



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO  
COMPORTAMENTO

ANDRÉ LUIZ SCHUH TEIXEIRA DA ROSA

**INVESTIGANDO O POTENCIAL DA CLOZAPINA NO TRATAMENTO DE  
SINTOMAS PSIQUIÁTRICOS GRAVES ASSOCIADOS AO TRANSTORNO DO  
ESPECTRO AUTISTA**

Porto Alegre

2023

ANDRÉ LUIZ SCHUH TEIXEIRA DA ROSA

**INVESTIGANDO O POTENCIAL DA CLOZAPINA NO TRATAMENTO DE  
SINTOMAS PSIQUIÁTRICOS GRAVES ASSOCIADOS AO TRANSTORNO DO  
ESPECTRO AUTISTA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

Orientador: Prof. Dr. Luis Augusto Paim Rohde  
Coorientadora: Profa. Dra. Ana Soledade Graeff-Martins

Porto Alegre

2023

## CIP - Catalogação na Publicação

da Rosa, André Luiz Schuh Teixeira  
INVESTIGANDO O POTENCIAL DA CLOZAPINA NO TRATAMENTO  
DE SINTOMAS PSIQUIÁTRICOS GRAVES ASSOCIADOS AO  
TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA / André Luiz Schuh  
Teixeira da Rosa. -- 2023.

144 f.

Orientador: Luis Augusto Paim Rohde.

Coorientadora: Ana Soledade Graeff-Martins.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do  
Comportamento, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Clozapina. 2. Revisão. 3. Terapêutica. 4.  
Transtorno do Espectro Autista. 5. Transtornos  
Mentais. I. Rohde, Luis Augusto Paim, orient. II.  
Graeff-Martins, Ana Soledade, coorient. III. Título.

ANDRÉ LUIZ SCHUH TEIXEIRA DA ROSA

INVESTIGANDO O POTENCIAL DA CLOZAPINA NO TRATAMENTO DE SINTOMAS  
PSIQUIÁTRICOS GRAVES ASSOCIADOS AO TRANSTORNO DO ESPECTRO  
AUTISTA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

Aprovado em: 21 de dezembro de 2023.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Luis Augusto Paim Rohde – Orientador  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

---

Profa. Dra. Ana Soledade Graeff-Martins – Coorientadora  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

---

Prof. Dr. Arthur Caye – Relator  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul / Universidade de São Paulo

---

Prof. Dr. Thiago Henrique Roza  
Universidade Federal do Paraná

---

Dr. Felipe Almeida Picon  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

---

Dr. Marco Antonio Knob Caldieraro - Suplente  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

*Dedico este trabalho à minha amada Olivia Sorato Bezerra, cujo amor foi meu farol; cujo zelo, meu refúgio; cujo companheirismo, o mapa que me guiou através das horas mais tortuosas; e cujo encorajamento me deu o impulso para superar os desafios desta jornada.*

## AGRADECIMENTOS

*A todos os pacientes no espectro autista a quem tenho a honra de cuidar, e às suas famílias, pela confiança em mim depositada: a vocês, que me permitem tentar contribuir para uma vida mais plena, dedico o sentido último destes esforços.*

*A meus pais, Narbal Teixeira da Rosa e Silvia Rosane Schuh da Rosa, por seu amor incondicional, por seu apoio constante e por sua inabalável fé em minhas capacidades: vocês são o alicerce da minha força e determinação.*

*À minha terapeuta, Gabriela Favalli, expresso minha profunda gratidão pela escuta atenta, pelo acolhimento generoso e pela presença constante ao longo dos últimos anos. Obrigado por me guiar na visão de novos caminhos, no enfrentamento das minhas angústias e na reflexão ponderada sobre os passos a seguir.*

*Aos colegas do grupo de pesquisa — Marina Ribeiro, Lucas Dellazari, Érica de Bem, Arthur Falcão, Gabriela Sorato, Lucas Cia, Felipe Manjabosco e Ana Nedel — pela dedicação, compromisso, parceria e amizade compartilhados ao longo deste caminho.*

*Aos meus colegas e amigos, Alex Spadini e Daniel Arenas, estendo minha sincera gratidão pela solidariedade, pelas discussões instigantes e pelas contribuições indispensáveis ao longo do meu mestrado.*

*À Profa. Dra. Ana Soledade Graeff-Martins, expresso minha gratidão pelo entusiasmo e pela confiança desde o princípio. Seu incentivo para a exploração de um tema tão desafiador e complexo foi essencial nesta jornada acadêmica.*

*Ao Prof. Dr. Luis Augusto Paim Rohde, pela inspiração e pela oportunidade.*

*Expresso minha gratidão ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da UFRGS e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que foram fundamentais ao fornecer um ambiente estimulante para o intelecto, ao incentivar a busca pela excelência e ao prover o apoio para o desenvolvimento dos nossos projetos de pesquisa.*

*Ao CNPq pela bolsa de estudos e à CAPES pelo suporte financeiro (código de Financiamento 001), concedidos para a realização deste trabalho.*

## RESUMO

**Introdução:** Indivíduos com transtorno do espectro autista (TEA) exibem uma elevada prevalência de comorbidades psiquiátricas e comportamentos desafiadores. A abordagem terapêutica de sintomas psiquiátricos graves frequentemente requer psicofarmacoterapia. No entanto, muitos pacientes obtêm eficácia limitada com os medicamentos convencionais. Neste cenário, a clozapina, notória por sua eficácia em transtornos psiquiátricos resistentes a tratamento, surge como opção terapêutica potencial. Contudo, o panorama atual das evidências sobre sua aplicação no TEA ainda é incerto. **Métodos:** Uma revisão de escopo, com abordagem sistemática e inclusiva, foi desenvolvida com o objetivo de mapear e sintetizar dados empíricos sobre o uso da clozapina em pacientes autistas com sintomas psiquiátricos associados. Uma estratégia de busca abrangente foi conduzida a partir de critérios pré-definidos e dois avaliadores realizaram a seleção, extração de dados e avaliação crítica das fontes de evidência. Paralelamente, desenvolveu-se o protocolo metodológico de um ensaio clínico aberto para avaliar a eficácia, tolerabilidade e segurança da clozapina no tratamento de comportamentos disruptivos resistentes a tratamento em 30 pacientes com TEA, na faixa etária de 10 a 17 anos. **Resultados:** A revisão incluiu 46 estudos, contendo relatos e séries de caso, estudos retrospectivos e um quase-experimento. Evidências acumuladas de 122 pacientes autistas indicam que a clozapina pode ser eficaz em quatro agrupamentos sintomáticos em situações de refratariedade, incluindo psicose, comportamentos disruptivos, catatonia e sintomas de humor. Apesar da clozapina ser geralmente bem tolerada, a ocorrência de alguns eventos adversos graves ressalta a necessidade de monitoramento clínico rigoroso. Adicionalmente, o protocolo de um ensaio clínico aberto é apresentado. **Discussão:** Pela primeira vez, um estudo de revisão empregou metodologia sistemática para delimitar a literatura científica acerca do uso da clozapina em indivíduos com TEA, fornecendo a maior amostra consolidada até o momento. Os achados estão alinhados com a tendência de expansão do uso da clozapina para outras condições neuropsiquiátricas, sugerindo seu potencial como alternativa em casos complexos e críticos de TEA associados a sintomas psiquiátricos graves. Apesar de suas limitações, o ensaio clínico aberto em andamento proporcionará uma avaliação inicial sobre a eficácia da clozapina como agente antiagressivo em crianças e adolescentes autistas com comportamentos disruptivos graves. O desenho de estudo aberto é vantajoso para uma observação direta e cuidadosa dos eventos adversos associados ao uso da clozapina, aspectos críticos em uma população vulnerável com desafios comunicativos e cognitivos. **Conclusão:** Este trabalho, de natureza exploratória, representa um passo inicial na investigação do potencial terapêutico da clozapina em pacientes autistas com psicopatologia grave e refratária às terapias de primeira linha. A cautela na interpretação dos resultados é vital devido ao baixo nível de evidência dos estudos atuais, enfatizando a necessidade de mais pesquisas clínicas rigorosas para elucidar o papel da clozapina. Nesse contexto, um ensaio clínico aberto em um hospital universitário pode fornecer suporte empírico preliminar de eficácia e segurança, até que estudos mais robustos sejam conduzidos.

Palavras-chave: autismo; transtorno do espectro autista; clozapina; comorbidades; psicofarmacologia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Individuals with autism spectrum disorder (ASD) have a high prevalence of psychiatric comorbidities and challenging behaviors. The therapeutic approach to severe psychiatric symptoms often needs psychopharmacotherapy. However, many patients achieve limited efficacy with conventional medications. In this context, clozapine, renowned for its effectiveness in treatment-resistant psychiatric disorders, emerges as a potential therapeutic option. Nevertheless, the current evidence prospect regarding its application in ASD remains uncertain. **Methods:** A scoping review with a systematic and inclusive approach was developed to map and synthesize empirical data on the use of clozapine in autistic patients with associated psychiatric symptoms. A comprehensive search strategy was conducted based on predefined criteria, and two evaluators performed the selection, data extraction, and critical assessment of evidence sources. In parallel, the methodological protocol for an open-label clinical trial was developed to evaluate the efficacy, tolerability, and safety of clozapine in treatment-resistant disruptive behaviors in a cohort of 30 patients aged 10 to 17 years with ASD. **Results:** The review included 46 studies, comprising case reports and series, retrospective studies, and one quasi-experiment. Accumulated evidence from 122 autistic patients suggests that clozapine may be effective in four symptomatic clusters in refractory situations, including psychosis, disruptive behaviors, catatonia, and mood symptoms. Although clozapine is generally well-tolerated, the occurrence of some severe adverse events highlights the need for rigorous clinical monitoring. Additionally, the protocol for an open-label clinical trial is presented. **Discussion:** For the first time, a review study employed systematic methodology to delineate the scientific literature regarding the use of clozapine in individuals with ASD, providing the most significant consolidated sample to date. The findings are aligned with the trend of expanding clozapine's use for other neuropsychiatric conditions, suggesting its potential as an alternative in complex and critical cases of ASD associated with severe psychiatric symptoms. Despite its limitations, the ongoing open-label trial will provide an initial assessment of clozapine's efficacy as an anti-aggressive agent in autistic children and adolescents with severe disruptive behaviors. The open-label study design is advantageous for direct and careful observation of adverse events associated with clozapine use, a critical aspect in a vulnerable population with specific communicative and cognitive challenges. **Conclusion:** This exploratory and preliminary research represents an initial step in investigating the therapeutic potential of clozapine in autistic patients with severe psychopathology and refractory to first-line therapies. Caution in interpreting the results is vital due to the low level of evidence of current studies, emphasizing the need for more rigorous clinical research to elucidate clozapine's role. In this context, an open-label clinical trial conducted at a university hospital may provide preliminary empirical support for efficacy and safety until more robust studies are undertaken.

Keywords: autism; autism spectrum disorder; comorbidities; clozapine; psychopharmacology.

## LISTA DE FIGURAS

### Artigo 1

- Figure 1.** Flow chart of search strategy based on PRISMA flow diagram. ....60
- Figure 2.** Representative Diagram of Psychiatric Symptom Clusters Addressed with Clozapine in 122 Autistic Patients from the Reviewed Studies. ....61
- Figure 3.** Percentage of Adverse Events Associated with Clozapine (X-axis) in the Management of Severe Psychiatric Symptoms in Autism Spectrum Disorder Among 72 Patients. Deep red bars indicate the proportion of severe adverse events. ....62

## LISTA DE TABELAS

### Artigo 1

**Table 1.** Characteristics of the studies and their participants.....63

**Table 2.** Summary of included studies in this scoping review. ....67

### Artigo 2

**Table 1.** Study timeline and outcome measures..... 113

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABC-I	<i>Aberrant Behavior Checklist, Irritability Subscale</i>
ADHD	<i>Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASD	<i>Autism Spectrum Disorder</i>
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CARS-BR	<i>Childhood Autism Rating Scale, Brazilian version</i>
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CGI-S	<i>Clinical Global Impression, Severity scale</i>
CGI-I	<i>Clinical Global Impression, Improvement scale</i>
DB	<i>Disruptive Behaviors</i>
DSM-5	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5<sup>th</sup> Edition</i>
EOS	<i>Early-Onset Schizophrenia</i>
ERT	Esquizofrenia Resistente ao Tratamento
EUA	Estados Unidos da América
EUROHIS-QOL	<i>Europe Health Interview Surveys Quality of Life</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GABA	Ácido gama-aminobutírico
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
ReBEC	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
REDCap	<i>Research Electronic Data Capture</i>
SAS	<i>Simpsons-Angus Scale</i>
SNAP-IV	<i>Swanson, Nolan, and Pelham questionnaire</i>
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
TEA	Transtorno do Espectro Autista
TOC	Transtorno Obsessivo-Compulsivo
UKU	<i>Ugvalg for Kliniske Undergelser scale</i>
VABS-3	<i>Vineland Adaptive Behavior Scales – Third Edition</i>
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul

## SUMÁRIO

<b>1 APRESENTAÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>16</b>
3.1 O TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA.....	16
3.2 AUTISMO E TRANSTORNOS MENTAIS GRAVES.....	18
3.2.1 Impacto das comorbidades psiquiátricas do transtorno do espectro autista .....	18
3.2.2 Comportamentos disruptivos associados ao autismo .....	19
3.3 PSICOFARMACOTERAPIA NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA.....	21
3.4 TERAPIA FARMACOLÓGICA COM CLOZAPINA.....	23
3.4.1 Revolucionando a psicofarmacologia: o impacto e os desafios da clozapina .....	23
3.4.2 Diversificando o espectro de uso da clozapina: aplicação em variadas condições psiquiátricas e do neurodesenvolvimento .....	25
<b>4 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>28</b>
<b>5 OBJETIVOS</b> .....	<b>29</b>
5.1 OBJETIVO GERAL.....	29
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	29
<b>6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS</b> .....	<b>30</b>
<b>7 ARTIGO 1</b> .....	<b>32</b>
<b>8 ARTIGO 2</b> .....	<b>97</b>
<b>9 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>114</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>118</b>
<b>APÊNDICES</b> .....	<b>129</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>135</b>

## 1 APRESENTAÇÃO

O interesse em examinar o emprego da clozapina no tratamento de pacientes com autismo surgiu em 2019, durante o meu treinamento em psiquiatria da infância e adolescência no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Sob a supervisão do Prof. Luis Augusto Rohde, atendi um adolescente autista hospitalizado devido a comportamentos disruptivos graves e resistentes a tratamentos convencionais. A administração da clozapina, conforme sugerido por ele diante da situação crítica do paciente, resultou em uma melhora significativa, com um impacto positivo notável na vida do paciente e de seus familiares. Observamos benefícios semelhantes com o uso da clozapina em outros pacientes com autismo atendidos em nosso serviço. Estas experiências impulsionaram minha busca por evidências na literatura, o que revelou lacunas importantes e abriu oportunidades para pesquisas.

A partir disto, propus à Profa. Ana Soledade Graeff-Martins o estudo sobre o uso da farmacoterapia de clozapina pacientes autistas com psicopatologia coexistente, sugestão que foi prontamente aceita, recebendo o valioso apoio do Prof. Rohde. Essa pesquisa culminou na minha dissertação para o Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da UFRGS, intitulada “Investigando o Potencial da Clozapina no Tratamento de Sintomas Psiquiátricos Graves associados ao Transtorno do Espectro Autista”.

A dissertação é estruturada em quatro partes principais:

- a) Introdução, revisão da literatura, justificativa, objetivos e considerações éticas;
- b) Dois artigos submetidos para publicação;
- c) Conclusões e considerações finais;
- d) Referências bibliográficas e material suplementar.

O primeiro artigo, uma revisão de escopo, representa um mapeamento de dados empíricos relacionados ao uso da clozapina em pacientes com autismo para o tratamento de sintomas psiquiátricos concomitantes. A metodologia, resultados e discussão são detalhados no artigo.

O segundo artigo apresenta um protocolo de ensaio clínico aberto de clozapina no tratamento de comportamentos disruptivos graves e resistentes a tratamentos farmacológicos convencionais em pacientes com autismo, na faixa etária de 10 a 18 anos incompletos. Este estudo, desenvolvido durante meu mestrado, encontra-se atualmente em fase de execução.

## 2 INTRODUÇÃO

Indivíduos com Transtorno do Espectro Autista (TEA) são caracterizados por déficits na comunicação social recíproca, assim como por padrões de comportamentos e interesses que são rígidos e repetitivos (1). A complexidade do espectro autista é amplificada pela notável heterogeneidade fenotípica e pela presença de uma extensa gama de sintomas psiquiátricos comórbidos, frequentemente identificados nesse grupo de indivíduos. Esses sintomas adicionais muitas vezes emergem de comorbidades psiquiátricas e/ou de comportamentos disruptivos que se manifestam ao longo da trajetória de desenvolvimento do paciente (2).

Em comparação com a população em geral, indivíduos com TEA apresentam uma prevalência elevada de uma diversidade de transtornos mentais que inclui transtornos de humor, transtornos de ansiedade, Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC), Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), Transtornos de sono, Esquizofrenia, comportamentos disruptivos, além de maior risco para suicídio (3). A presença dessas condições em conjunto com características autísticas pode amplificar substancialmente as dificuldades funcionais e intensificar o sofrimento dos indivíduos afetados. Essa sobreposição sintomática está associada a desfechos mais adversos, tanto para os pacientes quanto para seus cuidadores, levando a uma redução significativa na qualidade de vida. Vale enfatizar que as comorbidades psiquiátricas podem resultar em prejuízos e riscos ainda mais graves do que os desafios impostos pelos sintomas principais do TEA. Dessa forma, torna-se imprescindível a identificação precoce e o manejo cuidadoso desses sintomas psicopatológicos concomitantes em indivíduos do espectro autista (4, 5, 6).

Embora as intervenções comportamentais e psicossociais permaneçam como abordagens terapêuticas de primeira linha para o TEA, a terapia farmacológica frequentemente se torna necessária no manejo de casos complexos, com foco em comorbidades psiquiátricas e comportamentos sintomáticos bem definidos (7). No entanto, as opções de terapias farmacológicas licenciadas para mitigar sintomas psiquiátricos associados ao TEA são bastante limitadas. Atualmente, apenas os antipsicóticos atípicos risperidona e aripiprazol possuem aprovação da FDA (do inglês *Food and Drug Administration*, agência reguladora norte americana) para o tratamento da irritabilidade associada ao TEA (8). Diante desse desafio contínuo na prática clínica e da escassez de evidências que orientem o tratamento dos sintomas psiquiátricos associados ao TEA, os profissionais frequentemente recorrem a estratégias terapêuticas "*off-label*", ou seja, o uso de medicamentos para

indicações não especificadas nas informações da bula (9). Além disso, pacientes com TEA frequentemente apresentam resposta insuficiente ou mesmo ausente aos tratamentos convencionais, o que leva à persistência dos sintomas psiquiátricos. Risperidona e aripiprazol, em particular, mostram taxas significativas de resistência ao tratamento em comportamentos relacionados à irritabilidade no TEA (10). Há evidências também de que alguns sintomas psiquiátricos em pacientes autistas, como a psicose, podem apresentar taxas mais elevadas de resistência terapêutica (11). Portanto, há uma clara necessidade, no campo clínico, de explorar alternativas farmacológicas para o manejo de sintomas psiquiátricos graves em pacientes que não respondem aos tratamentos convencionais.

A clozapina, o primeiro antipsicótico atípico desenvolvido, ganhou destaque no campo da psiquiatria devido à sua eficácia no tratamento de transtornos psicóticos refratários. Aprovada pela FDA em 1990 como uma estratégia terapêutica para Esquizofrenia Resistente ao Tratamento (ERT), que afeta aproximadamente 30% dos pacientes, a clozapina emergiu como um antipsicótico de destaque com eficácia superior aos demais antipsicóticos. Essa estratégia é considerada o tratamento padrão-ouro para a ERT devido à sua eficácia sem precedentes, bem como à redução da morbidade e mortalidade por todas as causas (12). Além disso, a clozapina demonstra benefícios notáveis na redução da suicidalidade, de comportamentos violentos e do abuso de substâncias em indivíduos com ERT (13). Também se destaca por seus efeitos clínicos únicos e propriedades farmacodinâmicas distintas. Ela exibe recaptura da noradrenalina e antagonismo em receptores 5-HT<sub>2A</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>4</sub>,  $\alpha$ -2 adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos. Ao contrário de outros antipsicóticos, o antagonismo do receptor D<sub>2</sub> pela clozapina é menos intenso, mais fugaz e com maior afinidade por neurônios mesolímbicos (14).

A utilização da clozapina representa um desafio terapêutico considerável, tendo em vista sua associação com uma taxa elevada de efeitos colaterais e o risco de complicações médicas severas, tais como miocardite, neutropenia aguda, obstrução intestinal e ocorrência de convulsões. Por conta disso, a administração dessa medicação exige um acompanhamento clínico rigoroso, que inclui a realização de exames hematológicos semanais nas fases iniciais do tratamento (15). No entanto, a taxa de aderência ao tratamento com clozapina mostra-se equiparável à de outros antipsicóticos. Esse fato é frequentemente atribuído à sua superioridade na atenuação dos sintomas e na promoção de uma melhoria significativa na qualidade de vida dos pacientes (12, 16, 17). Esse perfil de benefícios, em contraponto aos riscos, é reforçado por relatos qualitativos que destacam as perspectivas positivas de pacientes e familiares que vivenciam o tratamento com clozapina (18).

Ressalta-se, ainda, que pesquisas recentes sugerem que a clozapina mostra promissora eficácia no tratamento de sintomas comportamentais em uma variedade de transtornos mentais que são resistentes a outras formas de tratamento, além dos transtornos do espectro da esquizofrenia. Seus efeitos terapêuticos têm sido observados em transtorno bipolar, transtorno de personalidade *borderline*, transtornos neurocognitivos, suicídio e agressão persistente (19). Um estudo notável realizado na Dinamarca, que investigou desfechos naturalísticos, demonstrou que o tratamento com clozapina resultou em redução de internações psiquiátricas e do tempo de hospitalização em indivíduos com deficiência intelectual (20), apontando para seu potencial papel terapêutico também em pacientes com transtornos do neurodesenvolvimento. Apesar da ausência de ensaios clínicos, estudos observacionais notaram os efeitos positivos da clozapina na redução de comportamentos disruptivos graves em pacientes do espectro autista que mostraram uma resposta pobre a tratamentos prévios (21, 22). Embora a pesquisa existente se dedique a explorar os efeitos da clozapina na redução da agressividade em pessoas com autismo, uma análise abrangente das evidências relativas ao uso desse antipsicótico no tratamento de sintomas psiquiátricos graves associados ao TEA permanece pendente.

Em 2019, Fallah e colegas publicaram uma revisão sistemática e uma metanálise em rede focando em ensaios controlados randomizados duplo-cegos que examinaram a eficácia da monoterapia com antipsicóticos atípicos no tratamento da irritabilidade associada ao TEA (23). Como diversas revisões anteriores, seu estudo avaliou a eficácia de diferentes agentes em um único sintoma-alvo. Outras revisões sistemáticas se concentraram na eficácia da clozapina em desfechos específicos, como agressividade e prevenção de suicídio, em vários transtornos psiquiátricos (24, 25). Contudo, até o presente, não foi realizada uma revisão da literatura com metodologia sistemática que busque estabelecer o estado da arte referente ao uso da clozapina em pacientes com TEA.

De maneira análoga às investigações sobre o uso da cannabis medicinal no tratamento de problemas comportamentais associados ao TEA (26), já mais desenvolvidas no momento presente, o estudo do uso da clozapina em casos complexos de TEA visa explorar uma alternativa terapêutica adicional para pacientes gravemente enfermos que dispõem de poucas opções de tratamento. No entanto, em contraste com a cannabis medicinal, a clozapina recebeu atenção limitada no campo da pesquisa em psicofarmacologia do TEA, possivelmente devido a preocupações legítimas com os potenciais riscos de eventos adversos graves associados ao seu uso, em especial a agranulocitose, e devido ao ônus das monitorizações hematológicas frequentes que são necessárias durante o tratamento (27).

Em síntese, o autismo compreende um espectro amplo e heterogêneo, com certos indivíduos enfrentando desafios significativos devido à presença concomitante de condições psiquiátricas que exigem intervenção farmacológica. Para um número considerável dessas pessoas, os medicamentos convencionais revelam-se insuficientes, além da notável restrição de alternativas de tratamento. Posto que a clozapina tem se mostrado eficaz no manejo de diversas condições psiquiátricas graves além da esquizofrenia, particularmente em casos refratários a outras terapias, a importância de se pesquisar o seu uso em indivíduos autistas com psicopatologia grave concomitante é tanto clara quanto urgente.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 O TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Em 1943, Leo Kanner, um psiquiatra austríaco, publicou o artigo seminal "Distúrbios autísticos do contato afetivo", adotando o termo "autismo", inicialmente introduzido por Eugen Bleuler, para caracterizar indivíduos com marcante desinteresse em interações sociais, aparente indiferença a estímulos externos, relação atípica com objetos e comportamentos singulares, como estereotípias e ecolalias (28,29). Seis anos mais tarde, em 1949, Kanner delineou uma síndrome distinta, denominada "Autismo infantil precoce". Esta síndrome era identificável em crianças que exibiam desafios na interação e no contato interpessoal, comportamento obsessivo e distúrbios de linguagem que comprometiam a comunicação social (30). Sua capacidade de distinguir essa condição da Esquizofrenia Infantil e definir um novo constructo clínico até então não reconhecido conferiu a Kanner o título de "pai do autismo". Mais de sete décadas após, a conceitualização diagnóstica do autismo evoluiu significativamente (31).

Os aspectos centrais do autismo são descritos, ainda hoje, como déficits na comunicação social recíproca e padrões de comportamento sensório-motor repetitivos, rígidos e atípicos. Essa descrição é uma continuação da caracterização original e preserva seus elementos fundamentais. No entanto, o reconhecimento de que o autismo se manifesta em um espectro é um avanço significativo das últimas décadas. Os indivíduos dentro desse espectro exibem apresentações clínicas notavelmente diversas, com variados níveis de capacidade cognitiva e habilidades de linguagem verbal. Essas diferenças resultam em diversos graus de prejuízo funcional – que varia do muito leve ao altamente incapacitante – e necessitam de apoio adaptado às necessidades individuais ao longo do ciclo vital (2).

A quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), publicada pela Associação Americana de Psiquiatria em 2013, introduziu uma reestruturação significativa no diagnóstico do TEA (32). Essa edição consolidou cinco subtipos previamente classificados separadamente sob os Transtornos Invasivos do Desenvolvimento – incluindo a Síndrome de Asperger e o Transtorno Desintegrativo da Infância – em uma única categoria diagnóstica. Essa mudança, visando simplificar o processo diagnóstico para os profissionais clínicos, reflete a compreensão atual dos especialistas sobre a natureza contínua e um espectro de características dentro do autismo. Os critérios diagnósticos foram organizados em dois domínios principais: (1) Déficits persistentes em

comunicação e interação social e (2) Comportamentos, interesses e atividades com padrões restritos e repetitivos. Foram adicionados especificadores e modificadores diagnósticos, bem como níveis de gravidade, baseados na quantidade de suporte necessário. Além disso, o DSM-5 introduziu o Transtorno da Comunicação Social (Pragmática), um novo diagnóstico para refletir melhor a variedade de dificuldades de comunicação observadas em alguns indivíduos (32, 33).

Uma revisão sistemática atualizada indica uma prevalência global de autismo com uma mediana de 100 por 10.000, variando de 1,09/10.000 a 436,0/10.000 (34). Nos Estados Unidos, dados recentes do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) apontam que a prevalência aumentou para 1 em cada 36 (aproximadamente 2,8%) entre crianças de 8 anos (aproximadamente 4% dos meninos e 1% das meninas) (35). Essa tendência de aumento se reflete globalmente, com variações regionais. No Brasil, embora não existam dados oficiais atualizados, estima-se, com base em tendências globais e dados americanos, que possa haver cerca de 6 milhões de pessoas com TEA, ou mais, representando uma prevalência potencial similar à dos EUA (36). Esses números sublinham a crescente necessidade de recursos e sistemas de apoio adequados que possam assistir às necessidades altamente variáveis de indivíduos com TEA em todo o mundo.

Atualmente, o TEA é compreendido como um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por seu início precoce na vida e impacto duradouro (37). A sua etiologia envolve uma interação complexa de fatores genéticos e ambientais, cujos mecanismos exatos permanecem elusivos. O TEA possui alta herdabilidade, evidenciando uma forte influência genética (38, 39). No âmbito neurobiológico, diversos sistemas de neurotransmissão cerebral estão implicados no TEA, com destaque para os sistemas serotoninérgicos, glutamatérgicos e do ácido gama-aminobutírico (GABA) (40, 41). Além disso, vias inflamatórias e respostas imunológicas emergem como fatores relevantes na fisiopatologia do TEA (42).

Comorbidades, tanto médicas quanto psiquiátricas, são frequentes e incluem deficiência intelectual, transtornos emocionais, epilepsia, problemas gastrointestinais, síndromes genéticas, transtornos do sono, TDAH, TOC e comportamentos disruptivos (3, 43). Essa carga de problemas médicos e saúde mental está associada à mortalidade prematura em indivíduos com TEA (44). O tratamento do TEA é multidimensional, com ênfase em abordagens comportamentais e socioeducacionais. A psicofarmacoterapia desempenha um papel crucial no manejo de comorbidades psiquiátricas e no tratamento de sintomas específicos que excedem os sintomas centrais do TEA (7, 45).

## 3.2 AUTISMO E TRANSTORNOS MENTAIS GRAVES

### 3.2.1 Impacto das comorbidades psiquiátricas do transtorno do espectro autista

O TEA frequentemente coexiste com uma ampla gama de comorbidades psiquiátricas, incluindo transtornos mentais graves. A incidência de condições de saúde mental entre indivíduos com TEA é notavelmente elevada e maior do que na população geral. Uma análise de dados fornecidos por 42.283 cuidadores de pacientes autistas, com idades entre 3 e 17 anos, revelou que aproximadamente 78% das crianças com TEA apresentam pelo menos uma condição de saúde mental adicional e quase metade possui duas ou mais. Em contraste, apenas 14,1% das crianças sem TEA foram identificadas com tais condições. A prevalência baseada no relato dos cuidadores inclui problemas comportamentais e de conduta (60,8%), transtornos de ansiedade (39,5%), TDAH (48,4%) e transtornos depressivos (15,7%) (46). Além disso, uma metanálise abrangendo 96 estudos sobre prevalência descobriu taxas agregadas de 4% para transtornos do espectro da esquizofrenia, 5% para transtornos bipolares, 9% para transtorno obsessivo-compulsivo, 11% para transtornos depressivos e 12% para transtornos de conduta, disruptivos e de controle de impulsos (47).

Um estudo longitudinal de grande escala, baseado no *Taiwan National Health Insurance Research Database*, examinou o risco e o curso temporal de comorbidades psiquiátricas em 13.382 crianças e adolescentes com TEA em comparação com 53.528 controles pareados por idade e sexo, entre 2001 e 2009, com acompanhamento até o final de 2011. Os achados indicam que indivíduos com TEA têm uma propensão significativamente maior para o desenvolvimento de esquizofrenia, transtorno bipolar, transtorno depressivo, transtorno de ansiedade e TOC na adolescência. Interessantemente, o transtorno de ansiedade geralmente se manifesta primeiro, no final da infância, seguido por transtornos psicóticos e afetivos na adolescência. Além disso, aqueles diagnosticados com TEA e transtorno de ansiedade apresentaram uma probabilidade ainda maior de desenvolver comorbidades psiquiátricas subsequentes em comparação com aqueles que só têm TEA (48). Este estudo destaca a importância da vigilância para o surgimento precoce de transtornos de ansiedade em crianças com TEA, que pode ser um precursor de condições psiquiátricas mais graves na adolescência.

Um aspecto particularmente alarmante é a alta taxa de suicidalidade entre indivíduos com TEA. Uma metanálise revelou que um em cada quatro jovens autistas ( $\leq 25$  anos) apresentava ideação suicida, enquanto aproximadamente 1 em 10 já haviam realizado

tentativas de suicídio. O mesmo estudo destacou as experiências adversas na infância, a exemplo do *bullying*, como um forte preditor para o risco de suicidalidade (49). Além disso, uma pesquisa sobre mortalidade prematura na população autista encontrou que, embora diversas condições médicas contribuam para esse aumento, o suicídio foi a única causa de morte com risco mais elevado em indivíduos com TEA de alto funcionamento em comparação com aqueles de baixo funcionamento (44). Em outra síntese metanalítica envolvendo 48.186 indivíduos autistas e possivelmente autistas sem deficiência intelectual, encontrou-se uma prevalência alarmante de 34,2% para ideação suicida, 21,9% para planejamento de suicídio e 24,4% para tentativas de suicídio (50). A presença de comorbidades psiquiátricas, com destaque para sintomas depressivos, e níveis elevados de alexitimia podem contribuir para a elevada suicidalidade nessa população (51). Estudos recentes também identificaram uma prevalência alta de traços autísticos em pessoas que tentaram ou completaram o ato suicida (52, 53).

Esses dados destacam a importância crítica de uma abordagem psiquiátrica especializada para o tratamento de indivíduos com TEA. Essa abordagem deve reconhecer não apenas a complexidade dos sintomas do autismo, mas também a gravidade das comorbidades psiquiátricas associadas. A detecção precoce e tratamento adequado das comorbidades psiquiátricas são essenciais não somente para mitigar os efeitos negativos dessas condições sobre os pacientes, mas também para prevenir consequências graves, como o suicídio. Tal abordagem pode melhorar significativamente a qualidade de vida dos indivíduos com TEA e de suas famílias (4).

### 3.2.2 Comportamentos disruptivos associados ao autismo

Os comportamentos disruptivos manifestam-se como uma dimensão desafiadora no espectro de dificuldades enfrentadas por crianças, adolescentes e adultos com Transtorno do Espectro Autista (TEA). Tais comportamentos são caracterizados por ações potencialmente prejudiciais ao próprio indivíduo, a outros ou ao ambiente. Tipicamente, esses comportamentos emergem inicialmente como irritabilidade e podem escalar para hostilidade verbal, episódios de raiva, agitação psicomotora, agressão física dirigida a si mesmo ou a terceiros, destruição de bens e tentativas de fuga – podem manifestar-se de forma isolada, como no caso de autolesão, ou numa combinação de condutas. A intensidade e a frequência desses comportamentos variam, podendo ocorrer de maneira esporádica ou em padrões

persistentes e altamente repetitivos. Embora frequentemente sejam precipitados por fatores, como frustrações, nem sempre é possível identificar um evento causal imediato (10).

Estudos sugerem que os comportamentos disruptivos, como a agressividade, ocorrem com maior frequência em indivíduos com TEA em comparação com aqueles de desenvolvimento típico ou com outros distúrbios neurodesenvolvimentais (10). Em uma análise de 1.380 crianças e adolescentes com TEA, identificaram que 68% dos pais relataram agressividade contra os cuidadores e 49% contra terceiros (54). Adicionalmente, estudos indicam que a agressividade é ainda mais prevalente em indivíduos com a dupla comorbidade de TEA e deficiência intelectual, comparativamente àqueles apenas com deficiência intelectual (55, 56). Reese *et al.* (2005) observaram que crianças com TEA podem recorrer à agressão como estratégia para acessar comportamentos ritualísticos ou evitar estímulos sensoriais desagradáveis (57). Fatores de risco, como níveis inferiores de quociente de inteligência, habilidades de linguagem e funcionamento adaptativo também mostram correlação com a incidência de comportamentos agressivos (58, 59).

A compreensão da etiologia dos comportamentos disruptivos em indivíduos com autismo permanece incompleta. Uma investigação utilizando ressonância magnética funcional durante uma tarefa de percepção emocional demonstrou uma conectividade reduzida entre a amígdala e o córtex pré-frontal ventrolateral em jovens com TEA e comportamentos disruptivos em comparação a seus pares autistas sem tais comportamentos. Esses resultados apontam para um mecanismo neurobiológico subjacente à desregulação emocional que pode contribuir para a ocorrência de comportamentos disruptivos no TEA (60). Adicionalmente, distúrbios do sono, que incluem insônia, diminuição do tempo total de sono, tempo de latência aumentado e sonambulismo, são frequentes em pessoas com TEA. Alguns autores indicam uma correlação entre problemas de sono e a psicopatologia associada ao TEA, incluindo irritabilidade, agitação e agressividade (61). Tais achados sugerem caminhos para abordagens terapêuticas potenciais que ainda não foram amplamente exploradas.

Embora não se manifestem em todos os pacientes, os comportamentos disruptivos são uma ocorrência comum e debilitante no TEA, acarretando consequências tão sérias quanto os sintomas centrais do transtorno. A existência desses comportamentos está ligada a desfechos negativos, afetando significativamente tanto os indivíduos com TEA quanto seus cuidadores. Nos pacientes, a agressividade é frequentemente acompanhada de uma redução da funcionalidade e do aumento na necessidade de intervenções médicas complexas, incluindo a administração de múltiplos medicamentos, e uma maior frequência de hospitalizações (62, 63, 64). Para os cuidadores, os impactos incluem a degradação da vida familiar cotidiana,

aumento de estresse, carência de suporte e dificuldades financeiras. Portanto, a intervenção nos comportamentos disruptivos, quando presentes, emerge como uma prioridade no plano de tratamento de um indivíduo com TEA (5, 65).

### 3.3 PSICOFARMACOTERAPIA NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

As intervenções psicossociais baseadas em evidência, principalmente aquelas baseadas em métodos comportamentais, são os tratamentos de primeira linha para abordar os sintomas centrais do TEA (7). Apesar dos esforços de pesquisa empregados nas últimas décadas, ainda não há terapias farmacológicas aprovadas para a melhora dos déficits sociocomunicativos e de comportamentos rígidos e repetitivos. Ainda que alguns agentes sejam considerados candidatos potenciais, os resultados até o momento são considerados limitados e inconclusivos (66). Uma revisão sistemática e metanálise em rede analisou dados de 41 medicamentos e 17 suplementos alimentares provenientes de 125 estudos randomizados controlados com crianças e 18 com adultos. Apesar de os autores encontrarem que alguns agentes poderiam melhorar sintomas centrais, isso provavelmente se deve à melhora de sintomas psiquiátricos associados, portanto, a prescrição rotineira de medicamentos para a melhora de sintomas nucleares não pode ser recomendada (67).

No contexto atual, a utilização de psicotrópicos no manejo do autismo é circunscrita ao tratamento de sintomas psiquiátricos coexistentes, que muitas vezes emergem de comorbidades ou comportamentos disruptivos associados ao TEA. O *corpus* de pesquisa sobre intervenções farmacológicas específicas para sintomas psiquiátricos no TEA ainda é relativamente limitado, com as evidências mais bem estabelecidas disponíveis para o tratamento da irritabilidade e do TDAH associados ao TEA. Assim, os clínicos podem se ver frequentemente na posição de extrapolar dados de estudos clínicos realizados em populações de desenvolvimento típico (8). Observa-se uma alta prevalência de uso de medicamentos psicotrópicos entre indivíduos com TEA, com a polifarmácia sendo uma prática comum. Dados de duas coortes de pacientes com TEA nos EUA indicaram que dois terços haviam recebido prescrição de psicotrópicos e 40% utilizavam regimes de polifarmácia (68). Uma revisão sistemática revelou que aproximadamente metade das crianças com TEA na Europa e na América do Norte são tratadas com psicotrópicos para sintomas psiquiátricos associados (63).

Os antipsicóticos atípicos são os medicamentos mais estudados no tratamento de crianças e adolescentes com TEA e são utilizados na abordagem farmacológica de comportamentos disruptivos. Atualmente, a FDA aprova somente a risperidona e o aripiprazol no tratamento da irritabilidade associada ao TEA (69). A risperidona foi aprovada pelo FDA em 2006 para o tratamento da irritabilidade associada ao TEA em jovens entre 5-17 anos de idade. Diversos ensaios clínicos duplo-cegos, controlados com placebo, demonstraram a melhora da irritabilidade na subescala da *Aberrant Behavior Checklist* (ABC-I) (23, 70). Seu uso está associado a efeitos adversos importantes, como aumento de apetite, ganho de peso, enurese e hiperprolactinemia (71). O aripiprazol foi aprovado pelo FDA em 2009 para o tratamento com a mesma finalidade em pacientes entre 6-17 anos de idade. Ensaios clínicos controlados também mostraram redução sintomática de irritabilidade na ABC-I. Efeitos colaterais significativos, como ganho de peso, sedação e efeitos extrapiramidais – principalmente acatisia – são reportados (72). Um estudo de metanálise publicado em 2019 incluiu 8 ensaios clínicos controlados randomizados e duplo-cegos com 878 pacientes pediátricos portadores de TEA com comportamentos disruptivos. Esses trabalhos testaram risperidona, aripiprazol, lurasidona e placebo. Os resultados mostraram que risperidona e aripiprazol foram os melhores fármacos, com eficácia e segurança comparáveis (23).

Vários antipsicóticos de primeira e segunda geração, como haloperidol, clorpromazina, olanzapina, quetiapina, lurasidona e ziprasidona, são prescritos para tratar comportamentos disruptivos severos em pessoas com TEA. Outros psicofármacos, incluindo antidepressivos, agonistas alfas, estabilizadores de humor e estimulantes, também são utilizados com essa finalidade. No entanto, a base de evidências para seu uso é limitada. Em casos de agressividade que não respondem ao tratamento com risperidona ou aripiprazol, prescrições “off-label” são comuns. Pesquisas recentes sobre a patofisiologia do TEA identificaram novos alvos farmacológicos em potencial, como os sistemas glutamatérgico, endocanabinoide e neuroimunológico, que ainda estão sob investigação (10, 73). Com o aumento dos diagnósticos de TEA e a prevalência de comportamentos disruptivos nesses pacientes, muitos dos quais respondem inadequadamente aos tratamentos atuais, é crucial buscar alternativas farmacológicas para o tratamento de casos com sintomas mais graves.

### 3.4 TERAPIA FARMACOLÓGICA COM CLOZAPINA

#### 3.4.1 Revolucionando a psicofarmacologia: o impacto e os desafios da clozapina

A clozapina, um antipsicótico atípico da classe das dibenzodiazepinas tricíclicas e pioneira entre os agentes de sua classe, foi sintetizada pela primeira vez em 1958 pela companhia farmacêutica suíça Wander AG a partir da estrutura química da imipramina. A clozapina foi introduzida no mercado europeu nos anos 1970 como um tratamento eficaz para a esquizofrenia, contudo, seu uso nos EUA foi suspenso temporariamente após a ocorrência de 16 casos de agranulocitose, na Finlândia, em 1975, dos quais 8 foram fatais. Investigações indicaram que esses eventos se concentraram nas primeiras 18 semanas de terapia, ressaltando a importância do acompanhamento hematológico nesse estágio inicial do tratamento. A taxa de incidência de agranulocitose na Finlândia foi cerca de 20 vezes maior do que em outros lugares, levantando hipóteses de uma possível susceptibilidade genética. Esses eventos levaram à suspensão e ao atraso das pesquisas com clozapina nos EUA durante quase uma década (74, 75, 76).

Em 1990, a clozapina foi aprovada nos EUA para a ERT, após quase dois anos da divulgação de um influente estudo multicêntrico randomizado controlado com 268 indivíduos que comprovou sua eficácia e não apresentou nenhum caso de agranulocitose. Nesse estudo, 30% dos pacientes com ERT tratados com clozapina mostraram resposta terapêutica, contra 4% com clorpromazina, melhorando tanto sintomas positivos quanto negativos (77). Desde então, um corpo substancial de evidências tem demonstrado que a clozapina possui eficácia superior aos demais antipsicóticos, tornando-a o tratamento de escolha (12). Seus efeitos clínicos não se resumem à redução de sintomas positivos e negativos, visto que há também evidências demonstrando a redução de comportamentos suicidas, abuso de substâncias e comportamentos agressivos nessa população americana avaliada (78).

A clozapina é o único fármaco com efeito antissuicida reconhecido e licenciado pelo FDA, com tal indicação para uso na esquizofrenia e no transtorno esquizoafetivo resistentes a tratamento. Esse medicamento impacta o curso da doença e é essencial para salvar vidas, prevenindo suicídios em pacientes (24). A interrupção do tratamento, por outro lado, está ligada a um aumento no risco de suicídio no primeiro ano após a retirada do medicamento (79). Notavelmente, a clozapina também reduziu a mortalidade geral em pacientes com ERT (80). Ainda, a clozapina promove uma melhora no funcionamento global do paciente, facilitando sua reintegração social e laboral, o que se traduz em uma elevação na qualidade de

vida (13, 14, 16, 18). Pesquisas focadas na relação custo-efetividade da clozapina indicam que, apesar de seus custos significativos, a medicação pode contribuir de maneira substancial para a redução de custos totais com saúde, utilização de serviços de saúde e gravidade dos sintomas (81).

Além de apresentar efeitos clínicos únicos, a clozapina exibe um perfil farmacológico incomum. Isso porque atua como um antagonista fraco do receptor dopaminérgico D2 e possui maior afinidade por D4 de localização cortical. A clozapina possui atuação nos sistemas de neurotransmissão serotoninérgica, realizando antagonismo de receptores 5-HT<sub>2A/2C</sub>. Também realiza antagonismo de receptores colinérgicos, histaminérgicos e noradrenérgicos (antagonismo potente do receptor alfa-2 e inibição de recaptação de noradrenalina). A clozapina apresenta menor tendência para produzir efeitos adversos extrapiramidais, enquanto pode levar ao desenvolvimento de sialorreia, enurese, redução do limiar convulsivo, ganho de peso e alterações metabólicas. Os eventos adversos potencialmente graves incluem agranulocitose, pneumonia, obstrução intestinal e miocardite, o que demanda monitoramento regular e limita o seu uso aos pacientes com quadros clínicos refratários (14, 15, 82).

Contudo, apesar desses benefícios e da aprovação pelo FDA há mais de três décadas, a clozapina permanece subutilizada globalmente devido a diversos fatores, como o receio de discrasias sanguíneas e a falta de preparo dos profissionais de saúde no manejo desse tratamento (27). Relativamente às discrasias sanguíneas, a implementação global de programas de farmacovigilância, que inclui o controle hematológico semanal durante os primeiros meses de tratamento e, posteriormente, de forma mensal, na fase de manutenção, contribuiu para uma redução significativa dos riscos (76). Resultados recentes indicam que as taxas de agranulocitose relacionadas à clozapina são menores do que as estimativas anteriores sugeriam, desafiando o receio excessivo dos clínicos quanto a esse efeito colateral (83). Uma metanálise abrangendo 36 estudos com 260.948 pacientes tratados com clozapina, publicados entre 1984 e 2018, revelou que a prevalência geral de agranulocitose foi de 0,4% (IC 0,3-0,6%), enquanto a prevalência de mortes causadas por agranulocitose foi de 0,05% (IC 95%: 0,03-0,09%) (84). É possível que muitos dos casos de agranulocitose observados em pacientes que utilizam clozapina possam não ser graves e nem necessariamente associados ao uso desse medicamento (85). De fato, segundo investigações recentes, o risco de mortalidade associado ao uso da clozapina parece ser maior devido a outras causas, como miocardite e pneumonia (86, 87).

### 3.4.2 Diversificando o espectro de uso da clozapina: aplicação em variadas condições psiquiátricas e do neurodesenvolvimento

Estudos recentes indicam que clozapina é uma terapia eficaz para uma variedade de condições psiquiátricas resistentes a tratamento, indo além do escopo do espectro da esquizofrenia. Sua aplicabilidade terapêutica foi observada em transtornos de humor, transtorno de personalidade *borderline*, na psicose associada à doença de Parkinson e na redução de comportamentos suicidas em distintos transtornos mentais. Diversos mecanismos subjacentes têm sido explorados na tentativa de explicar a sua eficácia superior e abrangente, tanto na ERT como em outros transtornos mentais, incluindo o aumento da neuroplasticidade, a modulação do equilíbrio entre glutamato e GABA, a diminuição da inflamação cerebral mediada pela neuroglia, além de outros mecanismos celulares em investigação (19, 24, 88).

A clozapina também se destaca pelas suas ações contra o comportamento agressivo e violento em inúmeras condições psiquiátricas, semelhante ao constatado na ERT. Uma revisão sistemática que investigou o efeito antiagressivo da clozapina em diferentes transtornos mentais encontrou maior disponibilidade de evidências apoiando a sua eficácia para esquizofrenia, com menos evidências para outras condições como transtorno de humor bipolar, transtorno do estresse pós-traumático, transtorno de personalidade *borderline*, deficiência intelectual e TEA. Os autores deste estudo destacam que a clozapina pode atuar na redução de comportamentos agressivos de forma mais direta e focada que outros antipsicóticos. Sua ação clínica antiagressiva parece ser independente e, em algum grau, maior do que os seus efeitos antipsicóticos e sedativos (25). O motivo pelo qual a clozapina demonstra um efeito contra a violência superior aos demais antipsicóticos em variados diagnósticos psiquiátricos ainda não foi elucidado. Uma hipótese mecanística foi proposta por Mallakh & McKenzie (2013), que discutiram que a eficácia da ação antiagressiva de uma droga estaria relacionada à maior proporção de ocupação do receptor dopaminérgico D4 em relação ao D2 (89). Tal condição, descrita como taxa de afinidade de antagonismo de receptores  $D4/D2 > 1$ , é verdadeira para a clozapina (89). Outros agentes que atendem à mesma condição (afinidade  $D4/D2 > 1$ ) são asenapina e loxapina, que, notavelmente, já mostraram benefícios contra a hostilidade e a agitação em transtornos mentais graves (90, 91).

Embora a aprovação do FDA e diretrizes formais não estejam disponíveis para o tratamento com clozapina em pacientes pediátricos, a prescrição “off-label” desse medicamento tem sido uma estratégia terapêutica implementada para crianças e adolescentes com casos complexos e refratários, principalmente em centros especializados (92, 93). Nessa

população, uma revisão de literatura encontrou evidências de eficácia da clozapina na esquizofrenia de início precoce, agressividade e suicidalidade, além de outras formas de psicopatologia grave não psicótica. Os autores fazem a ressalva de que os estudos analisados são pequenos e com metodologia pouco consistente, comprometendo a generalização dos resultados (94). A ocorrência de eventos adversos hematológicos graves em crianças tratadas com clozapina suscita preocupação sobre a possibilidade de um maior risco nessa faixa etária. No entanto, uma análise retrospectiva de 172 pacientes hospitalizados (idade média  $15.03 \pm 2.13$  anos), tratados com clozapina por uma média de 8 meses, revelou que, embora 13% tenham desenvolvido neutropenia, apenas 0.6% apresentaram neutropenia grave. Adicionalmente, somente 5% interromperam o tratamento devido a esses eventos adversos. Esses resultados sugerem que a incidência de neutropenia grave em pacientes pediátricos pode não ser maior do que em adultos (95).

A urgência de tratamentos efetivos é particularmente sentida no manejo de comportamentos disruptivos refratários, incluindo agressão e autolesão, em indivíduos com transtornos do neurodesenvolvimento. Embora os antipsicóticos atípicos sejam frequentemente prescritos para essa finalidade, principalmente risperidona e aripiprazol, as pesquisas clínicas na área dedicaram limitada atenção à clozapina como alternativa (96, 97). A administração de clozapina para indivíduos com deficiência intelectual foi inicialmente relatada na literatura médica em 1974 (98). Contudo, observa-se um hiato significativo em pesquisas subsequentes, com uma ausência notável de estudos experimentais rigorosos que investiguem a eficácia e o perfil de segurança desse medicamento nesse grupo de pacientes (99). Mesmo com a falta de evidências definitivas, o tratamento com clozapina tem sido utilizado na prática clínica em indivíduos com deficiência intelectual apresentando graves problemas comportamentais, com desfechos positivos para os pacientes (99).

Em 2011, pesquisadores franceses publicaram um estudo retrospectivo que avaliou os efeitos do tratamento com clozapina a longo prazo em pacientes com TEA e comportamentos disruptivos refratários, em que observaram uma redução pela metade no número de dias com agressões, acrescida de avanços na qualidade de vida dos participantes (100). No contexto do TEA, apesar de algumas evidências observacionais promissoras como essa, nenhum trabalho de revisão buscou determinar a natureza e a extensão da literatura científica sobre o uso da clozapina em indivíduos autistas acometidos por transtornos mentais e problemas comportamentais adicionais. Frente ao potencial efeito antiagressivo da clozapina em condições diversificadas, nota-se também a falta de estudos clínicos prospectivos, com medidas objetivas e melhor poder estatístico, que investiguem a eficácia, tolerabilidade e

segurança da clozapina para comportamentos disruptivos no TEA. Tal deficiência nos dados disponíveis enfatiza a necessidade de pesquisa adicional para explorar o potencial de uso clínico da clozapina nessa subpopulação.

## 4 JUSTIFICATIVA

O presente trabalho se fundamenta nas crescentes evidências de uma prevalência elevada de comorbidades psiquiátricas graves em indivíduos com TEA. Os problemas de saúde mental, que incluem psicose, mania, depressão severa, catatonia, comportamento suicida, autolesão e agressividade, excedem problemas comportamentais e diferenças cognitivas, intensificando a complexidade do manejo clínico no TEA. A psicofarmacoterapia, um pilar no tratamento de transtornos psiquiátricos, enfrenta limitações significativas no TEA, dada a falta de evidências robustas e a necessidade constante de extrapolação de dados de eficácia a partir de pesquisas com amostras de pacientes com desenvolvimento típico. Os antipsicóticos atípicos risperidona e aripiprazol, indicados para irritabilidade e comportamentos disruptivos correlacionados, são os únicos agentes psicotrópicos aprovados pelo FDA para uso no TEA. Entretanto, muitos pacientes permanecem refratários a essas opções terapêuticas.

A clozapina, eficaz em várias condições psiquiátricas resistentes a tratamento, emerge como uma alternativa farmacológica potencial para os sintomas psiquiátricos associados ao TEA. Para atender a uma lacuna da literatura, decidiu-se realizar uma revisão de escopo, cuja função é mapear, de forma abrangente e sistemática, o uso da clozapina no TEA, apresentar o conhecimento existente, identificando lacunas na literatura científica e estabelecendo um panorama para investigações futuras. Esse método se destaca por sua flexibilidade e abordagem inclusiva, diferenciando-se das revisões sistemáticas pela sua finalidade exploratória, em detrimento de responder questões específicas. Paralelamente, um protocolo para ensaio clínico aberto foi desenvolvido para investigar a eficácia, tolerabilidade e segurança da clozapina em pacientes pediátricos com TEA, enfrentando comportamentos disruptivos refratários. Este estudo representará um avanço investigativo, fundamentando-se em evidências observacionais da eficácia antiagressiva da clozapina no âmbito do TEA. Torna-se essencial examinar o desempenho clínico de uma opção terapêutica potencialmente efetiva para pacientes autistas considerados graves e refratários.

## 5 OBJETIVOS

### 5.1 OBJETIVO GERAL

Explorar o potencial da clozapina como tratamento farmacológico para sintomas psiquiátricos graves coocorrendo em indivíduos com TEA.

### 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Mapear a amplitude e a natureza da literatura científica acerca da utilização da clozapina em indivíduos com TEA e sintomas psiquiátricos graves.
- Sintetizar a literatura existente sobre a eficácia, a segurança e a tolerabilidade da clozapina em pacientes com TEA e sintomas psiquiátricos graves, delineando o estado da arte.
- Identificar as deficiências na literatura científica sobre o uso da clozapina em pacientes com TEA e psicopatologia grave, com o propósito de fundamentar o direcionamento de pesquisas futuras.
- Desenvolver e implementar um ensaio clínico aberto para avaliar a eficácia, a tolerabilidade e a segurança da clozapina em crianças e adolescentes com TEA apresentando comportamentos disruptivos resistentes a tratamento. Este documento apresentará o protocolo do ensaio clínico como um artigo independente.

## 6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

### Artigo 1

No artigo de revisão de escopo, é importante ressaltar que, dado o caráter de compilação e análise de literatura disponível, não se faz necessária a aprovação por um comitê de ética. Entretanto, para assegurar a transparência e integridade do processo de revisão, o protocolo utilizado neste estudo foi devidamente registrado na plataforma *Open Science Framework*. Esse registro visa garantir a acessibilidade, a rastreabilidade e a replicabilidade dos métodos empregados. O protocolo pode ser acessado por meio do link <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/2YPMK>.

### Artigo 2

O ensaio clínico aberto obteve aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), sob o número CAAE 54677821.0.0000.5327. O registro do ensaio no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), sob o número RBR-54j3726, reforça a transparência do estudo e possibilita o acesso público às suas informações. Os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A) e de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) (Apêndice B) foram devidamente obtidos, respectivamente, dos responsáveis legais dos participantes menores de idade e dos participantes apenas se, de acordo com o seu grau de discernimento, foram considerados capazes de compreender a natureza e as implicações do estudo.

A clozapina utilizada no estudo foi doada pelo Laboratório Cristália, com autorização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) por meio da Autorização Especial Simplificada para Instituição de Ensino e Pesquisa N. 19/2022. Tal contribuição não influenciou nem influenciará as diversas etapas do estudo, desde o planejamento até a interpretação dos dados, assegurando, assim, a neutralidade dos resultados.

O desenvolvimento deste projeto busca agir no melhor interesse dos pacientes ao explorar uma opção terapêutica para controlar sintomas psiquiátricos graves e resistentes a tratamento, que ocasionam riscos, sofrimento e prejuízos elevados e persistentes. Um tratamento mais efetivo tem o potencial não só de aliviar sintomas, mas também promover o bem-estar e a qualidade de vida tanto dos pacientes quanto dos cuidadores em um contexto de escassez de alternativas terapêuticas eficazes. Em contrapartida, o uso de clozapina pode estar

associado a eventos adversos significativos, por isso, o ensaio clínico tem seguido rigorosos padrões éticos, buscando minimizar riscos potenciais e proteger o bem-estar dos participantes. A opção pelo desenho de um estudo aberto tem a vantagem de permitir a observação mais direta de eventos adversos e de riscos potenciais associados à terapia com clozapina, permitindo que sejam identificados e manejados diligentemente.

O alinhamento do projeto aos princípios éticos fundamentais expressos na Declaração de Helsinque – não-maleficência, beneficência e autonomia – ressalta o comprometimento com a ética na condução da pesquisa.

## 9 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho explorou o uso da clozapina no tratamento de sintomas psiquiátricos graves associados com o TEA, utilizando uma abordagem metodológica mista. Enquanto a revisão de escopo permitiu um mapeamento abrangente do conhecimento atual sobre este tópico, o desenvolvimento de um estudo primário teve como foco a investigação sobre o uso da clozapina para um sintoma-alvo específico (comportamentos disruptivos) em uma população clínica definida (pacientes com TEA entre 10 e 18 anos incompletos). Assim sendo, o presente trabalho contribui para avançar e ampliar o conhecimento existente sobre a utilização da clozapina como opção terapêutica para casos críticos e selecionados de pacientes com TEA no contexto descrito.

A prevalência crescente do TEA é alarmante, afetando cerca de 2,8% das crianças de 8 anos, segundo dados recentes. Ademais, esta condição é frequentemente acompanhada por complexas associações de comorbidades médicas, psiquiátricas e desafios comportamentais. Por outro lado, observa-se a escassez de profissionais qualificados e de serviços de saúde especializados para enfrentar esta demanda. Como resultado, instala-se um padrão de diagnósticos tardios de TEA e dos transtornos mentais que ocorrem concomitantemente. Este panorama, que compõe um problema de saúde pública, pode se agravar nos próximos anos. É ainda mais crítica a conjuntura de subgrupos de pacientes autistas com condições psiquiátricas graves e refratárias: estes indivíduos enfrentam sofrimento e prejuízos elevados, impactando também os seus cuidadores. Tudo isto evidencia a necessidade de expandir as opções terapêuticas efetivas para aqueles pacientes que não respondem satisfatoriamente aos tratamentos atualmente disponíveis.

A motivação para este estudo se deu a partir de repetidas experiências positivas que tive com o uso da clozapina no tratamento de pacientes autistas, durante o meu treinamento no Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Buscou-se neste trabalho explorar o potencial de um medicamento que, apesar de sua longa história, pode oferecer novas perspectivas no contexto do TEA. Embora as primeiras descrições do uso da clozapina em pacientes autistas remontem à década de 1990, este medicamento não recebeu consideração suficiente nas pesquisas de psicofarmacologia voltadas para indivíduos com TEA, provavelmente devido às preocupações com eventos adversos graves. Então, a partir de observações de sua eficácia superior em comparação com outros antipsicóticos e de sua crescente utilização na psiquiatria, decidimos iniciar uma linha de pesquisa focada em examinar a aplicabilidade da clozapina para pacientes com TEA. Os

primeiros resultados deste projeto apontam a clozapina como uma opção terapêutica valiosa para pacientes com TEA e problemas psiquiátricos graves. Reitera-se, no entanto, que ainda existem lacunas significativas de pesquisa nesta área e mais estudos são necessários antes que a sua utilização possa ser preconizada na prática clínica para casos com este perfil.

Estabelecer o estado da arte do uso da clozapina no TEA era um passo fundamental e que representava uma lacuna notória na literatura científica. Assim, este trabalho desempenha um papel importante ao conduzir o mapeamento sistemático da amplitude, profundidade e natureza das evidências existentes. Esta revisão proporciona uma nova visão geral e estabelece um ponto de partida para futuros esforços investigativos. A escolha da revisão de escopo, em detrimento de outras metodologias de síntese, deveu-se à busca por uma abordagem exploratória, inclusiva e flexível; também consistente com o objetivo de identificar e reunir os dados empíricos existentes sobre o uso da clozapina no TEA, advindos de qualquer fonte. Embora o propósito de uma revisão de escopo não seja de orientar diretamente a prática e as diretrizes clínicas, os dados consolidados sugerem alguns aspectos positivos que a terapia com clozapina pode demonstrar em casos de TEA frequentemente considerados como desafiadores e difíceis de tratar: viabilidade, benefício para diferentes situações clínicas e relativa segurança.

Os resultados da revisão de escopo requerem uma interpretação cuidadosa, devido à prevalência de estudos com níveis inferiores de evidência. É igualmente importante considerar o viés de publicação, que pode distorcer a percepção de benefícios do tratamento com clozapina em indivíduos com TEA. Apesar destas questões, os achados da revisão permanecem significativos, sugerindo o potencial da clozapina no manejo de grupos de sintomas psiquiátricos complexos, como psicose, sintomas de humor, comportamentos disruptivos e catatonia. Estes resultados geram novas hipóteses sobre a eficácia da clozapina em subgrupos de pacientes com TEA que não obtiveram sucesso com terapias de primeira ou segunda linha. O impacto possível da clozapina na redução de comportamentos suicidas em indivíduos com TEA, similar ao efeito em outros transtornos mentais, destaca-se como um campo de interesse para futuras pesquisas, especialmente considerando a alta incidência de suicidalidade nesse grupo. Investigações futuras, empregando metodologias mais robustas, como ensaios clínicos controlados e randomizados, são requeridas para confirmar as indicações específicas do uso de clozapina para pacientes com TEA.

O ensaio clínico aberto em andamento é uma iniciativa pioneira e relevante, mesmo considerando as limitações inerentes a um estudo não controlado e de desenho quase-experimental. Em relação ao uso da clozapina no manejo de sintomas psiquiátricos graves

associados ao TEA, há uma carência de estudos prospectivos que utilizem instrumentos de avaliação padronizados e cuja análises estatísticas sejam adequadamente planejadas. Assim, este estudo representa uma resposta a um hiato de pesquisa, mas também às demandas sociais e da prática clínicas. Os clínicos, as famílias e a sociedade frequentemente não possuem alternativas terapêuticas efetivas para oferecer a pacientes jovens com TEA que apresentam comportamentos disruptivos graves e resistentes aos tratamentos convencionais. Adicionalmente, o desenho deste estudo foi elaborado para permitir um acompanhamento intensivo e meticuloso por psiquiatras da infância e adolescência com experiência no uso da clozapina, abrangendo a identificação e o manejo de seus potenciais eventos adversos. Dessa forma, a equipe de pesquisa estabeleceu as medidas necessárias para mitigar os riscos associados a este tratamento.

Até o presente momento, quinze pacientes completaram o protocolo do ensaio clínico aberto apresentado no Artigo 2, enquanto treze pacientes ainda continuam no estudo que está em andamento. Além destes, somente três pacientes abandonaram o estudo; dois o fizeram por decisão do cuidador diante da ocorrência de eventos adversos benignos de intensidade moderada (sialorreia, sudação e enurese) e um devido a fragilidades do ambiente familiar e da rede de apoio. Nenhum evento adverso potencialmente fatal foi registrado. Nossa equipe de pesquisa participou do XVI Congresso Gaúcho de Psiquiatria, em Bento Gonçalves, de 31 de agosto a 02 de setembro de 2023, onde apresentamos trabalhos em formato de apresentação oral e pôster (Anexos E, F, G, H e I). Como resultado, recebemos duas menções honrosas (Anexos C e D). No Doutorado Acadêmico, pretendo concluir o ensaio clínico e apresentar os seus resultados completos, além de dar continuidade a esta linha de pesquisa. Realizaremos um estudo de acompanhamento com a mesma amostra de pacientes, com o objetivo de avaliar a eficácia, tolerabilidade e segurança do tratamento com clozapina em médio a longo prazo. Além disso, uma investigação qualitativa sobre as experiências dos cuidadores em relação ao tratamento com clozapina vem sendo efetuada.

É essencial considerar a segurança e a tolerabilidade do uso da clozapina em pacientes com TEA, dada a complexidade de seus eventos adversos e riscos potencialmente graves. Quando utilizada, a clozapina deve ser administrada com cautela ainda maior em pacientes com TEA, visto que comumente apresentam déficits cognitivos e de comunicação. Também no contexto do TEA, a clozapina é uma escolha de "último recurso" para transtornos psiquiátricos graves e resistentes a outras modalidades terapêuticas. Além disso, a terapia com clozapina só é viável mediante a disponibilidade de suporte social, clínico e psiquiátrico consistentes. Apesar dos riscos ligados a este tratamento, as consequências dos sintomas

psiquiátricos graves e prolongados não devem, tampouco, ser minimizados. Neste cenário, a clozapina pode ser considerada, em decisão conjunta com familiares, cuidadores e, sempre que possível, com o próprio paciente. Embora os resultados da revisão de escopo tenham encontrado que o perfil de eventos adversos da clozapina seja semelhante ao de outras populações clínicas, mais estudos são necessários para elucidar a segurança e a tolerabilidade da clozapina em pacientes com TEA. Adicionalmente, os resultados do ensaio clínico aberto aportarão novas informações acerca destes aspectos do tratamento numa população de pacientes pediátricos com TEA.

Assim como na ERT, a terapia farmacológica com clozapina demonstra o potencial de modificar e salvar vidas de pacientes com TEA enfrentando sintomas psiquiátricos graves. Investigações adicionais são necessárias para examinar essas oportunidades.

**REFERÊNCIAS**

1. Crippa JAS. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5-TR. 5 ed. Porto Alegre: Artmed Editora LTDA, 2023.
2. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *The Lancet* [Internet]. 2018 Ago;392(10146):508–20. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31129-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31129-2).
3. Hossain MM, Khan N, Sultana A, Ma P, McKyer ELJ, Ahmed HU, et al. Prevalence of comorbid psychiatric disorders among people with autism spectrum disorder: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Psychiatry Res* [Internet]. 2020;287:112922. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112922>.
4. Lai MC. Mental health challenges faced by autistic people. *Nat Hum Behav* [Internet]. 2023;7(10):1620–37. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41562-023-01718-2>.
5. Hodgetts S, Nicholas D, Zwaigenbaum L. Home sweet home? Families' Experiences with aggression in children with Autism Spectrum Disorders. *Focus Autism Other Dev Disabl* [Internet]. 2013 Jan;28(3):166–74. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1088357612472932>.
6. Park SH, Song YJC, Demetriou EA, Pepper KL, Norton A, Thomas EE, et al. Disability, functioning, and quality of life among treatment-seeking young autistic adults and its relation to depression, anxiety, and stress. *Autism* [Internet]. 2019 Jan;23(7):1675–86. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1362361318823925>.
7. Hume K, Steinbrenner JR, Odom SL, Morin KL, Nowell SW, Tomaszewski B, et al. Evidence-based practices for children, youth, and young adults with autism: Third generation review. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2021;51(11):4013–32. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04844-2>.
8. Thom RP, Pereira JA, Sipsack D, McDougale CJ. Recent updates in psychopharmacology for the core and associated symptoms of Autism Spectrum Disorder. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2021;23(12):79. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11920-021-01292-2>.
9. Gupta N, Gupta M. Off-label psychopharmacological interventions for autism spectrum disorders: strategic pathways for clinicians. *CNS Spectr* [Internet]. 2023 Ago;1–16. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S1092852923002389>.
10. Fitzpatrick SE, Srivorakiat L, Wink LK, Pedapati E V, Erickson CA. Aggression in autism spectrum disorder: Presentation and treatment options. *Neuropsychiatr Dis*

- Treat [Internet]. 2016;12:1525–38. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2147/NDT.S84585>.
11. Downs JM, Lechler S, Dean H, Sears N, Patel R, Shetty H, et al. The association between comorbid autism spectrum disorders and antipsychotic treatment failure in early-onset psychosis: A historical cohort study using electronic health records. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2017 Nov;78(9):e1233–41. Disponível em: <https://doi.org/10.4088/JCP.16m11422>.
  12. Wagner E, Siafis S, Fernando P, Falkai P, Honer WG, Röh A, et al. Efficacy and safety of clozapine in psychotic disorders—a systematic quantitative meta-review. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2021;11(1):487. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01613-2>.
  13. Remington G, Lee J, Agid O, Takeuchi H, Foussias G, Hahn M, et al. Clozapine’s critical role in treatment resistant schizophrenia: ensuring both safety and use. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2016 Set;15(9):1193–203. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1191468>.
  14. Khokhar JY, Henricks AM, Sullivan EDK, Green AI. Unique effects of clozapine: A pharmacological perspective. In: Pasternak GW, Coyle JT. *Advances in pharmacology* [Internet]. Academic Press, 2018; 2: 137–62. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.09.009>.
  15. Rubio JM, Kane JM. How and when to use clozapine. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2020 Mar;141(3):178–89. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/acps.13111>.
  16. Takeuchi H, Borlido C, Sanches M, Teo C, Harber L, Agid O, et al. Adherence to clozapine vs. other antipsychotics in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2020 Ago;142(2):87–95. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/acps.13208>,
  17. Verma M, Grover S, Chakrabarti S. Effectiveness of clozapine on quality of life and functioning in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Nord J Psychiatry* [Internet]. 2021 Fev;75(2):135–44. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/08039488.2020.1811374>.
  18. Grover S, Naskar C. Patient and caregivers perspective about clozapine: A systematic review. *Schizophr Res* [Internet]. 2023; Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.06.005>.
  19. Gammon D, Cheng C, Volkovinskaia A, Baker GB, Dursun SM. Clozapine: Why is it so uniquely effective in the treatment of a range of neuropsychiatric disorders?

- Biomolecules [Internet]. 2021;11(7). Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biom11071030>.
20. 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* [Internet]. 2018 Jun;32(11):1197–203. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0269881118783322>.
  21. 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* [Internet]. 2016 Nov;26(9):843–6. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/cap.2015.0216>.
  22. Rothärmel M, Szymoniak F, Pollet C, Beherec L, Quesada P, Leclerc S, et al. Eleven years of clozapine experience in autism spectrum disorder: Efficacy and tolerance. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2018;38(6):577–81. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000955>.
  23. Fallah MS, Shaikh MR, Neupane B, Rusiecki D, Bennett TA, Beyene J. Atypical Antipsychotics for irritability in pediatric autism: A systematic review and network meta-analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 2019 Fev;29(3):168–80. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/cap.2018.0115>.
  24. Masdrakis VG, Baldwin DS. Prevention of suicide by clozapine in mental disorders: systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2023;69:4–23. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.12.011>.
  25. Frogley C, Taylor D, Dickens G, Picchioni M. A systematic review of the evidence of clozapine's anti-aggressive effects. *nt. J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2012 Out;15(9):1351–71. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S146114571100201X>.
  26. Silva Junior EA da, Medeiros WMB, Torro N, Sousa JMM de, Almeida IBCM de, Costa FB da, et al. Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother* [Internet]. 2022;44. Disponível em: <https://doi.org/10.47626/2237-6089-2020-0149>.
  27. Kelly DL, Freudenreich O, Sayer MA, Love RC. addressing barriers to clozapine underutilization: A national effort. *Psychiatric Services* [Internet]. 2017 Out;69(2):224–7. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201700162>.
  28. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous child*. 1943;2(3):217–50.
  29. Bleuler E. *Dementia praecox, oder Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig: Deuticke, 1911.

30. Kanner L. Problems of nosology and psychodynamics of early infantile autism. *Am J Orthopsychiatry* [Internet]. 1949;19(3):416. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms24065487>
31. Volkmar FR, McPartland JC. From Kanner to DSM-5: Autism as an Evolving Diagnostic Concept. *Annu Rev Clin Psychol* [Internet]. 2014 Mar;10(1):193–212. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153710>.
32. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5 ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
33. Lord C, Bishop SL. Recent advances in autism research as reflected in DSM-5 criteria for autism spectrum disorder. *Annu Rev Clin Psychol* [Internet]. 2015 Mar;11:53–70. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032814-112745>.
34. Zeidan J, Fombonne E, Scolah J, Ibrahim A, Durkin MS, Saxena S, et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Research* [Internet]. 2022 Mai;15(5):778–90. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/aur.2696>.
35. Walensky RP, Bunnell R, Kent CK, Gottardy AJ, Leahy MA, Martinroe JC, et al. Spectrum disorder among children aged 8 years-autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2020. *MMWR Surveill Summ* [Internet]. 2023;72(SS-2):1–14. Disponível em: <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7202a1>.
36. Junior FP. Why can Brazil have 6 million autistic people? [Internet]. Canal Autismo, 2023. Disponível em: <https://www.canalautismo.com.br/en/why-can-brazil-have-6-million-autistic-people/>.
37. Hirota T, King BH. Autism Spectrum Disorder: A review. *JAMA* [Internet]. 2023 Jan;329(2):157–68. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.23661>.
38. Cheroni C, Caporale N, Testa G. Autism Spectrum Disorder at the crossroad between genes and environment: contributions, convergences, and interactions in ASD developmental pathophysiology. *Mol Autism* [Internet]. 2020;11(1):69. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13229-020-00370-1>.
39. Santangelo SL, Tsatsanis K. What is known about autism: Genes, brain, and behavior. *Am J Pharmacogenomic* [Internet]. 2005;5(2):71–92. Disponível em: <https://doi.org/10.2165/00129785-200505020-00001>.
40. Horder J, Petrinovic MM, Mendez MA, Bruns A, Takumi T, Spooren W, et al. Glutamate and GABA in autism spectrum disorder—a translational magnetic resonance spectroscopy study in man and rodent models. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2018;8(1):106. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0155-1>.

41. Posey DJ, Mcdougale CJ. The pathophysiology and treatment of autism. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2001;3:101–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11920-001-0006-1>.
42. Usui N, Kobayashi H, Shimada S. Neuroinflammation and oxidative stress in the pathogenesis of autism spectrum disorder. *Int. J. Mol. Sci.* [Internet] 2023 Mar;24(6):. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms24065487>.
43. Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: Prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2008 Ago;47(8):921–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e318179964f>.
44. Hirvikoski T, Mittendorfer-Rutz E, Boman M, Larsson H, Lichtenstein P, Bölte S. Premature mortality in autism spectrum disorder. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2016 Jan;208(3):232–8. Disponível em: [doi:10.1192/bjp.bp.114.160192](https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.160192).
45. Howes OD, Rogdaki M, Findon JL, Wichers RH, Charman T, King BH, et al. Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2018 Jan;32(1):3–29. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0269881117741766>.
46. Kerns CM, Rast JE, Shattuck PT. Prevalence and correlates of caregiver-reported mental health conditions in youth with Autism Spectrum Disorder in the United States. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2020 Dez;82(1). Disponível em: <https://doi.org/10.4088/JCP.20m13242>.
47. Lai MC, Kassee C, Besney R, Bonato S, Hull L, Mandy W, et al. Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2019 Out;6(10):819–29. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30289-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30289-5).
48. Yeh TC, Chen MH, Bai YM, Tsai SJ, Hsu JW, Huang KL, et al. Longitudinal follow-up of subsequent psychiatric comorbidities among children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2023;331:245–50. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.03.042>.
49. O'Halloran L, Coey P, Wilson C. Suicidality in autistic youth: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* [Internet]. 2022;93:102144. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2022.102144>.

50. Newell V, Phillips L, Jones C, Townsend E, Richards C, Cassidy S. A systematic review and meta-analysis of suicidality in autistic and possibly autistic people without co-occurring intellectual disability. *Mol Autism* [Internet]. 2023;14(1):12. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13229-023-00544-7>.
51. Costa AP, Loor C, Steffgen G. Suicidality in adults with Autism Spectrum Disorder: The role of depressive symptomatology, alexithymia, and antidepressants. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2020;50(10):3585–97. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04433-3>.
52. Richards G, Kenny R, Griffiths S, Allison C, Mosse D, Holt R, et al. Autistic traits in adults who have attempted suicide. *Mol Autism* [Internet]. 2019;10(1):26. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13229-019-0274-4>.
53. Cassidy S, Au-Yeung S, Robertson A, Cogger-Ward H, Richards G, Allison C, et al. Autism and autistic traits in those who died by suicide in England. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2022 Fev;221(5):683–91. Disponível em: <https://doi.org/10.1192/bjp.2022.21>.
54. Kanne SM, Mazurek MO. Aggression in children and adolescents with ASD: Prevalence and risk factors. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2011 Jul;41(7):926–37. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1118-4>.
55. Tsakanikos E, Costello H, Holt G, Sturmey P, Bouras N. Behaviour management problems as predictors of psychotropic medication and use of psychiatric services in adults with autism. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2007 Jul;37(6):1080–5. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0248-1>.
56. McClintock K, Hall S, Oliver C. Risk markers associated with challenging behaviours in people with intellectual disabilities: A meta-analytic study. *J Intellect Disabil Res* [Internet]. 2003;47:405–16. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2788.2003.00517.x>.
57. Reese RM, Richman DM, Belmont JM, Morse P. Functional characteristics of disruptive behavior in developmentally disabled children with and without Autism. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2005;35(4):419–28. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10803-005-5032-0>.
58. Dominick KC, Davis NO, Lainhart J, Tager-Flusberg H, Folstein S. Atypical behaviors in children with autism and children with a history of language impairment. *Res Dev Disabil* [Internet]. 2007 Mar;28(2):145–62. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2006.02.003>.

59. Hartley SL, Sikora DM, McCoy R. Prevalence and risk factors of maladaptive behaviour in young children with autistic disorder. *J Intellect Disabil Res* [Internet]. 2008 Out;52(10):819–29. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2008.01065.x>.
60. Ibrahim K, Eilbott JA, Ventola P, He G, Pelphrey KA, McCarthy G, et al. Reduced Amygdala–Prefrontal Functional Connectivity in children with Autism Spectrum Disorder and co-occurring disruptive behavior. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* [Internet]. 2019 Dez;4(12):1031–41. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.01.009>.
61. Schreck KA, Richdale AL. Sleep problems, behavior, and psychopathology in autism: inter-relationships across the lifespan. *Curr Opin Psychol* [Internet]. 2020;34:105–11. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2019.12.003>.
62. Lecavalier L. Behavioral and emotional problems in young people with pervasive developmental disorders: relative prevalence, effects of subject characteristics, and empirical classification. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2006 Nov;36(8):1101–14. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0147-5>.
63. Jobski K, Höfer J, Hoffmann F, Bachmann C. Use of psychotropic drugs in patients with autism spectrum disorders: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2017 Jan;135(1):8–28. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/acps.12644>.
64. Mandell DS. Psychiatric hospitalization among children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2008 Jul;38(6):1059–65. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10803-007-0481-2>.
65. Yorke I, White P, Weston A, Rafla M, Charman T, Simonoff E. The association between emotional and behavioral problems in children with autism spectrum disorder and psychological distress in their parents: a systematic review and meta-analysis. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2018 Out;48(10):3393–415. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3605-y>.
66. Maniram J, Karrim SBS, Oosthuizen F, Wiafe E. Pharmacological management of core symptoms and comorbidities of autism spectrum disorder in children and adolescents: A systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2022 Ago;18:1629–44. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/NDT.S371013>.
67. Siafis S, Çıray O, Wu H, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Krause M, et al. Pharmacological and dietary-supplement treatments for autism spectrum disorder: a

- systematic review and network meta-analysis. *Mol Autism* [Internet]. 2022;13(1):10. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13229-022-00488-4>.
68. Houghton R, Ong RC, Bolognani F. Psychiatric comorbidities and use of psychotropic medications in people with autism spectrum disorder in the United States. *Autism Research* [Internet]. 2017 Dez;10(12):2037–47. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/aur.1848>.
69. Lamy M, Erickson CA. Pharmacological management of behavioral disturbances in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* [Internet]. 2018 Out;48(10):250–64. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2018.08.015>.
70. Aman MG, Burrow WH, Wolford PL. The Aberrant Behavior Checklist-Community: factor validity and effect of subject variables for adults in group homes. *American Journal on Mental Retardation: AJMR*. 1995;100(3):283–92.
71. Aman M, Rettiganti M, Nagaraja HN, Hollway JA, McCracken J, McDougale CJ, et al. Tolerability, safety, and benefits of risperidone in children and adolescents with autism: 21-month follow-up after 8-week placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 2015 Ago;25(6):482–93. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/cap.2015.0005>.
72. Rizzo R, Pavone P. Aripiprazole for the treatment of irritability and aggression in children and adolescents affected by autism spectrum disorders. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2016 Ago;16(8):867–74. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1211007>.
73. Lamy M, Pedapati E V, Dominick KL, Wink LK, Erickson CA. Recent advances in the pharmacological management of behavioral disturbances associated with Autism Spectrum Disorder in children and adolescents. *Pediatric Drugs* [Internet]. 2020;22(5):473–83. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00408-0>.
74. Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *Hist Psychiatry* [Internet]. 2007 Mar;18(1):39–60. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0957154X07070335>.
75. Idänpään-Heikkilä J, Alhava E, Olkinuora M, Palva I. Clozapine and agranulocytosis. *The Lancet* [Internet]. 1975 Set;306(7935):611. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(75\)90206-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(75)90206-8).
76. Leung JG, de Leon J, Frye MA, Singh B, Cotes RO, McElroy SL. The modernization of clozapine: A recapitulation of the past in the United States and the view forward. *J*

- Clin Psychopharmacol [Internet]. 2022;42(6). Disponível em: <https://doi.org/10.1177/02698811221101059>.
77. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: A double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry [Internet]. 1988 Set;45(9):789–96. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>.
78. Bittner RA, Reif A, Qubad M. The ever-growing case for clozapine in the treatment of schizophrenia: an obligation for psychiatrists and psychiatry. Curr Opin Psychiatry [Internet]. 2023;36(4). Disponível em: <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000871>.
79. van der Zalm Y, Foldager L, Termorshuizen F, Sommer IE, Nielsen J, Selten JP. Clozapine and mortality: A comparison with other antipsychotics in a nationwide Danish cohort study. Acta Psychiatr Scand [Internet]. 2021 Mar;143(3):216–26. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/acps.13267>.
80. Cho J, Hayes RD, Jewell A, Kadra G, Shetty H, MacCabe JH, et al. Clozapine and all-cause mortality in treatment-resistant schizophrenia: a historical cohort study. Acta Psychiatr Scand [Internet]. 2019 Mar;139(3):237–47. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/acps.12989>.
81. Butler E, Pillinger T, Brown K, Borgan F, Bowen A, Beck K, et al. Real-world clinical and cost-effectiveness of community clozapine initiation: mirror cohort study. Br J Psychiatry [Internet]. 2022 Abr;221(6):740–7. Disponível em: <https://doi.org/10.1192/bjp.2022.47>.
82. Maayan L, Correll CU. Weight gain and metabolic risks associated with antipsychotic medications in children and adolescents. J Child Adolesc Psychopharmacol [Internet]. 2011;21(6):517–35. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1089/cap.2011.0015>.
83. Magistri C, Mellini C. Clozapine-associated agranulocytosis: A systematic review. Is it really so frighteningly common? J Clin Psychopharmacol [Internet]. 2023;43(6):527–33. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001765>.
84. Li XH, Zhong XM, Lu L, Zheng W, Wang S bin, Rao W wang, et al. The prevalence of agranulocytosis and related death in clozapine-treated patients: a comprehensive meta-analysis of observational studies. Psychol Med [Internet]. 2020 Mar;50(4):583–94. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0033291719000369>.
85. Taylor D, Vallianatou K, Whiskey E, Dzahini O, MacCabe J. Distinctive pattern of neutrophil count change in clozapine-associated, life-threatening agranulocytosis.

- Schizophrenia [Internet]. 2022 Dez;8(1). Disponible em: <https://doi.org/10.1038/s41537-022-00232-0>.
86. De las Cuevas C, Sanz EJ, Ruan CJ, de Leon J. Clozapine-associated myocarditis in the World Health Organization's pharmacovigilance database: Focus on reports from various countries. *Rev Psiquiatr Salud Ment* [Internet]. 2022 Out;15(4):238–50. Disponible em: <https://doi.org/10.1016/j.rpsmen.2021.07.005>.
87. Schoretsanitis G, Ruan CJ, Rohde C, Verdoux H, De Las Cuevas C, Spina E, et al. An update on the complex relationship between clozapine and pneumonia. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2021 Feb;14(2):145–9. Disponible em: <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1877135>.
88. de Bartolomeis A, Vellucci L, Barone A, Manchia M, De Luca V, Iasevoli F, et al. Clozapine's multiple cellular mechanisms: What do we know after more than fifty years? A systematic review and critical assessment of translational mechanisms relevant for innovative strategies in treatment-resistant schizophrenia. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2022;236:108236. Disponible em: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108236>.
89. El-Mallakh RS, McKenzie C. The dopamine D4/D2 receptor antagonist affinity ratio as a predictor of anti-aggression medication efficacy. *Med Hypotheses* [Internet]. 2013;80(5):530–3. Disponible em: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.10.014>.
90. El-Mallakh RS. Asenapine, aggression, and affinity. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2022 Set;83(5):22lr14564. Disponible em: <https://doi.org/10.4088/JCP.22lr14564>.
91. Citrome L, Komaroff M, Starling B, Byreddy S, Terahara T, Hasebe M. Efficacy of HP-3070, an asenapine transdermal system, on symptoms of hostility in adults with schizophrenia: A post hoc analysis of a 6-week phase 3 study. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2022 Jun;83(4):21m14355. Disponible em: <https://doi.org/10.4088/JCP.21m14355>.
92. Komaryk A, Elbe D, Burgess L. Retrospective review of clozapine use in children and adolescents. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2021 Feb;30(1):36–48.
93. Yalcin O, Kaymak G, Erdogan A, Tanidir C, Karacetin G, Kilicoglu AG, et al. A retrospective investigation of clozapine treatment in autistic and nonautistic children and adolescents in an inpatient clinic in Turkey. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 2016 Nov;26(9):815–21. Disponible em: <https://doi.org/10.1089/cap.2015.0020>.

94. Rachamalla V, Elberson BW, Vutam E, Aligeti M. Off-Label Use of clozapine in children and adolescents: A literature review. *Am J Ther* [Internet]. 2019;26(3):E406–16. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000894>.
95. Gerbino-Rosen G, Roofeh D, Tompkins DA, Feryo D, Nusser L, Kranzler H, et al. Hematological adverse events in clozapine-treated children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2005;44(10):1024–31. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000171904.23947.54>.
96. de Leon J, Greenlee B, Barber J, Sabaawi M, Singh NN. Practical guidelines for the use of new generation antipsychotic drugs (except clozapine) in adult individuals with intellectual disabilities. *Res Dev Disabil* [Internet]. 2009;30(4):613–69. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2008.10.010>.
97. Sabaawi M, Singh NN, de Leon J. Guidelines for the use of clozapine in individuals with developmental disabilities. *Res Dev Disabil* [Internet]. 2006;27(3):309–36. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2005.05.002>.
98. Vyncke J. The treatment of behavior disorders in idiocy and imbecility with clozapine. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* [Internet]. 1974;7(5):225–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1094426>.
99. Singh AN, Matson JL, Hill BD, Pella RD, Cooper CL, Adkins AD. The use of clozapine among individuals with intellectual disability: A review. *Res Dev Disabil* [Internet]. 2010;31(6):1135–41. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2010.07.003>.
100. 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* [Internet]. 2011;31(3):341–4. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0b013e318218f4a1>.

## APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Seu filho está sendo convidado a participar do estudo **“Clozapina para o tratamento de comportamentos disruptivos refratários em pacientes de 10-18 anos incompletos com transtorno do espectro autista: ensaio clínico aberto não controlado”**. O estudo é realizado no ambulatório de Psiquiatria da Infância e Adolescência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, tendo como coordenadores a professora Ana Soledade Graeff-Martins e o professor Luis Augusto Paim Rohde. Com este estudo buscamos identificar a eficácia e segurança da clozapina no tratamento do transtorno do espectro autista e observar se haverá mudança em relação ao padrão de agressividade e agitação de seu filho, que não melhorou em tentativas anteriores de tratamento medicamentoso.

A clozapina é uma medicação antiga, classicamente utilizada no tratamento da esquizofrenia e outros transtornos psicóticos, quando outras medicações não foram eficazes. Mas poucos estudos avaliam a melhora de comportamentos disruptivos nos pacientes com Transtorno do Espectro Autista.

Aceitando participar desse estudo, seu filho receberá o medicamento clozapina. Ele terá consultas semanais pelas primeiras 18 semanas de tratamento. A dose de clozapina será ajustada para seu filho. Quando a dose estiver estabilizada, iremos seguir com as consultas e avaliações por mais 12 semanas.

Há outras possibilidades de tratamento para o Transtorno do Espectro Autista, caso você opte por não participar do estudo, seu filho deve manter o seguimento no local em que é atendido. Mesmo decidindo participar, você poderá desistir a qualquer momento. Nesse caso, o seu filho será encaminhado para continuar recebendo assistência adequada.

Todas as semanas será coletada pequena quantidade de sangue do filho para examinar se houve alguma alteração pelo uso da medicação. No início, meio e término do estudo, serão realizados mais exames de rotina para avaliar mudanças no metabolismo e outros exames (como eletrocardiograma). Profissionais de saúde especialmente treinados realizarão testes psicológicos também ao início e ao final do estudo. Serão perguntas fáceis de serem respondidas, durarão aproximadamente 120 minutos.

Na coleta de sangue será retirada uma pequena quantidade de sangue, que não compromete a saúde do paciente. Os riscos da coleta são um mal-estar passageiro ou mancha roxa no local.

O procedimento será feito com material esterilizado e descartável por profissionais da área de saúde com competência técnica para tal. A coleta será feita para que sejam analisadas algumas substâncias que poderão estar alteradas em função do uso da medicação.

A clozapina pode estar associada a possíveis efeitos colaterais. Efeitos adversos mais comuns da clozapina são: sedação, hipotensão (tontura), boca seca ou aumento da salivação, constipação, ganho de peso, aumento da frequência cardíaca e aumento da temperatura corporal. Efeitos adversos raros incluem diminuição dos glóbulos brancos do sangue (agranulocitose), convulsões e miocardite, que se não forem adequadamente tratados podem levar a óbito. Caso seu filho sinta qualquer coisa diferente, tenha efeitos colaterais ou danos durante o estudo, o médico deverá ser avisado. Se isto acontecer, o médico poderá requerer exames adicionais. Caso seu filho apresente alguma intercorrência associada ao estudo, ele receberá assistência até a resolução do quadro sem custos. Se seu filho necessitar de atendimento imediato, de urgência ou emergência, por sintomas graves e/ou risco de vida, buscar atendimento no plantão de emergência em saúde mental (atendimento 24 horas) em uma das seguintes emergências psiquiátricas do município de Porto Alegre, de acordo com o local de residência: Pronto Atendimento Cruzeiro do Sul (PACS) - R. Prof. Manoel Lobato, 151 ou Plantão de Emergência em Saúde Mental IAPI - R. Três de Abril, 90 - Passo d'Areia.

A participação de seu filho no estudo poderá auxiliar na redução dos sintomas e melhora da qualidade de vida, através do uso de uma medicação que até então não tenha sido usada no seu tratamento. Ao mesmo tempo, as informações que serão geradas a partir deste estudo contribuirão para o melhor tratamento de outras pessoas com transtorno do espectro autista.

Vocês não terão nenhum custo associado à realização desse estudo, assim como não será remunerado pela sua participação.

Seu filho será acompanhado quanto aos efeitos clínicos da medicação ao longo de todo o estudo. Após o término, seu filho será encaminhado para um serviço de atendimento psiquiátrico de acordo com as possibilidades (por exemplo, manter o seguimento no serviço de saúde de origem, ou possibilidade de ser encaminhado para outro serviço). Se seu filho apresentar boa resposta à Clozapina, iremos solicitar o medicamento à farmácia de medicamentos especiais estadual 2 meses antes do estudo acabar, para que seu filho receba a medicação gratuitamente.

Os pesquisadores podem necessitar examinar o prontuário do teu filho a fim de verificar as informações para o objetivo deste estudo. No entanto, os seus registros médicos serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados deste estudo poderão ser publicados em jornais científicos ou submetidos à autoridade de medicamento competente, mas seu filho não será identificado por nome. Sua participação neste estudo é voluntária, de forma que caso você decida não participar, isso não afetará o tratamento normal ao qual você tem direito nesta instituição.

Caso decida participar, você receberá uma via deste Termo de Consentimento.

Você poderá solicitar novos esclarecimentos ou tirar suas dúvidas ligando para o Ambulatório de Psiquiatria da Infância e Adolescência (telefone: \_\_\_\_\_) ou para o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA que aprovou esse projeto (Av. Protásio Alves, 211 - Portão 4 - 5o andar do Bloco C - Rio Branco - Porto Alegre/RS, aberto de segunda à sexta, das 8h às 17h, telefone (51) 33596246, e-mail cep@hcpa.edu.br) ou para a pesquisadora responsável, Ana Soledade Graeff-Martins (pelo telefone (51) 99928-2106).

Declaro que fui informado dos objetivos de forma clara e de como meu filho participará desse estudo e que as minhas dúvidas foram respondidas.

Porto Alegre, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_

Nome do Pesquisador: \_\_\_\_\_

Assinatura do Pesquisador: \_\_\_\_\_

Nome do Participante: \_\_\_\_\_

Assinatura do Responsável: \_\_\_\_\_

Pesquisadores Responsáveis: Ana Soledade Graeff-Martins e Luis Augusto Paim Rohde

## APÊNDICE B - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar do estudo **“Clozapina para o tratamento de comportamentos disruptivos refratários em pacientes de 10-18 anos incompletos com transtorno do espectro autista: ensaio clínico aberto não controlado”**. O estudo é realizado no ambulatório de Psiquiatria da Infância e Adolescência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, tendo como coordenadores a professora Ana Soledade Graeff-Martins e o professor Luis Augusto Paim Rohde. Nosso objetivo é estudar se a medicação chamada clozapina poderá te ajudar a se controlar nos momentos em que fica muito bravo e acaba se machucando ou batendo em outras pessoas. Você já usou outros remédios pra isso e eles não ajudaram.

A clozapina é um remédio que já ajuda outras pessoas e agora iremos estudar se ela pode ajudar pessoas autistas.

Se você aceitar participar, irá tomar essa medicação. Você terá consulta toda semana por 4 meses e meio. Durante esse tempo iremos ajustar a dose da medicação.

Caso você não queira participar do estudo, manterá o seguimento com seu médico que já te atende. Se decidir participar e quiser parar, não há problema, você será encaminhado novamente para seu médico, para continuar seu atendimento.

Todas as semanas você fará um exame de sangue para vermos se está tudo bem com você. Será uma pequena quantidade de sangue, não terá problemas para sua saúde. Pode ser que você sinta uma dor que irá passar ou fique com uma mancha roxa, que também irá sair. Nossa equipe terá todo o cuidado para fazer o exame, ela já é treinada para isso. Os materiais estarão limpinhos e serão jogados fora depois, apenas serão usados em você. A gente fará tudo isso para acompanhar se a medicação irá mexer em alguma parte do teu corpo.

Os profissionais da nossa equipe, que estudaram e estão treinados, irão te atender e fazer testes no começo e fim do estudo. Esses testes são perguntas para seus pais responderem, apenas algumas você irá responder.

Essa medicação, a clozapina, pode te deixar com sono, boca seca, ou com muita saliva, com o intestino preso, pode fazer você aumentar o apetite ou fazer seu coração bater mais rápido, ou a temperatura do teu corpo aumentar. Uma coisa que pode acontecer, mas é menos comum é

tuas células de defesa diminuïrem, vocẽ ter convulsão ou uma inflamação do coração. Se tiver um pequeno sinal de alguma dessas coisas, nossa equipe deve ser avisada e vocẽ será atendido de maneira rápida. Nós explicamos para quem cuida de vocẽ para onde eles devem te levar se aparecer algum sinal de que algo não esteja bem e passamos o endereço para eles (Pronto Atendimento Cruzeiro do Sul (PACS) - R. Prof. Manoel Lobato, 151 ou Plantão de Emergência em Saúde Mental IAPI - R. Três de Abril, 90 - Passo d'Areia). Já falamos pra eles também nos avisar (eles têm nosso telefone) caso apareça algum desses sinais.

A sua participação no estudo pode te ajudar a viver melhor, usando uma medicação nova em seu tratamento. Esse estudo também poderá ajudar outras crianças e adolescentes autistas.

Vocẽ não terá que pagar para participar do estudo e também não receberá dinheiro por isso.

Nossa equipe te acompanhará durante todo o estudo. Quando o estudo acabar, vocẽ continuará seu tratamento onde já tinha seu médico ou será atendido em outro local, mas iremos garantir que seu tratamento continue. Se a nova medicação te ajudar, iremos fazer o pedido para a farmácia do estado e vocẽ receberá a medicação de graça, sem pagar por ela.

A nossa equipe não irá falar para outras pessoas sobre vocẽ e o teu tratamento, chamamos isso de sigilo. Os resultados deste estudo poderão ser publicados em jornais científicos, mas vocẽ não será identificado por nome. Sua participação neste estudo é voluntária, de forma que caso vocẽ decida não participar, isso não afetará o tratamento normal ao qual vocẽ tem direito nesta instituição.

Caso decida participar, vocẽ receberá uma cópia deste Termo de Assentimento.

Vocẽ e as pessoas que te cuidam poderão tirar as dúvidas ligando para o Ambulatório de Psiquiatria da Infância e Adolescência (telefone: \_\_\_\_\_) ou para o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA que aprovou esse estudo (Av. Protásio Alves, 211 - Portão 4 - 5o andar do Bloco C - Rio Branco - Porto Alegre/RS, aberto de segunda à sexta, das 8h às 17h, telefone (51) 33596246, e-mail [cep@hcpa.edu.br](mailto:cep@hcpa.edu.br)) ou para a pesquisadora responsável, Ana Soledade Graeff-Martins (pelo telefone (51) 99928-2106).

Declaro que fui informado dos objetivos de forma clara e de participarei desse estudo e que as minhas dúvidas foram respondidas.

Porto Alegre, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_

Nome do Pesquisador: \_\_\_\_\_

Assinatura do Pesquisador: \_\_\_\_\_

Nome do Participante: \_\_\_\_\_

Assinatura do Participante: \_\_\_\_\_

Pesquisadores Responsáveis: Ana Soledade Graeff-Martins e Luis Augusto Paim Rohde

## ANEXO A – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO ARTIGO 1

ScholarOne Manuscripts™ André Luiz da Rosa ▾ Instructions & Forms Help

Journal of Psychopharmacology SageT

Home Author

Author Dashboard / Submission Confirmation

## Submission Confirmation

---

Thank you for your submission

---

**Submitted to** Journal of Psychopharmacology

**Manuscript ID** JOP-2023-5503

**Title** Exploring Clozapine Use in Severe Psychiatric Symptoms Associated with Autism Spectrum Disorder: A Scoping Review

**Authors** da Rosa, André Luiz  
Bezerra, Olivia  
Rohde, Luis  
Graeff-Martins, Ana

**Date Submitted** 05-Dec-2023

**ANEXO B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO ARTIGO 2**

# Submission Confirmation

---

 Print

Thank you for your submission

---

**Submitted to**

Trends in Psychiatry and Psychotherapy

**Manuscript ID**

TRENDS-2023-0782

**Title**

Clozapine for treatment-resistant disruptive behaviors in youths with Autism Spectrum Disorder aged from 10 to 17 years: an open-label trial protocol

**Authors**

Schuh Teixeira, André Luiz  
da Costa, Marina  
Sorato, Gabriela  
Manjabosco, Felipe  
de Bem, Érica  
Dellazari, Lucas  
Falcão, Arthur  
Cia, Lucas  
Bezerra, Olivia  
Borges, Rogerio Boff  
Rohde, Luis Augusto  
Graeff-Martins, Ana Soledade

**Date Submitted**

12-Dec-2023

## ANEXO C – CERTIFICADO PRÊMIO APRESENTAÇÃO ORAL



**XVI CONGRESSO GAÚCHO DE PSQUIATRIA**  
**A psiquiatria no mundo em aceleração**  
 21 de agosto a 22 de setembro de 2023  
 sulfendo mundo natal - neste encontro 23

Conferimos o presente certificado a

**ANDRÉ LUIZ SCHUH TEIXEIRA, MARINA RIBEIRO BARRETO DA COSTA, LUCAS DELLAZARI, ÉRICA BONGANHI DE BEM, ARTHUR FALCÃO, GABRIELA BEZERRA SORATO, LUCAS DE OLIVEIRA CIA, FELIPE MANJABOSCO, ANA JÚLIA NEDEL, LUIS AUGUSTO ROHDE, ANA SOLEDADE GRAEFF-MARTINS**

pela sua participação na qualidade de autores do trabalho "CLOZAPINA PARA O MANEJO DE COMPORTAMENTOS DISRUPTIVOS RESISTENTES EM PACIENTES JOVENS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UM ENSAIO CLÍNICO ABERTO EM PROGRESSO ", premiado em 1º lugar como melhor trabalho da área temática de Psiquiatria da Infância e Adolescência – Prêmio Dra. Ieda Bischoff Portella, durante o XVI Congresso Gaúcho de Psiquiatria – A Psiquiatria no mundo em aceleração.

Bento Gonçalves, 02 de setembro de 2023

  
 Felipe Almeida Picon  
 Diretor Científico da Associação de Psiquiatria do Rio Grande do Sul (APRS)

  
 Fernando Mühlenberg Schneider  
 Presidente da Associação de Psiquiatria do Rio Grande do Sul (APRS)



## ANEXO D – CERTIFICADO PRÊMIO APRESENTAÇÃO ORAL



Conferimos o presente certificado a

**GABRIELA SORATO ANDRÉ LUIZ SCHUH TEIXEIRA, FELIPE MANJABOSCO, MARINA RIBEIRO BARRETO DA COSTA, LUCAS DELLAZARI, ÉRICA BONGANHI DE BEM, ARTHUR BEZERRA FALCÃO, LUCAS DE OLIVEIRA CIA ANA JÚLIA NEDEL, ANA SOLEDADE GRAEFF MARTINS**

pela sua participação na qualidade de autores do trabalho **“UM OLHAR PRELIMINAR SOBRE A QUALIDADE DE VIDA DE CUIDADORES DE PACIENTES COM COMPORTAMENTOS DISRUPTIVOS REFRACTÁRIOS ASSOCIADOS AO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: APLICAÇÃO DA ESCALA EUROHIS-QOL 8-ITEM ”**, premiado em 2º lugar como melhor trabalho da área temática de Psiquiatria da Infância e Adolescência – Prêmio Dra. Ieda Bischoff Portella, durante o XVI Congresso Gaúcho de Psiquiatria – A Psiquiatria no mundo em aceleração.

Bento Gonçalves, 02 de setembro de 2023.

  
Felipe Almeida Ficon  
Diretor Científico da Associação de Psiquiatras do Rio Grande do Sul (APRS)

  
Fernando Muzenberg Schneider  
Presidente da Associação de Psiquiatras do Rio Grande do Sul (APRS)



## ANEXO E – CERTIFICADO APRESENTAÇÃO DE TRABALHO



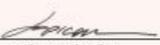
**XVI CONGRESSO GAÚCHO DE PSQUIATRIA**  
A psiquiatria no mundo em aceleração  
21 de agosto a 02 de setembro de 2023  
salvador grande hotel - porto alegre rs

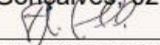
Conferimos o presente certificado a

**FELIPE MANJABOSCO, ANDRÉ LUIZ SCHUH TEIXEIRA, GABRIELA SORATO, MARINA RIBEIRO BARRETO DA COSTA, LUCAS DELLAZARI, ÉRICA BONGANHI DE BEM, ARTHUR BEZERRA FALCÃO, LUCAS DE OLIVEIRA CIA, ANA JÚLIA NEDEL, ANA SOLEDADE GRAEFF MARTINS**

Pela sua participação na qualidade de autores do trabalho "RESPOSTA CLÍNICA RÁPIDA EM ADOLESCENTE COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA E COMPORTAMENTOS DISRUPTIVOS APÓS INTERVENÇÃO COM CLOZAPINA: RELATO DE CASO", apresentado como pôster durante o o XVI Congresso Gaúcho de Psiquiatria – A Psiquiatria no mundo em aceleração.

Bento Gonçalves, 02 de setembro de 2023.

  
Felipe Almeida Picon  
Diretor Científico da Associação de Psiquiatria do Rio Grande do Sul (APRS)

  
Fernando Muhlenberg Schneider  
Presidente da Associação de Psiquiatria do Rio Grande do Sul (APRS)



**ANEXO F – CERTIFICADO APRESENTAÇÃO DE TRABALHO**

**XVI CONGRESSO GAÚCHO DE PSQUIATRIA**  
**A psiquiatria no mundo em aceleração**  
31 de agosto a 02 de setembro de 2023  
pósteres: avião hotel - avião associações rs

Conferimos o presente certificado a

**LUCAS DE OLIVEIRA CIA, ANDRÉ LUIZ SCHUH TEIXEIRA, MARINA RIBEIRO BARRETO DA COSTA, LUCAS DELLAZARI, ÉRICA BONGANHI DE BEM, ARTHUR BEZERRA FALCÃO, GABRIELA B. SORATO, FELIPE MANJABOSCO, ANA JÚLIA NÉDEL, ANA SOLEDADE GRAEFF-MARTINS**

Pela sua participação na qualidade de autores do trabalho “PERSPECTIVAS E DESAFIOS NO USO DA CLOZAPINA PARA O TRATAMENTO DE COMPORTAMENTOS DISRUPTIVOS REFRACTÁRIOS NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UMA REVISÃO NARRATIVA”, apresentado como pôster durante o o XVI Congresso Gaúcho de Psiquiatria – A Psiquiatria no mundo em aceleração.

  
Felipe Almeida Picon  
Diretor Científico da Associação de Psiquiatria do Rio Grande do Sul (APRS)

  
Bento Gonçalves, 02 de setembro de 2023.  
Fernando Muhlenberg Schneider  
Presidente da Associação de Psiquiatria do Rio Grande do Sul (APRS)



## ANEXO G – CERTIFICADO APRESENTAÇÃO DE TRABALHO



21 de agosto a 02 de setembro de 2023  
 salt'vendo mundo hotel - porto azevites rs

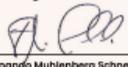
Conferimos o presente certificado a

**ANDRÉ LUIZ SCHUH TEIXEIRA, LUCAS DELLAZARI, ÉRICA BONGANHI DE BEM,  
 ARTHUR BEZERRA FALCÃO, GABRIELA BEZERRA SORATO, LUCAS DE  
 OLIVEIRA CIA, FELIPE MANJABOSCO, ANA JÚLIA NEDEL, ANA SOLEDADE  
 GRAEFF-MARTINS**

Pela sua participação na qualidade de autores do trabalho "PARTICULARIDADES DO  
 USO DA CLOZAPINA EM TRANSTORNOS MENTAIS GRAVES PEDIÁTRICOS: UMA  
 REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA", apresentado como pôster durante o o XVI  
 Congresso Gaúcho de Psiquiatria – A Psiquiatria no mundo em aceleração.

Bento Gonçalves, 02 de setembro de 2023.

  
 Felipe Almeida Picon  
 Diretor Científico da Associação de  
 Psiquiatria do Rio Grande do Sul (APRS)

  
 Fernando Muhlenberg Schneider  
 Presidente da Associação de  
 Psiquiatria do Rio Grande do Sul (APRS)



## ANEXO H – CERTIFICADO APRESENTAÇÃO DE TRABALHO

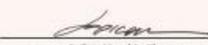


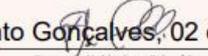
**XVI CONGRESSO GAÚCHO DE PSQUIATRIA**  
**A psiquiatria no mundo em aceleração**  
 21 de agosto a 02 de setembro de 2023  
 sultrondai mundo unel - onto associaões es

Conferimos o presente certificado a

**GABRIELA SORATO, ANDRÉ LUIZ SCHUH TEIXEIRA, FELIPE MANJABOSCO, MARINA RIBEIRO BARRETO DA COSTA, LUCAS DELLAZARI, ÉRICA BONGANHI DE BEM, ARTHUR BEZERRA FALCÃO, LUCAS DE OLIVEIRA CIA, ANA JÚLIA NEDEL, ANA SOLEDADE GRAEFF MARTINS**

Pela sua participação na qualidade de autores do trabalho "UM OLHAR PRELIMINAR SOBRE A QUALIDADE DE VIDA DE CUIDADORES DE PACIENTES COM COMPORTAMENTOS DISRUPTIVOS REFRAATÓRIOS ASSOCIADOS AO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: APLICAÇÃO DA ESCALA EUROHIS-QOL 8-ITEM", apresentado como pôster durante o o XVI Congresso Gaúcho de Psiquiatria – A Psiquiatria no mundo em aceleração.

  
 Felipe Almeida Picon  
 Diretor Científico da Associação de Psiquiatria do Rio Grande do Sul (APRS)

  
 Bento Gonçalves, 02 de setembro de 2023.  
 Fernando Muhlenberg Schneider  
 Presidente da Associação de Psiquiatria do Rio Grande do Sul (APRS)



## ANEXO I – CERTIFICADO APRESENTAÇÃO DE TRABALHO



**XVI CONGRESSO GAÚCHO DE PSQUIATRIA**  
**A Psiquiatria no mundo em aceleração**  
 21 de agosto a 02 de setembro de 2023  
 sul'veste gaúcho hotel - anjo dos cardeais 45

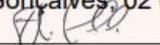
Conferimos o presente certificado a

**ANDRÉ LUIZ SCHUH TEIXEIRA, MARINA RIBEIRO BARRETO DA COSTA, LUCAS DELLAZARI, ÉRICA BONGANHI DE BEM, ARTHUR FALCÃO, GABRIELA BEZERRA SORATO, LUCAS DE OLIVEIRA CIA, FELIPE MANJÁBOSCO, ANA JÚLIA NEDEL, LUIS AUGUSTO ROHDE, ANA SOLEDADE GRAEFF-MARTINS**

Pela sua participação na qualidade de autores do trabalho “CLOZAPINA PARA O MANEJO DE COMPORTAMENTOS DISRUPTIVOS RESISTENTES EM PACIENTES JOVENS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UM ENSAIO CLÍNICO ABERTO EM PROGRESSO”, apresentado como pôster durante o o XVI Congresso Gaúcho de Psiquiatria – A Psiquiatria no mundo em aceleração.

Bento Gonçalves, 02 de setembro de 2023.

  
 Felipe Almeida Picon  
 Diretor Científico da Associação de Psiquiatria do Rio Grande do Sul (APRS)

  
 Fernando Muhlenberg Schneider  
 Presidente da Associação de Psiquiatria do Rio Grande do Sul (APRS)

