

CLOZAPINA E ISQUEMIA INTESTINAL: RELATO DE CASO E MEDIDAS PREVENTIVAS

CLOZAPINE AND INTESTINAL ISCHEMIA: CASE REPORT AND PREVENTIVE ACTIONS

Autores:

Sandra Rodrigues Carneiro¹, Nivaldo Marins², Daniela Medeiros Coelho³

RESUMO

Introdução: A clozapina é um antipsicótico atípico, considerado o tratamento mais efetivo nos casos resistentes de esquizofrenia. O risco de isquemia intestinal associado ao uso da clozapina, apesar de não ser dos efeitos adversos mais frequentes, é bem descrito na literatura e explicado por diferentes mecanismos. O objetivo deste trabalho é fazer um relato de um caso de isquemia intestinal num doente com esquizofrenia medicado com clozapina.

Descrição do caso: Doente com esquizofrenia, 43 anos, institucionalizado com atividade alucinatória, delirante e comportamentos auto e hétero-agressivos. Após várias tentativas de controlo e sucessivas recaídas com diferentes antipsicóticos foi introduzida a clozapina, resultando melhoria clínica. Onze anos após introdução desta terapêutica, o utente desenvolve um quadro de dor abdominal ligeira inespecífica, que culmina em choque séptico, tendo como ponto de partida uma isquemia intestinal. O utente foi submetido a laparotomia exploradora de urgência com hemicolectomia esquerda e colostomia terminal. A terapêutica de base foi otimizada e foi realizada a reconstrução do trânsito intestinal.

Comentário: Este caso clínico alerta para a importância de um alto nível de suspeição de eventos relacionados com a hipomotilidade intestinal, mesmo perante sintomas ligeiros e inespecíficos. Na impossibilidade de suspensão terapêutica, é fulcral reduzir os possíveis fatores de risco para obstipação, ponderar terapêutica laxante, e manter uma vigilância adequada de modo a atuar precocemente para prevenir complicações.

Palavras-chave: colite isquémica; clozapina; esquizofrenia; efeitos adversos raros

Keywords: ischemic colitis; clozapine; schizophrenia; rare adverse effects

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma doença psiquiátrica que afeta 23 milhões de pessoas em todo o mundo.¹ Pelas suas manifestações de delírios, alucinações, alterações afetivas e volitivas, défice cognitivo e perturbações do comportamento, esta patologia pode tornar-se altamente incapacitante, impossibilitando uma vida em comunidade. O controlo sintomático torna-se por isso fulcral, mas nem sempre é fácil. Cerca de 25-60% dos pacientes não respondem à terapêutica convencional, nem à combinação de vários antipsicóticos com a psicoterapia.^{2,3} Quando a esquizofrenia não responde a pelo menos duas tentativas de tratamento com antipsicóticos na dose e duração adequadas, define-se como “resistente”. Nestes casos, a clozapina foi considerada o fármaco de eleição.⁴ Mesmo nos casos “resistentes” de esquizofrenia, a introdução da clozapina, apesar de estar indicada, deve ser realizada com cautela e atenta aos seus efeitos adversos. O efeito adverso gastrointestinal mais frequente da clozapina é a obstipação, que pode ocorrer

em 60% dos casos; existem outros efeitos gastrointestinais raros, mas potencialmente fatais, tais como, disfagia, íleo paralítico, obstrução intestinal e colite isquémica.^{5,6} Segue-se um relato de caso de isquemia intestinal que ocorreu num doente com esquizofrenia medicado com clozapina.

DESCRIÇÃO DO CASO

Doente do sexo masculino, 43 anos, raça caucasiana, solteiro, reformado, institucionalizado há 25 anos com o diagnóstico de esquizofrenia paranoide. Referia como antecedentes pessoais: hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade, quistos renais bilateralmente, insuficiência renal crónica atualmente em estadio 3. A história psiquiátrica faz referência a 12 internamentos por descompensação psicótica, abuso de álcool, consumo de canábis e várias fugas do hospital. Foi institucionalizado aos 18 anos por atividade alucinatória, delirante cariz místico e persecutório, alterações da consciência do eu, alterações formais do pensamento e comportamentos auto e hétero-agressivos. Realizaram-se várias tentativas de controlo sintomático com recurso a três antipsicóticos (haloperidol, risperidona e tioridazina) em dosagens e períodos eficazes, sem resposta terapêutica satisfatória. Posteriormente, introduziu-se a clozapina, com aumento gradual da dose, acompanhamento hematólogico e vigilância dos parâmetros vitais. A introdução da clozapina resultou em melhoria clínica que

1. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF São Vicente, ACES Tâmega II - Vale do Sousa Sul

2. Assistente Hospitalar em Psiquiatria e Saúde Mental, Centro Hospitalar do Conde de Ferreira

3. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, UCSP Santa Maria, ACES Alto Trás-os-Montes - Nordeste

permitiu ao doente uma boa adaptação à enfermaria, aos colegas e aos profissionais, tendo iniciado terapia ocupacional e sendo-lhe já permitida a saída da instituição por períodos. Onze anos após introdução desta terapêutica, o utente desenvolveu um quadro de dor abdominal ligeira inespecífica, acompanhada de hipotensão e sudorese profusa, pelo que foi encaminhado para o serviço de urgência. A sua medicação habitual incluía: lisinopril 10 mg/dia, furosemida 40 mg/dia, sinvastatina 20 mg/dia, diazepam 30 mg/dia; escitalopram 10 mg/dia, clozapina 450 mg/dia, olanzapina 30 mg/dia, biperideno 8 mg/dia. Ao exame físico apresentava abdómen mole, depressível, difusa e ligeiramente doloroso à palpação, sem massas palpáveis, sem defesa ou sinais de irritação peritoneal. Analiticamente: leucocitose 13500/mm³, proteína c reativa 18 mg/L e agravamento da função renal basal. Após realização de ecografia abdominal que revelou intensa aerocolia, foi submetido a angio-tomografia axial computadorizada abdomino-pélvica, observando-se marcada distensão do cólon transversal e espessamento parietal a nível do cólon descendente, com sinais de isquemia, mas sem perfuração. A colonoscopia não progrediu além dos 70 cm, por edema e má preparação cólica. Do reto até aos 50 cm de progressão a mucosa apresentava padrão vascular visível (normal); dos 50 aos 55 cm já apresentava edema e congestão; e dos 55 aos 70 cm a mucosa tinha aspeto violáceo/acinzentado (necrose) com edema muito marcado, em algumas zonas assumindo aspeto empedrado/pseudomembranas. Perante estes achados imagiológicos associados ao quadro de sépsis, estabelece-se o diagnóstico de colite segmentar provavelmente isquémica, secundariamente infetada. O utente foi submetido a laparotomia exploradora de urgência constatando-se necrose transmural na transição do cólon sigmóide para o cólon descendente, com cerca de 10 cm de extensão, sem rotura da parede visceral. Foi realizada hemicolectomia esquerda e colostomia terminal, com boa evolução clínica. A terapêutica anti-psicótica foi ajustada durante o internamento hospitalar conseguindo-se uma redução da dose diária de clozapina para (200 mg/dia) e olanzapina (20 mg/dia). Para além disso, iniciou lactulose 100 mg/dia e bisacodil 5 mg/dia. Procedeu-se posteriormente a reconstrução do trânsito intestinal com sucesso. O paciente manteve-se clinicamente estável do ponto de vista psiquiátrico, após um reajuste da dose de clozapina para 250 mg/dia.

COMENTÁRIO

A colite isquémica é um processo inflamatório do cólon, com início relativamente abrupto (pode evoluir em poucas horas), que resulta da privação súbita do fluxo vascular do cólon. Manifesta-se por um quadro de dor abdominal, frequentemente inespecífica, que

pode acompanhar-se de hematoquézias, náuseas/vómitos e diarreia.⁷ A etiologia da colite isquémica é variada e multifatorial, e alguns fármacos podem contribuir para o seu desenvolvimento,⁷ incluindo antipsicóticos utilizados no tratamento da esquizofrenia. De facto, o risco de isquemia intestinal associado ao uso da clozapina está bem documentado pela literatura.^{5,6,8}

Fármacos com propriedades anticolinérgicas e serotoninérgicas (por exemplo, a clozapina), diminuem a motilidade intestinal, provocando obstipação.^{7,8} A acumulação de conteúdo intestinal provoca o estiramento das paredes intestinais, interrompendo o fluxo vascular podendo mesmo culminar em colite isquémica com necrose dos tecidos.^{7,8} Para além disso, o potencial sedativo da clozapina torna o quadro clínico de dor abdominal pouco expressivo apesar da gravidade subjacente, podendo atrasar o diagnóstico.

Neste caso clínico, outros fatores podem ter potenciado a isquemia intestinal. Para além da clozapina (450 mg/dia), a olanzapina contribui para a isquemia intestinal por mecanismos semelhantes aos da clozapina. O biperideno possui igualmente propriedades anticolinérgicas, relacionadas com hipomotilidade intestinal. O uso concomitante de benzodiazepinas, com efeito de sedação, reduz a expressão do quadro clínico que em doentes com esquizofrenia já é subtil, por si só, devido à relativa insensibilidade à dor destes doentes.⁹

Apesar da clozapina ter sido provavelmente o principal fator etiológico da colite isquémica neste caso clínico, o fármaco não foi descontinuado: valorizou-se a boa evolução clínica ao longo de 11 anos de tratamento com clozapina; teve-se em conta o elevado risco de descompensação num doente com esquizofrenia resistente a outros antipsicóticos nos quais a clozapina é o fármaco de eleição.⁴ Para além disso, apesar da suspensão imediata (sem reposição) ser recomendada quando surgem outros eventos adversos da clozapina, o mesmo não é válido para a isquemia intestinal.¹⁰

Optou-se sim, por um acompanhamento regular, diminuição dos fatores de risco (sedentarismo, obesidade, dieta pobre em fibras, desidratação) e manutenção de um alto nível de suspeição perante sintomas gastrointestinais subtis e inespecíficos, tendo em conta a prevenção de complicações.

Deve ter-se em conta que o risco de isquemia intestinal não depende da duração da terapêutica com clozapina. Apesar do caso clínico apresentado ter ocorrido após 11 anos de tratamento, há casos de isquemia intestinal descritos na literatura, que ocorreram logo na primeira semana de tratamento.^{11,12} Deve, portanto, ser encarado como um risco que existe ao longo de todo o tratamento.

Conclusão

Em casos resistentes de esquizofrenia, está recomendado o tratamento com clozapina. Os efeitos gastro-intestinais da clozapina não são, por si só, motivo para descontinuar o fármaco. A colite isquêmica é um dos efeitos adversos da clozapina, que se apresenta frequentemente como um quadro de dor abdominal inespecífica, nem sempre valorizado pelo paciente com esquizofrenia. No entanto, a progressão é rápida e podem surgir complicações graves, eventualmente fatais. Torna-se por isso fulcral que os psiquiatras e médicos de família que acompanham estes doentes reforcem as medidas de vigilância do trânsito intestinal e controlem os fatores de risco, mantendo sempre um alto nível de suspeição para estes efeitos adversos, cujo diagnóstico precoce é essencial para conter a sua evolução.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1 - World Health Organization. Fact sheet: Mental Disorders. [consultado em 30/04/2019] Disponível em: <https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs396/en/>
- 2 - Solanki RK, Singh P, Munshi D. Current perspectives in the treatment of resistant schizophrenia. *Indian J Psychiatry*. 2009; 51(4):254-60.
- 3 - Taylor S. Electroconvulsive therapy: a review of history, patient selection, technique, and medication management. *South Med J*. 2007; 100(8):494-8.
- 4 - National Collaborating Centre for Mental Health. Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. Updated Edition 2014. London: National Collaborating Centre for Mental Health; 2014.
- 5 - Palmer SE, McLean RM, Ellis PM, Harrison-Woolrych M. Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases. *J Clin Psychiatry*. 2008; 9(5):759-68.
- 6 - Flanagan RJ, Ball RY. Gastrointestinal hypomotility: An under-recognised life-threatening adverse effect of clozapine. *Forensic Sci Int*. 2011; 206(1-3):31-6.
- 7 - Washington C, Carmichael JC. Management of Ischemic Colitis. *Clin Colon Rectal Surg*. 2012; 25(4):228-35.
- 8 - Shirazi A, Stubbs B, Gomez L, Moore S, Gaughran F, Flanagan RJ, *et al*. Prevalence and Predictors of Clozapine-Associated Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(6):863.
- 9 - Stubbs B, Thompson T, Acaster S, Vancampfort D, Gaughran F, Correll CU. Decreased pain sensitivity among people with schizophrenia: A meta-analysis of experimental pain induction studies. *Pain*. 2015; 156(11):2121-31.
- 10 - 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? *J Clin Psychiatry*. 2013; 74(6):603-13.
- 11 - Townsend G, Curtis D. Case report: rapidly fatal bowel ischaemia on clozapine treatment. *BMC Psychiatry*. 2006; 6:43.
- 12 - Yu SC, Chen HK, Lee SM. Rapid development of fatal bowel infarction within 1 week after clozapine treatment: a case report. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013. 35(6):679.

CONFLITOS DE INTERESSE:

Nada a declarar.

CORRESPONDÊNCIA:

Sandra Cristiana Rodrigues Carneiro
sandra_cristiana@hotmail.com

RECEBIDO: 31 de maio de 2019 | ACEITE: 22 de setembro de 2019