

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Residência Médica em Psiquiatria da Infância e Adolescência

Arthur Bezerra Falcão

Resposta satisfatória ao uso de clozapina no controle da agitação e agressividade em um adolescente de 16 anos com deficiência intelectual grave: um relato de caso

Porto Alegre
2023

Arthur Bezerra Falcão

Resposta satisfatória ao uso de clozapina no controle da agitação e agressividade em um adolescente de 16 anos com deficiência intelectual grave: um relato de caso

Trabalho de conclusão de Residência Médica em
Psiquiatria da Infância e Adolescência do Hospital de
Clínicas de Porto Alegre

Orientador: Dr. Thiago Gatti Pianca

Porto Alegre
2023

CIP - Catalogação na Publicação

Falcão, Arthur Bezerra

Resposta satisfatória ao uso de clozapina no controle da agitação e agressividade em um adolescente de 16 anos com deficiência intelectual grave: um relato de caso / Arthur Bezerra Falcão. -- 2023. 20 f.

Orientador: Thiago Gatti Pianca.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Residência Médica em Psiquiatria da Infância e Adolescência, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Clozapina . 2. Comportamento agressivo . 3. Deficiência intelectual. 4. Retardo mental. 5. Crianças e adolescentes. I. Pianca, Thiago Gatti, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

RESUMO

A deficiência intelectual (DI) compromete as habilidades envolvidas no nível global de inteligência. Apresenta quatro níveis de gravidade, de acordo com a magnitude do atraso de desenvolvimento no funcionamento intelectual, nos déficits na função adaptativa social e do quociente de inteligência. Além das dificuldades de aprendizado dos indivíduos com DI, o comportamento desafiador e agressivo também é comum, sendo um problema significativo desde a infância até a vida adulta e ocorrendo em todos os níveis de DI, especialmente nos casos mais graves. A clozapina é um antipsicótico atípico cuja superioridade foi demonstrada no tratamento da esquizofrenia em adultos, inclusive em casos de refratariedade, bem como na redução da agressividade e do risco de suicídio em esquizofrênicos. Estudos também já encontraram efeitos positivos desta medicação no transtorno bipolar, na psicose associada aos antiparkinsonianos e na discinesia tardia induzida por antipsicóticos. Apesar disso, a clozapina tem sido subutilizada por inúmeras razões, dentre elas os efeitos adversos potencialmente graves, à dificuldade em iniciá-la de forma segura e à necessidade de monitorização sanguínea regular, o que culmina no uso de outros antipsicóticos em doses altas, muitas vezes em polifarmácia. Apesar da comprovada eficácia da clozapina principalmente na esquizofrenia, existem poucos estudos demonstrando seu uso em outras psicopatologias, sendo este número ainda menor na população pediátrica. Com base nisto, reporta-se o caso de um adolescente de 16 anos de idade com DI grave e epilepsia, secundárias a uma malformação cerebral (embriopatia diabética), em acompanhamento ambulatorial num hospital terciário de Porto Alegre-RS, que obteve uma resposta satisfatória no controle da agitação e agressividade com o uso da clozapina, bem como uma boa tolerabilidade ao uso da medicação. As fontes de informações sobre o caso foram coletadas dos pais e do prontuário eletrônico do paciente. O embasamento teórico da discussão foi realizado com artigos extraídos do Pubmed e Embase. Concluiu-se que a clozapina parece ser segura, eficaz e bem tolerada em indivíduos com alterações comportamentais relacionadas à DI e que mais estudos são necessários para reforçar o embasamento dessa associação.

Palavras-chave: Clozapina, comportamento agressivo, deficiência intelectual, retardo mental, crianças e adolescentes.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	6
1.1 Deficiência intelectual.....	6
1.2 Clozapina e suas indicações mais estudadas na literatura.....	8
2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS.....	11
3. METODOLOGIA.....	11
4. RELATO DE CASO.....	12
5. DISCUSSÃO	13
6. CONCLUSÕES	16
7. REFERÊNCIAS.....	17

1. INTRODUÇÃO

1.1. Deficiência intelectual

O termo deficiência intelectual (DI), que era mais comumente chamado de retardo mental no passado, é definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como *uma condição de desenvolvimento interrompido ou incompleto da mente, caracterizado especialmente pelo comprometimento de habilidades manifestadas durante o período de desenvolvimento, que contribuem para o nível global de inteligência, isto é, cognitivas, de linguagem, motoras e habilidades sociais* (1). Esta deficiência se origina antes dos 18 anos de idade. Uma metanálise que avaliou a prevalência de DI no mundo concluiu que a prevalência média é em torno de 1%, sendo maior no sexo masculino, tanto em adultos quanto em crianças e adolescentes. O mesmo estudo observou que, entre os adultos, a proporção do sexo feminino para masculino variou entre 0,7:1 e 0,9:1, enquanto que, nas crianças e adolescentes, variou entre 0,4:1 e 1:1. As taxas variaram conforme a renda, sendo maior a prevalência nos países de baixa e média renda, nos quais as taxas são quase duas vezes maiores que nos países de alta renda (2). De acordo com a gravidade do atraso de desenvolvimento no funcionamento intelectual, nos déficits na função adaptativa social e do quociente de inteligência (QI), são descritos quatro níveis de gravidade de DI (3):

- Profundo: QI geralmente inferior a 20. Responde por 1% a 2% de todos os casos. Existe a incapacidade de cuidar de si mesmo e a ausência de linguagem. A capacidade de expressar emoções é limitada e pouco compreendida. Convulsões, deficiências físicas, e expectativa de vida reduzida são comuns.

- Grave: QI geralmente entre 20 e 34. Representa 3% a 4% de todos os casos. Existe atraso em cada aspecto do desenvolvimento nos primeiros anos. Tais indivíduos têm dificuldade de pronunciar palavras e possuem um vocabulário muito limitado. Através de considerável prática e tempo, eles podem ganhar habilidades básicas de auto-ajuda, mas ainda precisam de apoio na escola, em casa e na comunidade.

- Moderado: QI geralmente entre 35 e 49. Responde por cerca de 12% de todos os casos. A capacidade de aprender e pensar de forma lógica são prejudicadas, mas estes indivíduos são capazes de comunicar e cuidar de si mesmos com algum apoio. Com supervisão, eles podem realizar trabalhos não qualificados ou semiquilificados.

- Leve: QI geralmente entre 50 e 69. Correspondem a cerca de 80% de todos os casos. Apresentam desenvolvimento durante o início da vida mais lento do que as crianças normais e atraso nos marcos de desenvolvimento. Contudo, tais indivíduos são capazes de se comunicar e aprender habilidades básicas. Existe prejuízo na capacidade de usar conceitos abstratos, analisar e sintetizar, mas eles podem adquirir habilidades de leitura e informática. Podem realizar trabalho doméstico, cuidar de si e fazer trabalho não qualificado ou semiqualficado. Geralmente requerem algum apoio.

Além das dificuldades de aprendizado presentes nos indivíduos com DI, o comportamento desafiador e agressivo é uma outra situação clínica comum nestes casos, sendo um problema significativo desde a infância até a vida adulta e ocorrendo em todos os níveis de funcionamento intelectual, especialmente nos casos mais graves de DI (4). Estudos indicam uma variação na prevalência de comportamentos desafiadores, como automutilação e agressão, de 10 a 20% de todas as pessoas com DI (5). Um artigo de revisão avaliou a prevalência de agressividade e automutilação em indivíduos com DI ao longo da vida. Em relação à automutilação, observou-se que o risco relativo parece aumentar significativamente com a idade até aproximadamente 30-40 anos, ponto em que o risco começa a diminuir, indicando uma associação curvilínea entre automutilação e idade. A prevalência de agressão também parece aumentar com a idade até a meia-idade, embora essa relação tenha sido encontrada em menos estudos desta revisão (5). Um outro estudo avaliou a prevalência e a gravidade de cinco tipos de comportamentos agressivos em 3.165 homens e mulheres adultos com idade a partir dos 18 anos (idade média de 40,63 anos) portadores de DI que receberam serviços de três agências de reabilitação em Québec, pesquisando seus cuidadores usando a Escala de Agressividade Manifestada Modificada. Identificou-se que a prevalência de comportamento agressivo em 12 meses foi de 51,8%: 24% danos materiais, 37,6% verbal, 24,4% auto-orientado, 24,4% agressão física e 9,8% comportamento sexualmente agressivo, sendo a maioria de gravidade leve. Apenas 4,9% dos indivíduos apresentaram comportamento agressivo levando à lesão da vítima. Poucas diferenças de gênero foram observadas (6).

Em relação à prevalência de agressividade na população pediátrica com DI, um estudo longitudinal avaliou o comportamento autolesivo, agressivo e destrutivo de 417 crianças com DI grave que possuem idade entre 2 e 12 anos. Os dados foram coletados por professores em duas ocasiões separadas por 15 a 18 meses. Observou-se que agressão, destruição e automutilação foram persistentes (69%, 57% e 58% respectivamente). Também foi identificado que comportamentos e interesses repetitivos e restritos e

hiperatividade/impulsividade foram significativamente associados com agressão, destruição e/ou autolesão, concluindo-se que estes últimos sintomas são marcadores de risco para o início de automutilação, agressão e destruição dentro do já alto grupo de risco de crianças com DI grave (7).

1.2. Clozapina e suas indicações mais estudadas na literatura

A clozapina é um antipsicótico cujo mecanismo de ação ocorre nos receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, alfa-adrenérgicos, muscarínicos e histaminérgicos (8). Foi o primeiro antipsicótico atípico a ser desenvolvido (9). Apresenta algumas vantagens em comparação a outros antipsicóticos, dentre estas o fato de não produzir efeitos extrapiramidais significativos, não elevar os níveis de prolactina e não induzir discinesia tardia com seu uso prolongado (10, 11).

Uma metanálise comparou a eficácia da clozapina com a de antipsicóticos de primeira e segunda geração no tratamento da esquizofrenia refratária. Foi observado que a clozapina foi superior para sintomas positivos tanto a curto como a longo prazo. A curto prazo, apenas esta medicação foi superior às demais para sintomas totais e negativos, com maiores taxas de resposta (12). Uma outra metanálise que reuniu 212 estudos com dados de 43.049 pacientes (idade média dos participantes de 38,4 anos) comparou a eficácia e a tolerabilidade de 15 antipsicóticos no tratamento da esquizofrenia. Neste estudo, identificou-se que a clozapina foi o psicofármaco mais eficaz em comparação ao placebo, cuja diferença média padronizada com intervalo de confiança de 95% foi 0,88 (0,73-1,03), seguida da amisulprida 0,66 (0,53-0,78), olanzapina 0,59 (0,53-0,65) e risperidona 0,56 (0,50-0,63) (13). Além disso, é importante destacar que esta é a única medicação aprovada pelo *Federal Drug Administration* (FDA) para a redução do risco de comportamento suicida em pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo (14).

Estudos também já demonstraram o papel da clozapina na redução da agressividade e da hostilidade em esquizofrênicos (15, 16). Uma metanálise com 18 estudos randomizados adequados comparou o uso de antipsicóticos típicos e atípicos por pelo menos 4 semanas no tratamento da hostilidade em pacientes adultos com transtornos psicóticos. Os resultados mostraram um efeito pequeno (0,26), mas significativo, para os antipsicóticos atípicos em relação aos típicos, embora a dose média dos antipsicóticos típicos fosse maior. Uma análise

comparando a clozapina com antipsicóticos típicos mostrou um tamanho de efeito moderado (0,415) (17).

Além disso, estudos já foram realizados buscando avaliar o uso da clozapina no transtorno por uso de substâncias (TUS). Um artigo de revisão identificou 43 artigos que analisavam o uso de antipsicóticos em pacientes adultos que possuem TUS com (23 estudos) e sem (20 estudos) psicose comórbida. Estudos na categoria com psicose sugerem que antipsicóticos atípicos, especialmente a clozapina, podem diminuir o uso de substâncias em indivíduos com transtornos por uso de álcool e drogas (principalmente *cannabis*). Estudos na categoria sem psicose sugerem que antipsicóticos atípicos podem ser benéficos para o tratamento da dependência de álcool, pelo menos em algumas subpopulações de alcoólatras. Também sugerem que esses agentes não são eficazes no tratamento da dependência de estimulantes e podem agravar a condição em alguns casos (18).

Estudos sobre o uso da clozapina em outros contextos clínicos também já foram realizados. Um ensaio clínico randomizado com 60 pacientes (idade média de 72 anos) seguidos por 14 meses identificou que a clozapina, em doses diárias de 6,25 a 50 mg, é segura e melhora significativamente a psicose induzida por drogas sem piorar o parkinsonismo na Doença de Parkinson (19). Um artigo de revisão sobre o uso da clozapina em monoterapia na discinesia tardia (DT) induzida por antipsicóticos mostrou que o tratamento com clozapina pode produzir uma ligeira redução na DT. Além disso, a gravidade da DT foi bastante reduzida em casos moderados a graves. Em pacientes com DT mínima a leve, a mudança para clozapina raramente piorou a DT e observou-se uma tendência à redução (20). Quanto ao uso no transtorno bipolar, uma metanálise identificou que a eficácia desta medicação foi semelhante à de outros antipsicóticos em episódios maníacos, mas foi superior nos casos resistentes a outros tratamentos (21).

Apesar da sua grande eficácia, a clozapina tem sido subutilizada nos Estados Unidos devido aos seus efeitos adversos potencialmente graves, à dificuldade em iniciar a medicação de forma segura, à necessidade de monitorização sanguínea regular e à natureza geralmente desorganizada dos pacientes que requerem seu uso (12, 22). Isto acaba ocasionando o uso de altas doses de outros antipsicóticos, muitas vezes em polifarmácia, o que aumenta a probabilidade de efeitos adversos e, muitas vezes, gera uma melhora somente limitada do quadro psiquiátrico dos pacientes (22).

Embora a eficácia da clozapina no tratamento da esquizofrenia (11, 12, 13, 16, 17) e do transtorno bipolar (21) já tenha sido comprovada, existem poucos estudos até o momento demonstrando o uso desta medicação em outras psicopatologias, apesar do seu uso *off-label*

em inúmeras situações. Um destes exemplos é o seu uso no tratamento da agitação e da agressividade relacionadas à deficiência intelectual, com bons resultados em inúmeros casos. Tal utilização é comumente realizada em nosso meio, embora isso não esteja regulamentado em nível de saúde pública e não existam diretrizes oficiais que recomendem este uso. Também cabe ressaltar que a grande maioria dos estudos com clozapina é realizado com a população adulta, fazendo-se necessária uma maior visibilidade sobre o uso desta medicação em crianças e adolescentes.

2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

Pensando na paucidade de estudos sobre o uso da clozapina na DI e no manejo muitas vezes desafiador das alterações comportamentais observadas em pacientes com esta psicopatologia, buscou-se discorrer, no caso a ser descrito, sobre um adolescente de 16 anos de idade com DI grave e epilepsia, secundárias a uma malformação cerebral, em acompanhamento ambulatorial num hospital terciário de Porto Alegre-RS, que obteve uma resposta satisfatória no controle da agitação e da agressividade com o uso da clozapina. Após o relato do caso, seguiu-se uma discussão sobre as evidências atuais do uso deste psicofármaco em outros contextos clínicos além da esquizofrenia e do transtorno bipolar.

3. METODOLOGIA

O presente trabalho consiste no relato do caso de um adolescente em acompanhamento ambulatorial em um hospital terciário. As fontes das informações da história relatada foram fornecidas pelos pais do paciente e pela revisão do seu prontuário eletrônico.

Para a discussão sobre o tema do trabalho, foi realizada uma pesquisa nas bases de dados Pubmed e Embase utilizando os seguintes termos: *clozapine, aggressive behavior, intellectual disability, mental retardation e child and adolescent*. Não houve restrição quanto ao ano das publicações nem do idioma ou tipo de estudo destas.

4. RELATO DE CASO

Trata-se de um paciente do sexo masculino com 16 anos de idade, portador de DI grave e epilepsia secundárias à uma malformação cerebral (embriopatia diabética, conforme avaliação da genética médica), que está em acompanhamento num ambulatório especializado em psiquiatria da infância e adolescência de um hospital terciário de Porto Alegre-RS desde os 6 anos de idade. Segundo relato de familiares, desde pequeno, o paciente apresenta crises frequentes de agitação e agressividade, que ocorrem principalmente ao ser contrariado ou quando não recebe atenção (nestes momentos, também ocorrem episódios de auto e heteroagressão). Além disso, o paciente vinha manifestando um comportamento hipersexualizado recentemente, chegando a se masturbar em locais públicos e a tocar nos genitais de familiares e de desconhecidos. Tais sintomas haviam se intensificado após o início da puberdade.

Para o tratamento do quadro supracitado, a princípio, foram tentadas técnicas de manejo comportamental com o paciente e a família, porém não foi obtido sucesso, e, então, foram prescritos psicofármacos. Inicialmente, foi prescrito haloperidol (fez uso de até 15mg/dia por algumas semanas, mas não teve uma resposta satisfatória e não tolerou doses maiores por apresentar sintomas extrapiramidais). Devido a isso, foi realizada troca do antipsicótico para risperidona (até 6mg/dia) e, posteriormente, olanzapina (até 30mg/dia), ambos utilizados por tempo adequado (8 a 12 semanas) e de forma regular. Entretanto, o paciente não obteve melhora significativa do quadro neuropsiquiátrico com o uso de tais medicações.

Considerando a refratariedade do caso, optou-se pelo início de clozapina. Após o início deste psicofármaco, o paciente evoluiu com melhora considerável das alterações de comportamento. Quanto aos efeitos adversos da medicação, apresentou enurese noturna (2-3 vezes por semana), aumento do apetite (sem alterações metabólicas associadas) e sialorreia, este último sintoma melhorando com a administração de colírio de atropina sublingual (3 gotas, 2 vezes ao dia). Não houve alterações cardiovasculares, agranulocitose, retorno das crises epiléticas ou outros efeitos adversos potencialmente graves durante o período de uso da medicação. Apesar dos efeitos adversos, o paciente aceita bem o uso da medicação. No momento, o paciente está em uso de clozapina 600mg/dia, além de ácido valproico 1500mg/dia (para tratamento da epilepsia, iniciado alguns anos antes da clozapina), clorpromazina 200mg/dia e finasterida 10mg/dia (com vistas à melhora da hipersexualidade).

5. DISCUSSÃO

Uma revisão de literatura sobre a psicofarmacoterapia do comportamento disruptivo na DI em crianças e adultos identificou que as medicações de escolha são as mesmas utilizadas em sujeitos sem DI. A maioria dos estudos incluídos nesta revisão destacou o uso da risperidona no controle do comportamento autoagressivo e de outros problemas de comportamento presentes na DI e no autismo. Antidepressivos, anticonvulsivantes, estimulantes e ansiolíticos também foram efetivos no tratamento do comportamento disruptivo. Recomendou-se que, para indivíduos mais jovens ou mais idosos, sejam iniciadas doses baixas e se faça um aumento gradual das medicações (23).

Uma metanálise que analisou 14 estudos incluindo 912 crianças com DI identificou que os antipsicóticos parecem ser efetivos na redução das alterações comportamentais deste grupo de pacientes, embora acarretem um risco significativo de efeitos adversos, incluindo aumento da prolactina e ganho de peso (24). Apesar da evidência dos antipsicóticos no manejo de alterações comportamentais em pacientes com DI, os estudos com clozapina nessa população ainda são escassos (25). Esse número é ainda menor na população pediátrica.

Um estudo retrospectivo foi realizado com 33 pacientes selecionados para o uso de clozapina. Eles tinham diagnóstico de esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, transtorno bipolar, transtorno delirante ou transtorno psicótico sem outra especificação e eram considerados resistentes ao tratamento. Também apresentavam prejuízo cognitivo e DI associados. Dos 33 pacientes iniciais, 26 permaneceram em terapia com clozapina por um período de acompanhamento de 5 a 48 meses. Os 6 pacientes que não foram mantidos em terapia com clozapina durante o período do estudo não diferiram significativamente do grupo clozapina em gênero, raça, idade, efeitos colaterais ou diagnóstico. Um paciente foi perdido no seguimento. Os efeitos colaterais foram leves e transitórios, sendo a constipação o mais comum (N = 10). Não houve alterações cardiovasculares significativas, convulsões ou agranulocitose. Concluiu-se que a clozapina parece ser segura, eficaz e bem tolerada em indivíduos com DI e doença psiquiátrica comórbida (26).

Outro estudo retrospectivo sobre o uso de clozapina em adultos com DI foi conduzido com 24 pacientes. Destes, 67% apresentavam esquizofrenia, 17% transtorno esquizoafetivo e 8% transtorno bipolar. Os pacientes já não vinham bem há uma média de 6 anos e haviam utilizado em média quatro antipsicóticos anteriormente. A dose máxima média de clozapina foi de 488 mg. Os resultados na escala de impressão clínica global mostraram 29% muito

melhorado, 42% melhorado, 21% minimamente melhorado e 8% sem alteração. A droga necessitou de interrupção em 4 pacientes, 3 dos quais foram devido à agranulocitose (27).

Um estudo realizado na Dinamarca, ao combinar os registros nacionais de saúde, identificou os pacientes daquele país com diagnóstico de DI que iniciaram tratamento com clozapina entre 1996 e 2012, totalizando uma quantidade de 405 pacientes (idade média de início de uso da clozapina de 40 anos). Após o início desta medicação, o número de internações psiquiátricas foi reduzido em 0,65 internações (IC 95%: 0,31-1,00), e os dias de internação foram reduzidos em 67,2 dias (IC 95%: 51,2-83,3), com diminuição semelhante para pacientes com DI sem comorbidade psiquiátrica. O tratamento com clozapina não reduziu o número de indivíduos com autoagressão intencional, incidentes de overdose ou uso concomitante de psicofármacos. Nos casos em que houve interrupção do tratamento com clozapina, o número de internações psiquiátricas aumentou em 0,57 internações (IC 95%: 0,01-1,12) (28).

Quanto ao uso na população pediátrica, um relato de caso identificou melhora do comportamento agressivo refratário a outros psicofármacos com uso de clozapina em um adolescente de 17 anos com DI (29). Uma revisão de literatura com 57 artigos destacou a eficácia documentada da clozapina no manejo de sintomas psicóticos e não psicóticos refratários na população pediátrica, com destaque para a esquizofrenia de início precoce não controlada, comportamento agressivo ou suicida e patologia não psicótica grave. Entretanto, os estudos sobre este assunto incluídos na revisão eram geralmente pequenos, havendo pouca consistência sobre quando a clozapina foi prescrita, por quanto tempo foi administrada e por quanto tempo os pacientes foram acompanhados (30).

É importante ressaltar que não há indicações do *FDA* para o uso da clozapina em crianças e adolescentes e o fabricante não lista recomendações estabelecidas para uso na população pediátrica. Apesar disso, ela continua a ser utilizada em benefício dos pacientes jovens. Também vale salientar que pacientes pediátricos com patologia psicótica ou agressiva geralmente se recuperam com clozapina, mas o fazem com o risco de efeitos adversos crônicos e debilitantes, como síndrome metabólica e um perfil de efeitos colaterais maior em relação à população adulta (30).

O uso da clozapina no controle da agressividade também já foi estudado, tendo sido mais bem documentado na esquizofrenia (15, 16). Um estudo retrospectivo avaliou as mudanças de comportamentos agressivos em 13 pacientes (com idade de 21 ± 5 anos) com autismo tratados com clozapina entre 2011 e 2017. Os comportamentos disruptivos foram monitorados de 1 a 6 meses antes e após o início da medicação. Observou-se que a clozapina

resultou em uma diminuição significativa do número de dias com agressão, e nenhum efeito adverso grave foi observado. Desta forma, identificou-se que esta medicação foi eficaz e bem tolerada no tratamento do comportamento agressivo irresponsivo ao uso de outros antipsicóticos neste grupo de pacientes (31).

Um outro estudo retrospectivo avaliou pacientes adultos admitidos na emergência de um hospital de psiquiatria e neurologia da Romênia entre 2010 e 2019 que foram tratados com clozapina devido ao comportamento agressivo. Dos 19.000 pacientes admitidos naquele período, 504 (2,4%) com diagnóstico diferente de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo receberam clozapina para agressividade (89,5%). Os quatro primeiros diagnósticos identificados foram transtorno bipolar (n = 172), deficiência intelectual (n = 128), comprometimento cognitivo (n = 112) e transtorno de personalidade (n = 92). Outras psicopatologias identificadas foram transtorno depressivo maior (n = 3), transtorno de ajustamento (n = 2), transtorno delirante (n = 2), transtorno obsessivo-compulsivo (n = 2) e psicose pós-parto (n = 1). A clozapina foi utilizada como 3ª ou 4ª droga de escolha. Observou-se neste estudo que a dose da medicação foi maior para pacientes maníacos ($350,29 \pm 98,01$ mg/dia) em comparação com todos os outros diagnósticos. Também foi possível concluir que a clozapina foi eficaz e segura em casos de pacientes com comportamento agressivo refratário a outros tipos de tratamento (32).

6. CONCLUSÕES

O caso supracitado demonstrou a melhora do comportamento agitado e agressivo de um adolescente portador de DI grave com o uso da clozapina, bem como uma boa tolerabilidade ao uso desta medicação. Cabe destacar que, até o momento, existem poucos estudos sobre o uso da clozapina com outras finalidades além do tratamento da esquizofrenia e do transtorno bipolar, e que a maioria deles envolve somente a população adulta. Isto reforça a necessidade da realização de mais estudos com esta medicação em crianças e adolescentes.

Também é válido ressaltar que, embora a eficácia da clozapina já tenha sido comprovada no tratamento de alguns transtornos psiquiátricos, ela tem sido subutilizada em todo o mundo por diversas razões, dentre elas os seus efeitos adversos potencialmente graves, apesar da raridade destes.

Em se tratando particularmente do comportamento disruptivo em pacientes com DI, como no caso descrito, é importante considerar a relação risco-benefício do uso da clozapina, uma vez que tais indivíduos são expostos diariamente a uma série de riscos psiquiátricos (por exemplo, de auto e heteroagressão e de exposição moral) que comprometem a sua qualidade de vida e a de seus familiares e poderiam se beneficiar com esta medicação, apesar dos seus potenciais efeitos adversos graves, que ocorrem na grande minoria dos casos.

7. REFERÊNCIAS

- 1) Whitfield W. Book Reviews: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines by World Health Organization. Published by WHO, 1992, 362pp, paperback. ISBN: 92-4-154422-8. Journal of the Royal Society of Health. 1993 Apr;113(2):103–3.
- 2) Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers CD, Dua T, Saxena S. Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies. Research in developmental disabilities. 2011 [cited 2019 Nov 25];32(2):419–36.
- 3) Ke X, Liu J, Deficiência Intelectual. IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. (edição em Português) [Internet]. Dias Silva F; 2015.
- 4) Benson BA, Brooks WT. Aggressive challenging behaviour and intellectual disability. Current Opinion in Psychiatry. 2008 Sep;21(5):454–8.
- 5) Davies L, Oliver C. The age related prevalence of aggression and self-injury in persons with an intellectual disability: A review. Research in Developmental Disabilities. 2013 Feb;34(2):764–75.
- 6) Crocker AG, Mercier C, Lachapelle Y, Brunet A, Morin D, Roy M-E . Prevalence and types of aggressive behaviour among adults with intellectual disabilities. Journal of Intellectual Disability Research. 2006 Sep;50(9):652–61.
- 7) Davies LE, Oliver C. Self-injury, aggression and destruction in children with severe intellectual disability: Incidence, persistence and novel, predictive behavioural risk markers. Research in Developmental Disabilities. 2016 Feb;49-50:291–301.
- 8) Nucifora FC, Mihaljevic M, Lee BJ, Sawa A. Clozapine as a Model for Antipsychotic Development. Neurotherapeutics. 2017 Jun 26;14(3):750–61.
- 9) Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market. History of Psychiatry. 2007 Mar;18(1):39–60.
- 10) Oates JA, Wood AJJ, Baldessarini RJ, Frankenburg FR. Clozapine. New England Journal of Medicine. 1991 Mar 14;324(11):746–54.

- 11) Lindström LH. The effect of long-term treatment with clozapine in schizophrenia: A retrospective study in 96 patients treated with clozapine for up to 13 years. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1988 May;77(5):524–9.
- 12) Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*. 2016 Nov;209(5):385–92.
- 13) 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 Sep;382(9896):951–62.
- 14) Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Archives of general psychiatry*. 2003;60(1):82–91.
- 15) Glazer WM, Dickson RA. Clozapine reduces violence and persistent aggression in schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 1998;59 Suppl 3:8–14.
- 16) Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, et al. The 2009 Schizophrenia PORT Psychopharmacological Treatment Recommendations and Summary Statements. *Schizophrenia Bulletin*. 2009 Dec 2;36(1):71–93.
- 17) Faay MDM, Czobor P, Sommer IEC. Efficacy of typical and atypical antipsychotic medication on hostility in patients with psychosis-spectrum disorders: a review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2018 Jul 23;43(12):2340–9.
- 18) Zhornitsky S, Rizkallah É, Pampoulova T, Chiasson J-P, Stip E, Rompré P-P, et al. Antipsychotic Agents for the Treatment of Substance Use Disorders in Patients With and Without Comorbid Psychosis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2010 Aug;30(4):417–24.
- 19) Low-Dose Clozapine for the Treatment of Drug-Induced Psychosis in Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*. 1999 Mar 11;340(10):757–63.

- 20) Mentzel TQ, van der Snoek R, Lieveise R, Oorschot M, Viechtbauer W, Bloemen O, et al. Clozapine Monotherapy as a Treatment for Antipsychotic-Induced Tardive Dyskinesia: A Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2018 Sep 18;79(6).
- 21) Delgado A, Velosa J, Zhang J, Dursun SM, Kapczinski F, de Azevedo Cardoso T. Clozapine in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2020 Jun;125:21-27.
- 22) Conley RR, Kelly DL. Management of treatment resistance in schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 2001 Dec;50(11):898–911.
- 23) Häbller F, Reis O. Pharmacotherapy of disruptive behavior in mentally retarded subjects: A review of the current literature. *Developmental Disabilities Research Reviews*. 2010;16(3):265–72.
- 24) McQuire C, Hassiotis A, Harrison B, Pilling S. Pharmacological interventions for challenging behaviour in children with intellectual disabilities: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2015 Nov 26;15(1).
- 25) Singh AN, Matson JL, Hill BD, Pella RD, Cooper CL, Adkins AD. The use of clozapine among individuals with intellectual disability: A review. *Research in Developmental Disabilities*. 2010 Nov;31(6):1135–41.
- 26) Antonacci DJ, de Groot CM. Clozapine Treatment in a Population of Adults With Mental Retardation. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2000 Jan 15;61(1):22–5.
- 27) Thalayasingam S, Alexander RT, Singh I. The use of clozapine in adults with intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2004 Sep;48(6):572–9.
- 28) Rohde C, Hilker R, Siskind D, Nielsen J. Real-world effectiveness of clozapine for intellectual disability: Results from a mirror-image and a reverse-mirror-image study. *Journal of Psychopharmacology*. 2018 Jun 26;32(11):1197–203.
- 29) Dadlani N, Small J, Starling J, Einfeld S. Clozapine in the management of persistent destructive behaviour in a 17-year-old boy with intellectual disability. *BMJ case reports*. 2020 Nov 3;13(11):e235346.

- 30) Rachamalla V, Elberson BW, Vutam E, Aligeti M. Off-Label Use of Clozapine in Children and Adolescents—A Literature Review. *American Journal of Therapeutics*. 2019 May;26(3):e406–16.
- 31) Rothärmel M, Szymoniak F, Pollet C, Beherec L, Quesada P, Leclerc S, et al. Eleven Years of Clozapine Experience in Autism Spectrum Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2018 Dec;38(6):577–81.
- 32) Andreea T, Petru I, Miron AA, Paula-Simina P, Lorena D. Clozapine for Treatment-Refractory Aggressive Behavior. *Psychiatr Q*. 2021 Jun;92(2):721-733.