shetty, D Pavalonis, V Vieweg, P Higgins, M Downs. Clozapine-induced weight gain: prevalence and clinical relevance. *American Journal of Psychiatry*. 1992 Jan;149(1):68–72.
107. Henderson DC, Sharma B, Fan X, Copeland PM, Borba CP, Freudenreich O, et al. Dietary saturated fat intake and glucose metabolism impairments in nondiabetic, nonobese patients with schizophrenia on clozapine or risperidone. *Ann Clin Psychiatry*. 2010 Feb;22(1):33–42.
108. Yuen JWY, Kim DD, Procyshyn RM, Panenka WJ, Honer WG, Barr AM. A Focused Review of the Metabolic Side-Effects of Clozapine. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Feb 25;12.
109. Kim DD, Barr AM, Fredrikson DH, Honer WG, Procyshyn RM. Association between Serum Lipids and Antipsychotic Response in Schizophrenia. *Curr Neuropharmacol*. 2019 Aug 22;17(9):852–60.
110. Whitney Z, Procyshyn RM, Fredrikson DH, Barr AM. Treatment of clozapine-associated weight gain: A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(4):389–401.
111. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet*. 2005 Sep;366(9491):1059–62.
112. Sociedade Brasileira de Cardiologia. <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2005/sindromemetabolica.pdf>. 2024 [cited 2024 Jun 7]. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. Available from: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2005/sindromemetabolica.pdf>
113. Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica. Obesidade e Síndrome Metabólica [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 9]. Available from: <https://abeso.org.br/conceitos/obesidade-e-sindrome-metabolica/>
114. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Feb 18;8(2):114–26.
115. David C Henderson. Weight gain with atypical antipsychotics: evidence and insights. *J Clin Psychiatry*. 2007 Sep 14;12:18–26.
116. Lappin JM, Wijaya M, Watkins A, Morell R, Teasdale S, Lederman O, et al. Cardio-metabolic risk and its management in a cohort of clozapine-treated outpatients. *Schizophr Res*. 2018 Sep;199:367–73.
117. Tso G, Kumar P, Jayasooriya T, Kisely S, Siskind D. Metabolic monitoring and management among clozapine users. *Australasian Psychiatry*. 2017 Feb 26;25(1):48–52.
118. Lauschke VM, Ingelman-Sundberg M. Prediction of drug response and adverse drug reactions: From twin studies to Next Generation Sequencing. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019 Mar;130:65–77.

119. Katara P. Single nucleotide polymorphism and its dynamics for pharmacogenomics. *Interdiscip Sci.* 2014 Jun 17;6(2):85–92.
120. Kabbani D, Akika R, Wahid A, Daly AK, Cascorbi I, Zgheib NK. Pharmacogenomics in practice: a review and implementation guide. *Front Pharmacol.* 2023 May 18;14.
121. Müller DJ. Pharmacogenetics in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry.* 2020 Jul 27;53(04):153–4.
122. Matsuda K. PCR-Based Detection Methods for Single-Nucleotide Polymorphism or Mutation. In 2017. p. 45–72.
123. Osanlou O, Pirmohamed M, Daly AK. Pharmacogenetics of Adverse Drug Reactions. *Adv Pharmacol* . 2018;83:155–90.
124. Diaz-Padilla I, Amir E, Marsh S, Liu G, Mackay H. Genetic polymorphisms as predictive and prognostic biomarkers in gynecological cancers: A systematic review. *Gynecol Oncol.* 2012 Feb;124(2):354–65.
125. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *New England Journal of Medicine.* 2003;348(6):529–37.
126. Ingelman-Sundberg M, Rodriguez-Antona C. Pharmacogenetics of drug-metabolizing enzymes: Implications for a safer and more effective drug therapy. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences.* 2005;360(1460):1563–70.
127. Konstandi M, Johnson EO. Age-related modifications in CYP-dependent drug metabolism: role of stress. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 May 24;14.
128. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: Pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. *Pharmacol Ther.* 2007;116(3):496–526.
129. Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, Schwab M. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Anal Bioanal Chem.* 2008;392(6):1093–108.
130. Sata F, Sapone A, Elizondo G, Stocker P, Miller VP, Zheng W, et al. CYP3A4 allelic variants with amino acid substitutions in exons 7 and 12: Evidence for an allelic variant with altered catalytic activity. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;67(1):48–56.
131. Tóth K, Csukly G, Sirok D, Belic A, Kiss Á, Háfra E, et al. Potential Role of Patients' CYP3A-Status in Clozapine Pharmacokinetics. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2017;20(7):529–37.
132. Thorn CF, Aklillu E, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP1A2. *Pharmacogenet Genomics.* 2012 Jan;22(1):73–7.

133. Zhou Y, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM. Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(4):688–700.
134. Sissung TM, English BC, Venzon D, Figg WD, Deeken JF. Clinical pharmacology and pharmacogenetics in a genomics era: The DMET platform. *Pharmacogenomics.* 2010;11(1):89–103.
135. Hodges L. Very important pharmacogene summary ABCB1. 2011;21(3):152–61.
136. Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, Brinkmann U, Smith A, Goldstein DB, et al. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *New England Journal of Medicine.* 2003;348(15):1442–8.
137. Nikisch G, Baumann P, Oneda B, Kiessling B, Weisser H, Mathé AA, et al. Cytochrome P450 and ABCB1 genetics: Association with quetiapine and norquetiapine plasma and cerebrospinal fluid concentrations and with clinical response in patients suffering from schizophrenia. A pilot study. *Journal of Psychopharmacology.* 2011;25(7):896–907.
138. Skogh E, Sjödin I, Josefsson M, Dahl ML. High correlation between serum and cerebrospinal fluid olanzapine concentrations in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder medicating with oral olanzapine as the only antipsychotic drug. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31(1):4–9.
139. Bozina N, Kuzman MR, Medved V, Jovanovic N, Sertic J, Hotujac L. Associations between MDR1 gene polymorphisms and schizophrenia and therapeutic response to olanzapine in female schizophrenic patients. *J Psychiatr Res.* 2008;42(2):89–97.
140. Albuquerque D, Stice E, Rodríguez-López R, Manco L, Nóbrega C. Current review of genetics of human obesity: from molecular mechanisms to an evolutionary perspective. *Molecular Genetics and Genomics* [Internet]. 2015;290(4):1191–221. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00438-015-1015-9>
141. Puangpetch A, Unaharassamee W, Jiratjintana N, Koomdee N, Sukasem C. Genetic polymorphisms of HTR2C, LEP and LEPR on metabolic syndromes in patients treated with atypical antipsychotic drugs. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 2018;70(4):536–42.
142. Zhang Y, Scarpace PJ. The role of leptin in leptin resistance and obesity. *Physiol Behav.* 2006;88(3):249–56.
143. Malan-Müller S, Kilian S, Van Den Heuvel LL, Bardien S, Asmal L, Warnich L, et al. A systematic review of genetic variants associated with metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2016;170(1):1–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2015.11.011>
144. Lett TAP, Wallace TJM, Chowdhury NI, Tiwari AK, Kennedy JL, Müller DJ. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: Review and clinical implications. *Mol Psychiatry.* 2012;17(3):242–66.

145. List JF, Habener JF. Defective melanocortin 4 receptors in hyperphagia and morbid obesity. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(12):1160–3.
146. Zai CC, Tiwari AK, Zai GC, Maes MS, Kennedy JL. New findings in pharmacogenetics of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2018;31(3):200–12.
147. Hinney A, Vogel CIG, Hebebrand J. From monogenic to polygenic obesity: Recent advances. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19(3):297–310.
148. Malhotra AK, Correll CU, Chowdhury NI, Müller DJ, Gregersen PK, Lee AT, et al. Association between common variants near the melanocortin 4 receptor gene and severe antipsychotic drug - Induced weight gain. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(9):904–12.
149. National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.03. [Internet] 2010;4(3) [acesso em 12 out 2022]. Disponível: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-0614\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-0614_QuickReference_5x7.pdf).
150. Alli-Balogun O, Bidkhanian P, Singh G, Korenis P. Clozapine Toxicity From Drug-Drug Interaction When Given With Fluoxetine and Diltiazem. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2023 Feb 9;25(1).
151. McGuffin P, Rijdsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The Heritability of Bipolar Affective Disorder and the Genetic Relationship to Unipolar Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 May 1;60(5):497.
152. Hoehe MR, Morris-Rosendahl DJ. The role of genetics and genomics in clinical psychiatry. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018 Sep 30;20(3):169–77.
153. De Berardis D, Rapini G, Olivieri L, Di Nicola D, Tomasetti C, Valchera A, et al. Safety of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a focus on the adverse effects of clozapine. *Ther Adv Drug Saf*. 2018 May 6;9(5):237–56.
154. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiol Rev*. 2008 May 14;30(1):67–76.
155. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2012 Jun;379(9831):2063–71.
156. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a Complex Trait. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Dec 1;60(12):1187.
157. Iqbal E, Govind R, Romero A, Dzahini O, Broadbent M, Stewart R, et al. The side effect profile of Clozapine in real world data of three large mental health hospitals. *PLoS One*. 2020 Dec 8;15(12):e0243437.
158. Haas SJ, Hill R, Krum H, Liew D, Tonkin A, Demos L, et al. Clozapine-Associated Myocarditis. *Drug Saf*. 2007;30(1):47–57.

159. Berger SJ, Hofer A. Sicherheitsaspekte bei der Behandlung mit Clozapin: neuropsychiatrie. 2023 Sep 22;37(3):122–9.
160. Clozapine-induced weight gain: prevalence and clinical relevance. *American Journal of Psychiatry*. 1992 Jan;149(1):68–72.
161. Hofer-Dueckelmann C, Prinz E, Beindl W, Szymanski J, Fellhofer G, Pichler M, et al. Adverse drug reactions (ADRs) associated with hospital admissions – elderly female patients are at highest risk. *Int Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2011 Oct 1;49(10):577–86.
162. Rodenburg EM, Stricker BHCh, Visser LE. Sex-related differences in hospital admissions attributed to adverse drug reactions in the Netherlands. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Jan 9;71(1):95–104.
163. Furukawa T, Kurokawa J. Regulation of cardiac ion channels via non-genomic action of sex steroid hormones: Implication for the gender difference in cardiac arrhythmias. *Pharmacol Ther*. 2007 Jul;115(1):106–15.
164. Choi S, DiSilvio B, Unangst J, Fernstrom JD. Effect of chronic infusion of olanzapine and clozapine on food intake and body weight gain in male and female rats. *Life Sci*. 2007 Sep;81(12):1024–30.
165. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Feb 18;8(2):114–26.
166. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2015 Jun;14(2):119–36.
167. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2010 Nov;123(2–3):225–33.
168. Garriga M, Mallorquí A, Bernad S, Ruiz-Cortes V, Oliveira C, Amoretti S, et al. Antipsychotic-Associated Weight Gain and Clinical Improvement Under Clozapine Treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 2022 Jan;42(1):75–80.
169. Rojo LE, Gaspar PA, Silva H, Risco L, Arena P, Cubillos-Robles K, et al. Metabolic syndrome and obesity among users of second generation antipsychotics: A global challenge for modern psychopharmacology. *Pharmacol Res*. 2015 Nov;101:74–85.
170. Hiemke C, Bergemann N, Clement H, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018 Jan 1;51(01/02):e1–e1.

171. Pardiñas AF, Kappel DB, Roberts M, Tipple F, Shitomi-Jones LM, King A, et al. Pharmacokinetics and pharmacogenomics of clozapine in an ancestrally diverse sample: a longitudinal analysis and genome-wide association study using UK clinical monitoring data. *Lancet Psychiatry*. 2023 Mar;10(3):209–19.
172. Williams JC, Harowitz J, Glover J, Tek C, Srihari V. Systematic review of racial disparities in clozapine prescribing. *Schizophr Res*. 2020 Oct;224:11–8.
173. Skokou M, Karavia EA, Drakou Z, Konstantinopoulou V, Kavakioti CA, Gourzis P, et al. Adverse Drug Reactions in Relation to Clozapine Plasma Levels: A Systematic Review. *Pharmaceuticals*. 2022 Jul 1;15(7):817.
174. Subramaniam M, Ng C, Chong S, Mahendran R, Lambert T, Pek E, et al. Metabolic differences between Asian and Caucasian patients on clozapine treatment. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2007 Jun 13;22(4):217–22.
175. Lally J, Gallagher A, Bainbridge E, Avalos G, Ahmed M, McDonald C. Increases in triglyceride levels are associated with clinical response to clozapine treatment. *Journal of Psychopharmacology*. 2013 Apr 16;27(4):401–3.
176. Lu ML, Lane HY, Lin SK, Chen KP, Chang WH. Adjunctive Fluvoxamine Inhibits Clozapine-Related Weight Gain and Metabolic Disturbances. *J Clin Psychiatry*. 2004 Jun 15;65(6):766–71.
177. Kamil Gharab KM, Onmaz DE, Abusoglu S, Aydin M, Sivrikaya A, Tok O, et al. The relationship between serum clozapine concentrations and hematological parameters by a validated mass spectrometric method. *J Pharm Biomed Anal*. 2020 Feb;180:113056.
178. Melkersson KI, Dahl ML. Relationship between levels of insulin or triglycerides and serum concentrations of the atypical antipsychotics clozapine and olanzapine in patients on treatment with therapeutic doses. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003 Nov 1;170(2):157–66.
179. Melkersson KI, Scordo MG, Gunes A, Dahl ML. Impact of CYP1A2 and CYP2D6 Polymorphisms on Drug Metabolism and on Insulin and Lipid Elevations and Insulin Resistance in Clozapine-Treated Patients. *J Clin Psychiatry*. 2007 May 15;68(05):697–704.
180. Hefner G, Shams MEE, Unterecker S, Falter T, Hiemke C. Inflammation and psychotropic drugs: the relationship between C-reactive protein and antipsychotic drug levels. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016 May 3;233(9):1695–705.
181. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013 Apr;138(1):103–41.
182. Cacabelos R, Hashimoto R, Takeda M. Pharmacogenomics of antipsychotics efficacy for schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011 Feb 26;65(1):3–19.

183. Yoshida K, Müller DJ. Pharmacogenetics of Antipsychotic Drug Treatment: Update and Clinical Implications. *Complex Psychiatry*. 2019;5(Suppl. 1):1–26.
184. Vasudev K, Choi YH, Norman R, Kim RB, Schwarz UI. Genetic Determinants of Clozapine-Induced Metabolic Side Effects. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2017 Feb 29;62(2):138–49.
185. Czerwensky F, Leucht S, Steimer W. MC4R rs489693: a clinical risk factor for second generation antipsychotic-related weight gain? *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2013 Oct 1;16(9):2103–9.

## 9. ANEXOS

### 9.1 Documentos de aprovação do comitê de ética e pesquisa

#### 9.1.1 Parecer Consubstanciado do CEP



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Avaliação de variáveis neurobiológicas, psicopatológicas e neuropsicológicas em pacientes com transtornos mentais graves em tratamento no HC-Unicamp

**Pesquisador:** Amilton dos Santos Júnior

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 83192918.9.0000.5404

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas - UNICAMP

**Patrocinador Principal:** FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.449.863

##### Apresentação do Projeto:

**Resumo:** Os transtornos mentais apresentam impacto na qualidade de vida, desenvolvimento psíquico e social, tanto devido aos sintomas quanto aos possíveis efeitos colaterais do tratamento. Os antipsicóticos atípicos, utilizados para o tratamento dos transtornos mentais, além de seu efeito terapêutico, podem apresentar efeitos colaterais endocrinológicos, psíquicos, neurológicos, autonômicos, entre outros. O estudo pretende avaliar, em indivíduos com idades entre oito e 59 anos de idade, com transtornos mentais graves, tanto internados na Enfermaria de Psiquiatria, quanto em seguimento no Ambulatório de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-Unicamp), os seguintes parâmetros neurobiológicos: perfis metabólicos, inflamatórios, hormonais, microbiota intestinal, composição corporal, neuroimagem e comprimento de telômeros. Além dos dados clínicos sobre diagnósticos e uso de medicações registrados nos prontuários, serão aplicadas escalas para avaliação dos sintomas psicopatológicos, neuropsicológicos (inteligência, cognição social e funções executivas), comunicação não-verbal e qualidade de vida. A avaliação do controle da agressividade e do impulso será complementada com ressonância magnética de crânio estudando as estruturas da amígdala, córtex pré-frontal e estriado. A avaliação da microbiota intestinal será também realizada em indivíduos sem transtornos mentais graves que partilham os mesmos padrões alimentares dos pacientes.

**Metodologia Proposta:** Avaliação psiquiátrica dos indivíduos. A classificação dos possíveis transtornos mentais e comportamentais dos sujeitos da pesquisa será baseada na aplicação dos

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.449.863

seguintes instrumentos: Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Life Time Version (K-SADS-PL), Childhood Autism Rating Scale (CARS), Autism Mental Status Examination (AMSE), a Escala de Inteligência Weschler Abreviada (WASI), a Child and Behavior Check List (CBCL), Adult Behavior Check-List (ABCL) e Escala de Agressividade Declarada de Yudofsky (Overt Aggression Scale, OAS), Aberrant Behavior Checklist (ABC); Behavior problems inventory (BPI-01J); Barrat impulsiveness scale (BIS-11); World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0); Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS); Mini International Psychiatric Interview (Mini plus); Escala de avaliação da qualidade de vida de pacientes com esquizofrenia (QLS-BR); Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQLP); Young Quality of Life Instrument (YQOLQ); World Health Organization of Life Instrument – versão abreviada (WHOQOL-Bref), o questionário Childhood Trauma Questionnaire (CTQ); Self-Reporting Questionnaire (SRQ); Escala de avaliação de mania de Young (YMRS); Bateria de Ravello; Escala de Depressão de Hamilton; Escala de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS); Bateria cognitiva consensual MATRICS. 5.3.2 Avaliação clínica e avaliação dos efeitos colaterais com o uso dos medicamentos: Os sujeitos da pesquisa serão avaliados quanto ao sexo (masculino e feminino), data de nascimento, cor da pele (branca, negra, parda, amarela, indígena)(106). Exame clínico geral com medidas do peso em quilogramas, estatura em pé em metros, circunferência da cintura abdominal em centímetros e aferição de pressão arterial em mmHg ocorrerão nos períodos de início, dois, seis, 12 e 24 meses do tratamento dos indivíduos com transtornos mentais. Para os familiares apenas uma avaliação na data da entrevista. Além disso, será pesquisada a história pessoal de tabagismo (nº cigarros/dia e há quanto tempo); alcoolismo (tipo de bebida, dose diária e há quanto tempo); atividade física (tipo de atividade, frequência semanal e tempo por dia da semana).A mensuração dos efeitos colaterais causados pelos medicamentos psicotrópicos será feita através da aplicação da Escala UKU de efeitos colaterais no momento inicial e aos dois, seis, 12 e 24 meses de tratamento(76).5.3.3 Avaliação laboratorial sanguíneaA quantificação sérica das dosagens dos antipsicóticos serão feitas com dois, seis, 12 e 24 meses do tratamento, através do método HPCL (High-Performance Liquid Chromatography), a serem realizadas no Departamento de Farmacologia - FCM – UNICAMP.A mensuração da glicose (método enzimático colorimétrico); insulina (método imunofluorimétrico); colesterol total (método enzimático colorimétrico); LDL-colesterol; HDL-colesterol (método enzimático colorimétrico); triglicérides (método enzimático colorimétrico); Aspartato aminotransferase - AST (método de cinética no ultravioleta otimizada); Alanina aminotransferase - ALT (método de cinética no ultravioleta otimizada); T4 livre (quimioluminescência); TSH (quimioluminescência); prolactina (quimioluminescência); hemograma

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887  
 UF: SP Município: CAMPINAS  
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.449.863

(método automatizado com eventual estudo morfológico em esfregaços corados). O perfil inflamatório com dosagem de TNF alfa, IL1b, IL6 e IL10, PCR e VHS (ELISA-Phoenix Pharmaceuticals) e cortisol basal (quimioluminescência), testosterona sérica total e livre (radioimunoensaio). Estes exames serão coletados após 12 horas de jejum e realizados no Laboratório de Patologia Clínica do HC – UNICAMP entre 7 e 9h da manhã. Também poderá ser realizada coleta de saliva para análise de DNA genômico pelo kit Orangene-DNA/DNA Genotek e por Raspado de Mucos Lingual, por meio de raspado da mucosa lingual com utilização de swab estéril. OBS:o detalhamento metodológico prossegue, porém, por falta de espaço nesta seção, é descrito por completo no arquivo anexo.

**Critério de Inclusão:**

Grupo caso: Idade entre oito e 59 anos

Internação na enfermaria de psiquiatria do Hospital das Clínicas da Unicamp ou seguimento regular no ambulatório de psiquiatria do HC-Unicamp

Compreender e ser fluente em língua portuguesa

Compreender, concordar e assinar o TCLE, em sua própria figura ou na de seu responsável legal (neste caso, ao sujeito da pesquisa será apresentado o termo de assentimento) Grupo controle de hábito alimentar (apenas para comparação de composição de microbiota intestinal nas fezes): Idade entre 18 e 59 anos;

Morar no mesmo domicílio e compartilhar hábitos alimentares semelhantes ao do paciente;

Compreender e ser fluente em língua portuguesa;

Compreender, concordar e assinar o TCLE em sua própria figura.

Grupo controle voluntário para comparação de dados clínico-laboratoriais:

Idade entre 18 e 59 anos;

Ausência de transtornos mentais graves;

Compreender e ser fluente em língua portuguesa;

Ausência de laços de consanguinidade com os indivíduos do grupo caso;

Compreender, concordar e assinar o TCLE em sua própria figura.

**Critério de Exclusão:**

Grupo caso: Abandono do tratamento no HC-Unicamp ou recusa em se manter na pesquisa. Uso de laxantes ou antibióticos, que alterem significativamente a microbiota intestinal. Grupo controle de hábito alimentar: uso de laxantes ou antibióticos, que alterem significativamente a microbiota intestinal.

Grupo controle voluntário para comparação de dados clínico-laboratoriais: indivíduos incluídos

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887  
 UF: SP Município: CAMPINAS  
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.449.863

como não portadores de doenças mentais graves, mas que, ao serem avaliados por escalas de rastreio/diagnósticas de transtornos mentais (KSADSPL e MINI PLUS), porventura apresentem pontuações sugestivas dos mesmos. Neste caso, serão avaliados pelos pesquisadores médicos psiquiatras e encaminhados para tratamento específico.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

##### **Objetivo Primário:**

Avaliar as variáveis neurobiológicas, psicopatológicas e neuropsicológicas em pacientes com transtornos mentais graves do HC-Unicamp, internados ou em acompanhamento ambulatorial.

##### **Objetivo Secundário:**

Nos pacientes com idades entre oito e 59 anos, portadores de transtornos mentais graves, em tratamento no HC-Unicamp com medicamentos da classe antipsicótica, avaliar:

- Inteligência, funções executivas e cognição social- Expressividade não-verbal;
- Possíveis alterações metabólicas e hormonais;
- Deposição de gordura bege/marrom;
- Concentração sérica dos antipsicóticos utilizados e seus metabólitos;
- Concentrações de citocinas pró e anti-inflamatórias;
- Comprimento dos telômeros e possíveis associações com experiências traumáticas;
- Microbiota intestinal dos pacientes (este item será avaliado em familiares também);
- Possíveis padrões específicos de proteinômica, metaloproteinômica, metabolômica e lipidômica no soro;
- Estrutura e funcionamento cerebral relacionados a agressividade, mediante ressonância magnética de crânio e eletroencefalograma;- Composição corporal e densitometria óssea dos pacientes;
- Alterações eletrocardiográficas nos pacientes em uso de psicofármacos;
- Polimorfismos dos genes dos citocromo CYP2D6, CYP1A2 e CYP3A4 ligados ao metabolismo dos principais fármacos utilizados no controle dos impulsos, agressividade e sintomas psicóticos;
- Polimorfismos dos genes da leptina (LEP) e do receptor 4 de melanocortina -(MC4R) ligados a obesidade;
- Polimorfismos de genes ligados a comportamentos agressivos e impulsivos (gene do receptor de dopamina D2 (DRD2) e D4 (DRD4), gene do transportador de serotonina (5-HTT) e da região polimórfica ligada ao transportador de serotonina (5-HTTLPR), polimorfismos do gene da COMT158, da MAO-A) -
- Polimorfismos do locus A do gene HLA-DQB1, HLACw7 e HLA-B38, ligados a agranulocitose em pacientes com uso de clozapina; Avaliar a epigenética (miRNA e

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887  
 UF: SP Município: CAMPINAS  
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.449.863

metilação de DNA);

- Avaliar se polimorfismos nos genes ABCB1 e SLC22A1.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:** Para a realização dos exames de sangue serão necessários 40ml de sangue venoso. Os riscos associados a esse procedimento são mínimos, podendo ocorrer dor e/ou equimoses (manchas roxas) no local da coleta e, raramente, contaminação por microrganismos. O desconforto será mínimo, pois, em geral, essa coleta é realizada em veia do braço, por profissional de enfermagem treinado e habilitado para realizá-la. A realização de exame de imagem cerebral por ressonância magnética ocorre em aparelho fechado podendo ocorrer claustrofobia. Não será realizado exame de ressonância em paciente com marca-passo cardíaco ou objetos metálicos em seu corpo, como por exemplo um clipe de cirurgia para aneurisma cerebral. O exame da composição corporal não requer preparo específico, não é invasivo, a radiação é extremamente baixa, semelhante à radiação que recebemos num dia de sol e tem duração de 10 a 15 minutos. A avaliação da gordura marrom é feita através de uma fotografia feita por máquina de termometria semelhante uma câmera fotográfica e sem qualquer desconforto físico.

**Benefícios:** A participação no estudo terá a vantagem de permitir que os medicamentos utilizados no seguimento médico-psiquiátrico sejam pesquisados quanto ao seu perfil de efeitos adversos e potenciais complicações decorrentes de seu uso. Os resultados dos estudos deverão ser transmitidos durante o acompanhamento dos pacientes sujeitos da pesquisa, que receberão as orientações necessárias quando estes exames apresentarem alterações clinicamente significativas.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Esta versão é solicitação de emenda ao projeto aprovado pelo Parecer Consubstanciado CEP n.º 2.563.355 de 26 de Março de 2018. Com a justificativa: "Referente ao projeto intitulado "Avaliação de variáveis neurobiológicas, psicopatológicas e neuropsicológicas em pacientes com transtornos mentais graves em tratamento no HC – Unicamp", instituição proponente Hospital de Clínicas – Unicamp da Faculdade de Ciências Médicas, o CEP em 2018, concedeu o parecer favorável ao estudo. (CAAE 83192918.9.0000.5404): Ao longo do desenvolvimento do estudo, surgiram necessidade de adequações e inclusões no projeto inicialmente aprovado pelo CEP. Seguem abaixo as alterações:

##### **A. Inclusão de pesquisadores**

1. João Kleber Novais Pereira, CPF 288.971.778-08, doutorando, RA 142347, o qual irá realizar a parte referente à análise dos polimorfismos do projeto. Função: Farmacêutico/Doutorando da FCM/Unicamp. Endereço: Rua Cândido Portinari, 200 /CEP 13083-871 – Campinas, SP, Brasil

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887  
 UF: SP Município: CAMPINAS  
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.449.863

Telefone: (19) 99733-0850. Endereço currículo plataforma Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9552814153298235>

2. Profa. Dra. Patrícia Moriel, CPF 183.220.668-80, orientadora do aluno supracitado. Função: Professor MS5.1 da FCF/Unicamp Endereço: Rua Américo de Campos, 1036. CEP 13083-040 – Campinas, SP, Brasil Telefone: (11) 991556145 Endereço currículo plataforma Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4043924606392112>

3. Ermilo Bettio Júnior, CPF 353.201.388-65, mestrando, RA 043222, orientando do Prof. Dr. Paulo Dalgalarondo (membro do projeto), o qual irá participar da coleta de dados e análise de possíveis associações entre dados neurobiológicos e psicopatológicos. Função: Enfermeiro/Mestrando da FCM/Unicamp Endereço: Rua Rio Grande do Sul, 620, apto 303, bloco 1, bairro São Bernardo. CEP 13030-290 – Campinas, SP, Brasil, Telefone: (19) 98805-4623 Endereço currículo plataforma Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5958709390222803>

4. Mariane Caroline Gonçalves Cardoso, CPF 229.492.288-36, candidata a mestranda, a qual irá participar da coleta de dados e análise de possíveis associações entre dados neurobiológicos e psicopatológicos. Função: Enfermeira/HC-Unicamp Endereço: Avenida Joaquim Marcelino Leite, 15, condomínio Villa Flora 2, casa 74, Jardim Interlagos, Hortolândia, SP, Brasil, Telefone: (19)99264-6179 Endereço currículo plataforma Lattes: <http://lattes.cnpq.br/490751926631812>

5. Pedro Gabriel Lorencetti, CPF 066-457-289-80, médico residente em psiquiatria, o qual irá participar da coleta de dados e análise de possíveis associações entre dados neuropsicológicos e psicopatológicos. Função: Médico residente em Psiquiatria/FCM-Unicamp Endereço: Rua João Scarpato Netto, 240, Lot Center Santa Genebra, Campinas, SP, Brasil, Telefone: (19) 996163670 Endereço currículo plataforma Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0558179934502163>

B. Objetivos Acrescentados nos objetivos específicos:

- Avaliar a epigenética (miRNA e metilação de DNA)
- Avaliar se polimorfismos nos genes ABCB1 e SLC22A1;

C. Metodologia Acrescentado no item 5.3.3. (Último parágrafo) Também poderá ser realizada coleta de saliva para análise de DNA genômico pelo kit Oragene-DNA/DNA Genotek e por Raspado de Mucosa Lingual, por meio de raspado da mucosa lingual com utilização de swab estéril. OBS: este tipo de coleta traz riscos mínimos ao paciente, sendo este risco desconforto ou vergonha no momento da coleta. Como a pesquisa encontra-se em fase de coleta de dados, não houve alterações no cronograma previsto. Cordialmente, Prof. Dr. Amilton do Santos Junior Campinas, 26 de junho de 2019

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887  
 UF: SP Município: CAMPINAS  
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: [cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br)



Continuação do Parecer: 3.449.863

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram anexados os seguintes documentos:

- 1- PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_1387519\_E1.pdf
- 2- TCLE\_responsaveis\_corrigido.pdf
- 3- assentimento\_menor12anos\_corrigido.pdf
- 4- termo\_assentimento\_12a18\_corrigido.pdf
- 5- TCLE\_controles\_2\_voluntarios\_sem\_transtornos\_mentais\_corrigido.pdf
- 6- TCLE\_controles\_1\_mesmos\_habitos\_alimentares\_corrigido.pdf
- 7- TCLE\_grupo\_caso\_corrigido.pdf
- 8- Carta\_de\_adendo\_ao\_Comite\_de\_Etica\_da\_FCM.pdf
- 9- Projeto\_CEP\_06\_2019\_corrigido.pdf

**Recomendações:**

Sem.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto considerado aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887  
 UF: SP Município: CAMPINAS  
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.449.863

normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento                                            | Arquivo                                | Postagem               | Autor                     | Situação |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------|---------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto                            | PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_1387519_E1.pdf  | 26/06/2019<br>21:15:07 |                           | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_responsaveis_corrigido.pdf        | 26/06/2019<br>21:12:04 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | assentimento_menor12anos_corrigido.pdf | 26/06/2019<br>21:09:53 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | termo_assentimento_12a18_corrigido.pdf | 26/06/2019<br>21:09:42 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito   |

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887  
 UF: SP Município: CAMPINAS  
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.449.863

|                                                           |                                                                    |                     |                           |        |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------|--------|
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_controles_2_voluntarios_sem_transtornos_mentais_corrigido.pdf | 26/06/2019 21:09:04 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_controles_1_mesmos_habitos_alimentares_corrigido.pdf          | 26/06/2019 21:08:55 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_grupo_caso_corrigido.pdf                                      | 26/06/2019 21:08:37 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| Outros                                                    | Carta_de_adendo_ao_Comite_de_Etica_da_FCM.pdf                      | 26/06/2019 21:08:10 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | Projeto_CEP_06_2019_corrigido.pdf                                  | 26/06/2019 21:05:50 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| Recurso Anexado pelo Pesquisador                          | carta_resposta_CEP.pdf                                             | 22/03/2018 16:37:29 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | termo_assentimento_12a18.pdf                                       | 22/03/2018 16:37:13 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_responsaveis.pdf                                              | 22/03/2018 16:37:03 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_grupo_caso.pdf                                                | 22/03/2018 16:36:51 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_controles_2_voluntarios_sem_transtornos_mentais.pdf           | 22/03/2018 16:36:42 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_controles_1_mesmos_habitos_alimentares.pdf                    | 22/03/2018 16:36:34 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | assentimento_menor12anos.pdf                                       | 22/03/2018 16:36:23 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                               | mednuclear_autorizacao.pdf                                         | 22/03/2018 16:36:13 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |
| Declaração de Manuseio Material                           | Biorrepositorio.pdf                                                | 22/03/2018 16:34:30 | Amilton dos Santos Júnior | Aceito |

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887  
 UF: SP Município: CAMPINAS  
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.449.863

|                                                                                   |                                          |                        |                              |        |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------|------------------------------|--------|
| Biológico /<br>Biorepositório /<br>Biobanco                                       | Biorrepositorio.pdf                      | 22/03/2018<br>16:34:30 | Amilton dos Santos<br>Júnior | Aceito |
| Declaração de<br>Manuseio Material<br>Biológico /<br>Biorepositório /<br>Biobanco | biorrepositorio_mariosaad.pdf            | 22/03/2018<br>16:33:45 | Amilton dos Santos<br>Júnior | Aceito |
| Projeto Detalhado /<br>Brochura<br>Investigador                                   | Projeto.pdf                              | 10/03/2018<br>20:37:45 | Amilton dos Santos<br>Júnior | Aceito |
| Outros                                                                            | comprovante_de_vinculo_institucional.pdf | 27/01/2018<br>11:56:43 | Amilton dos Santos<br>Júnior | Aceito |
| Folha de Rosto                                                                    | folha_de_rosto.pdf                       | 27/01/2018<br>11:55:00 | Amilton dos Santos<br>Júnior | Aceito |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CAMPINAS, 11 de Julho de 2019

Assinado por:

Renata Maria dos Santos Celeghini  
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887  
 UF: SP Município: CAMPINAS  
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

## 9.1.2 Termo de consentimento livre e esclarecido

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – GRUPO CASO**

Título da pesquisa

**“Avaliação de variáveis neurobiológicas, psicopatológicas e neuropsicológicas em pacientes com transtornos mentais graves em tratamento no HC-Unicamp”**

**Pesquisador responsável:** Prof. Dr. Amilton dos Santos Júnior - Professor Doutor – Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria – FCM – Unicamp.

**Pesquisadores envolvidos:** Dr. Mario José Abdalla Saad (Médico, Professor Titular de Clínica Médica); Prof. Dr. Lício Augusto Velloso (Médico, Professor Titular de Clínica Médica); Prof. Dr. Gil Guerra Júnior (Médico, Professor Titular de Pediatria); Prof. Dr. Paulo Dalgalarrrondo (Médico, Professor Titular de Psiquiatria); Prof. Dr. José Antonio Rocha Gontijo (Médico, Professor Doutor de Clínica Médica); Profa. Dra. Eloisa Helena Rubello Valler Celeri (Médica, Professora Doutora de Psiquiatria); Profa. Dra. Alessandra Sussulini (Química, Professora Doutora); Prof. Dr. Celso Dario Ramos (Médico, Professor Doutor de Medicina Nuclear); Profa. Dra. Patrícia Aline Boer (Bióloga, Professora Doutora); Dra. Juliana Teixeira Fiquer (Psicóloga, Doutora); Dr. Luiz Fernando Longuim Pegoraro (Psicólogo, Doutor); Dr. Andrey dos Santos (Biólogo, Doutor); Dra. Heloísa Balan Assalin (Bióloga,

Doutora); Profa. Dioze Guadagnini (Biomédica, Professora, aluna de Doutorado); Maíra Esteves Brito (Psicóloga, aluna de Doutorado); Osmar Henrique Della Torre (Médico Psiquiatra, aluno de Doutorado); Natália Ferreira Mendes (Nutricionista, aluna de Doutorado); Juliana Rapoport Furtado (Médica Psiquiatra, aluna de Mestrado); Leandro Xavier de Camargo Schlittler (Médico Psiquiatra, aluno de Mestrado); Thaís Paulino do Prado (Enfermeira, aluna de Mestrado); Gabriela

Leme Lamana (Biomédica, aluna de Mestrado); Inaiah Muritiba Sampaio (Médica residente em Psiquiatria e aluna de Mestrado); Areta Cavalcanti Ferreira (Médica Residente em Psiquiatria, aluna de Mestrado); Pedro Henrique Piras Coser (Médico Residente em Psiquiatria); Jaqueline Victória Ciancaglini (Médica Residente em Psiquiatria); Ermilo Bettio Júnior (Enfermeiro); Camila Vieira Savio (Enfermeira); Mariane Caroline Gonçalves Cardoso (Enfermeira); Ana Luísa Marques Traballi (Médica Psiquiatra); Danielle Lilian Ribeiro da Silva Argolo (Médica Psiquiatra); João Kleber Novaes Pereira (farmacêutico, aluno de doutorado); Patricia Moriel (farmacêutica, professora doutora da Farmácia).

**Número do CAAE: 83192918.9.0000.5404**

Você está sendo convidado a participar como voluntário de um estudo. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa a assegurar seus direitos e deveres

como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houverem perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

**Justificativa e objetivos:**

Transtornos mentais graves, além dos sintomas psiquiátricos, estão associados com muitas complicações clínicas, perda de produtividade e redução de expectativa de vida. O tratamento medicamentoso, apesar de útil, pode implicar em efeitos colaterais que requerem monitoramento. Compreender esses fatores é importante para melhoras no cuidado, na adesão ao tratamento e na adoção de medidas que melhorem a qualidade de vida e previnam a ocorrência de problemas futuros.

O objetivo do estudo é avaliar a eficácia e os riscos com relação ao uso de antipsicóticos em pacientes com transtornos mentais graves, tanto em fases iniciais quanto em quadros refratários, com necessidade de internação ou em tratamento ambulatorial. Serão estudados os sintomas psiquiátricos, a composição corporal, as alterações hormonais e no metabolismo, a flora intestinal, a estrutura e funcionamento do cérebro, através de exames como eletroencefalograma e ressonância magnética de crânio. Além disso, avaliaremos genes ligados ao comportamento agressivo e impulsivo, metabolismo e marcadores de risco para efeito colateral dos antipsicóticos.

**Procedimentos:**

No estudo para o qual você está sendo convidado(a) você irá responder perguntas a respeito de meus antecedentes médicos e familiares, bem como avaliação de aspectos importantes de seu acompanhamento psiquiátrico, por meio de questionários e instrumentos padronizados para uso em pesquisa, com duração entre 60 a 90 minutos. Avaliaremos medidas de peso, altura, circunferência abdominal e pressão arterial, na presente data e em avaliações futuras.

Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_ Rubrica do participante: \_\_\_\_\_

Coletaremos sangue em jejum para análises laboratoriais, na presente data e em avaliações subsequentes. A coleta de sangue necessária para avaliação será realizada junto a outras coletas que rotineiramente são feitas para o seu acompanhamento médico no serviço de psiquiatria. Também poderá ser solicitado uma coleta de saliva. Serão coletadas fezes para determinação de sua flora intestinal. Você também será convidado(a) a fazer os seguintes exames: termometria, para avaliação da gordura corporal marrom; densitometria óssea e composição corporal; eletrocardiograma; ressonância magnética de crânio e eletroencefalograma. Para a realização da coleta de fezes será fornecido frasco específico

contendo colher coletora e as orientações pertinentes para evitar contaminação das fezes por urina. Os exames serão agendados conforme a disponibilidade e avisados previamente. Haverá consulta a dados do seu prontuário médico.

**Desconfortos e riscos:**

Para a realização dos exames de sangue serão necessários 40ml de sangue venoso. Os riscos associados a esse procedimento são mínimos, podendo ocorrer dor e/ou equimoses (manchas roxas) no local da coleta e, raramente, contaminação por microrganismos. O desconforto será mínimo, pois, em geral, essa coleta é realizada em veia do braço, por profissional de enfermagem treinado e habilitado para realiza-la. A coleta de saliva traz riscos mínimos ao paciente, sendo este risco desconforto ou vergonha no momento da coleta. A realização de exame de imagem cerebral por ressonância magnética ocorre em aparelho fechado podendo ocorrer claustrofobia. Não será realizado exame de ressonância em paciente com marca-passo cardíaco ou objetos metálicos em seu corpo, como por exemplo um clipe de cirurgia para aneurisma cerebral. O exame da composição corporal não requer preparo específico, não é invasivo, a radiação é extremamente baixa, semelhante à radiação que recebemos num dia de sol e tem duração de 10 a 15 minutos. A avaliação da gordura marrom é feita através de uma fotografia feita por máquina de termometria semelhante uma câmera fotográfica e sem qualquer desconforto físico. Coletar uma amostra de fezes muitas vezes é uma tarefa desagradável e desconfortante pelo incomodo do odor e trabalho de limpeza para o participante da pesquisa e quem o ajuda.

**Benefícios:**

A participação no estudo terá a vantagem de permitir que o medicamento que você utiliza no seguimento médicopsiquiátrico seja pesquisado quanto ao seu perfil de efeitos adversos e potenciais complicações decorrentes de seu uso. Os resultados dos estudos deverão ser transmitidos durante o seu acompanhamento no ambulatório de psiquiatria e você receberá as orientações necessárias quando estes exames apresentarem alterações clinicamente significativas.

**Acompanhamento e assistência:**

Os participantes do estudo manterão o seguimento regular no HC – Unicamp e a assistência necessária para o tratamento médico. Caso sejam detectadas situações que indiquem a necessidade de uma intervenção estas serão realizadas nas consultas regulares no ambulatório de psiquiatria do HC – Unicamp.

**Sigilo e privacidade:**

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado. Os resultados do estudo poderão fazer parte do seu prontuário médico.

**Recusa ou descontinuação da participação:**

A participação nesse projeto de pesquisa é voluntária e você pode e poderá recusar ou retirar seu consentimento a qualquer momento (incluindo a retirada das amostras de sangue e fezes), sem comprometer os cuidados médicos que você recebe atualmente ou receberá no futuro. Caso você opte por interromper a pesquisa, você e seus médicos poderão ter acesso aos resultados de exames que já foram realizados.

**Ressarcimento e indenização:**

As coletas de exames para a pesquisa serão realizadas juntamente com as coletas dos exames de rotina para retirada da sua medicação na farmácia de alto custo. As entrevistas e aplicações de questionários serão feitas nos dias das consultas agendadas com a equipe médica no HC - Unicamp. Não haverá ressarcimentos de quaisquer despesas, como por exemplo, transporte, alimentação, diárias, etc., exceto quando o agendamento dos exames de ressonância, eletroencefalograma e/ou densitometria óssea ocorrerem fora dos horários de comparecimento para suas consultas ou coletas de sangue. Será fornecido lanche após coleta dos exames que forem realizados em jejum. Não há vantagem monetária para o participante em participar da pesquisa.

Caso você e/ou seus familiares observem alguma piora ou dano à sua saúde, devem informar imediatamente o pesquisador médico e a equipe responsável pelo seu tratamento e pela pesquisa. Os pesquisadores médicos e a instituição proporcionarão assistência médica integral, no que se refere às complicações e danos decorrentes da pesquisa. A assistência será fornecida pelo tempo necessário e sem nenhum custo. Além disso, você tem, por lei, direito à indenização pelos danos relacionados. Ao assinar ou colocar sua impressão digital neste termo, você não está abrindo mão de nenhum direito legal, de acordo com as leis e regulamentações brasileiras.

Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_

Rubrica do participante: \_\_\_\_\_

**Armazenamento de material:**

Com relação ao armazenamento do sangue e fezes coletados em exigência a resolução 441/2011 CNS/MS:

- Após a coleta e processamento do material sanguíneo e fecal coletados estes poderão ser armazenado para pesquisas em oportunidade futura;
- Toda nova pesquisa a ser realizada com o material armazenado será submetida para aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP); • Com relação a coleta, depósito, armazenamento e utilização do material biológico humano:  
( ) concordo em participar do presente estudo, porém NÃO AUTORIZO o armazenamento do meu material biológico, devendo o mesmo ser descartado ao final desta pesquisa.

( ) concordo em participar do presente estudo e AUTORIZO o armazenamento do meu material biológico, sendo necessário meu consentimento a cada nova pesquisa, que deverá ser aprovada pelo CEP institucional e, se for o caso, pela CONEP.

Em caso de falecimento ou condição incapacitante, os direitos sobre o material armazenado deverão ser dados a:\_\_\_\_\_.

O material sanguíneo será armazenado no Laboratório de Metabolismo Hidro-Salino, de responsabilidade do professor Dr. José Antonio Rocha Gontijo e o material fecal será armazenado no Laboratório de Investigação Clínica em Resistência à Insulina, de responsabilidade do professor Dr. Mario José Abdalla Saad, por um período de 10 anos após o termino no projeto atual. O descarte do material armazenado poderá ocorrer pela retirada do consentimento do sujeito participante, devido a inadequação da amostra por critério de qualidade, por iniciativa a instituição ou pela dissolução do biorrepositório. Se for necessária renovação da autorização de armazenamento após esse período, será solicitada autorização do CEP/FCM/Unicamp.

O consentimento para armazenamento e uso futuro do material em outros estudos poderá ser revogado a

qualquer momento pelo participante e/ou seu representante legal.

**Contato:**

Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com Osmar Henrique Della Torre, Hospital de Clínicas da Unicamp – Rua Vital Brasil, 251 – Cidade Universitária “Zeferino Vaz” – Campinas – SP – CEP 13083-888 – no ambulatório de Psiquiatria 2º andar – telefone (19) 3521-7514.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação no estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 35218936; fax (19) 3521-7187; e-mail: [cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br). Horário de funcionamento do CEP é de segunda a sexta feira entre 8:30h às 11:30h - 13:00h às 17:00 h.

**Consentimento livre e esclarecido:**

Após ter sido esclarecimento sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do(a) participante:

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

(Assinatura do participante ou nome e assinatura do representante legal)

Parentesco

**Responsabilidade do Pesquisador:**

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS (que prevê, no item IV.3, a possibilidade de direito

a indenização, por parte do pesquisador, patrocinador e instituições envolvidas, no caso de o participante sofrer qualquer tipo de dano de sua participação na pesquisa) e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma cópia deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

(Assinatura do pesquisador)