



Adolescente com alto risco para psicose (“Ultra High Risk”): uma revisão integrativa

Karina Mayumi Kawakami¹, Sônia Maria Motta Palma^{2*}, Rayssa Nailla Santos Duarte³, Heloisa Rocha Falcão³, Bárbara Modesto⁴.

¹Serviço de Psiquiatria na Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro (UNISA), São Paulo, SP, Brasil. ²Ambulatório de Psiquiatria da Infância e Adolescência na Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro (UNISA), São Paulo, SP, Brasil. ³Graduação em Psicologia Clínica da Universidade de Santo Amaro (UNISA), São Paulo, SP, Brasil. ⁴Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro (UNISA), São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

OBJETIVO

Muitos transtornos psicóticos como a esquizofrenia podem iniciar com sintomas psicóticos atenuados e/ou declínio das funções sociais e ocupacionais. As pessoas que se apresentam com essas características “prodromáticas” são descritas como estando em Ultra High Risk (UHR) de psicose. Pelo impacto que estes transtornos causam na qualidade de vida destes é importante revisar a literatura existente. Objetivou-se foi realizar uma revisão integrativa sobre UHR e seu impacto na qualidade de vida nas crianças e adolescentes.

MÉTODOS

Realizado a busca de artigos na base de dados Pubmed no período de 2010-2019 com os seguintes descritores: “Psychotic Disorders”, “Risk Factors”, “Schizophrenia”, “Clinical Diagnosis”.

RESULTADOS

A busca selecionou 10 artigos e um guideline australiano Orygen, dos quais após análise sete foram selecionados para a presente revisão. De acordo com os resultados encontrados e analisados vários transtornos psicóticos podem ter características prodromáticas que são descritas como Ultra High Risk (UHR).

CONCLUSÕES

Os pacientes com psicose têm piora de qualidade de vida e prognóstico mais desfavorável, portanto, indivíduos UHR apresentam a oportunidade de intervenção para evitar início do primeiro episódio psicótico. Nos ensaios clínicos realizados com pacientes UHR, tanto a duração como os períodos da intervenção têm sido relativamente curtos. Assim, persiste a dúvida se essa intervenção na fase prodromática é eficaz ao longo do tempo. Deve-se ter mais discussão sobre o custo-benefício dos tratamentos nos pacientes UHR.

DESCRITORES

Transtornos Psicóticos, Fatores de Risco, Esquizofrenia, Diagnóstico Clínico.

Corresponding author:

Sônia Maria Motta Palma.

Faculdade de Medicina da Universidade de

Santo Amaro (UNISA). Rua Professor Enéas de Siqueira Neto, 340 - Jardim das Imbuías, São Paulo, SP, Brasil.

E-mail: soniammpalma@hotmail.com.

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3152-4758>.

Copyright: This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons

Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original author and source are credited.

INTRODUÇÃO

Muitos transtornos psicóticos como esquizofrenia podem iniciar com sintomas psicóticos atenuados e/ou declínio das funções sociais e ocupacionais. As pessoas que se apresentam com essas características “prodromáticas” são descritas como estando em Ultra High Risk (UHR) de psicose¹.

Para ser considerado UHR, os indivíduos que procuram serviço médico devem estar na faixa etária de maior risco para psicose que seria o final da adolescência e início da vida adulta, além de atender a um ou mais dos seguintes 3 critérios: Sintomas psicóticos atenuados: sintomas psicóticos positivos sub-limiar durante os últimos 12 meses; Sintomas Psicóticos Breves e Limitados Intermitentes: sintomas psicóticos francos por menos de uma semana que se resolvem espontaneamente; Vulnerabilidade genética quando preenche os critérios para o Transtorno da Personalidade Esquizotípica ou tem um parente de primeiro grau com um transtorno psicótico. Esses critérios de risco também devem estar associados à deterioração do funcionamento social ou ao mau funcionamento social cronicamente¹⁻⁴.

A maioria dos indivíduos que se encontram nos critérios UHR não vão desenvolver um transtorno psicótico, mas podem ter sintomas psicóticos atenuados persistentes com prejuízo de qualidade de vida. Dessa forma, se a psicose não for tratada adequadamente no início do quadro, o paciente tem pior prognóstico, quadros psicóticos mais intensos, piora na resposta a antidepressivos, além de piora na qualidade de vida.² Indivíduos UHR, portanto, apresentam a oportunidade para prevenção do início do transtorno psicótico completo, ou pelo menos redução na incapacidade e atraso no início do primeiro episódio de psicose^{1,2}. Portanto o objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática integrativa para o diagnóstico precoce de pacientes UHR com intuito de evitar transição para psicose^{1,2}.

MÉTODOS

Esta pesquisa é uma revisão sistemática de natureza integrativa e com objetivo de revisar artigos sobre os riscos do início de psicose precoce - “ultra-High risk” em adolescentes e sua transição para psicose. Os autores realizaram análise de periódicos científicos a partir dos bancos de dados PubMed (National Library of Medicine) e SciELO. Os seguintes descritores foram obtidos a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e utilizados como palavras-chaves para a busca: transtornos psicóticos (*psychotic disorders*), fatores de risco (*risk factors*), esquizofrenia (*schizophrenia*) e diagnóstico clínico (*clinical diagnosis*).

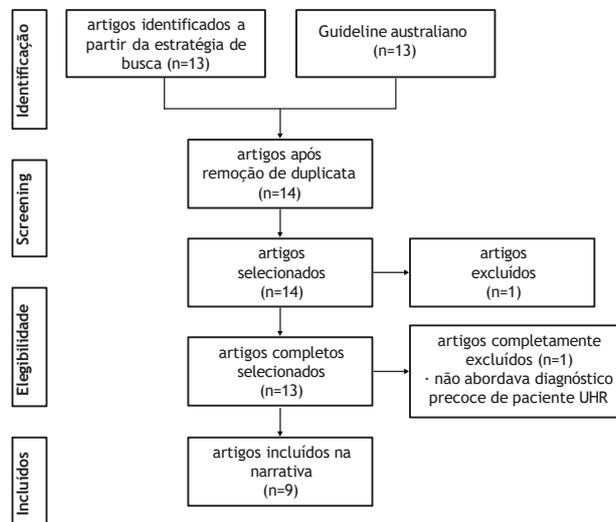
Os seguintes critérios de inclusão foram considerados: artigos publicados entre os anos de 2010 e 2019; idioma inglês e português; apresentação de digital object identifier (doi); apresentação como temática principal a detecção precoce dos pacientes UHR para evitar ou retardar a transição para psicose. Dos artigos selecionados na busca digital, foram analisadas as referências bibliográficas quanto aos critérios de inclusão. Os critérios de exclusão foram: artigos que não abordavam a temática escolhida. Após a seleção dos artigos elegíveis, foi feita uma leitura crítica deles, visando a extração dos resultados que estivessem de acordo com nosso objetivo e em seguida foi realizada uma síntese narrativa dos resultados obtidos.

RESULTADOS

Por meio de nossa estratégia de busca digital das palavras-chaves foram encontrados 10 artigos, datados de 2010 a 2019. Também foi adicionado 1 guideline australiano Orygen e mais 2 artigos pela busca similar. Todos os 12 artigos e guideline tiveram seus resumos avaliados, sendo selecionados 10 desses para serem lidos na íntegra. Após a leitura, selecionamos

9 artigos que atendiam aos nossos critérios de elegibilidade, pois condizem com o objetivo deste trabalho sobre diagnóstico precoce de pacientes UHR, a fim de evitar sua transição para transtornos psicóticos como esquizofrenia, como pode ser visto na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma: Seleção de estudos.



Um dos principais desafios na prevenção da transição para esquizofrenia é identificar sinais e sintomas específicos e sensíveis que podem prever uma psicose futura. O pródrômo é um fenômeno clínico identificado retrospectivamente após o surto psicótico. Geralmente é caracterizado por sintomas positivos atenuados em evolução, sintomas negativos, déficits cognitivos e comprometimento funcional⁵. Para ajudar a identificar jovens “Prodromicos” foram introduzidos critérios “UHR” e “sintomas básicos” (Cornblatt et al., 2003; Klosterkötter et al., 2001; Yung et al., 2003) que possibilitaram vários grupos de pesquisa internacionais estudarem sobre o assunto⁶.

Um desses estudos foi realizado entre 2001-2011 pelo “Outreach and Support in South London”, sul de Londres, com intuito de prever quais sintomas fazem o paciente UHR procurarem ajuda. Verificou-se que o principal motivo dos pacientes procurarem ajuda no serviço são sintomas afetivos, principalmente depressão e ansiedade (47,1%). Os sintomas psicóticos sublimiares foram relatados por 39,8%. Apesar de não apresentar maior risco de desenvolvimento psicose, os pacientes com queixas de sintomas afetivos eram mais propensos a ter um pior resultado funcional futuramente, portanto a avaliação de queixas subjetivas na UHR pode ajudar a identificar os preditores do resultado funcional futuro, bem como seu tratamento⁷.

O grupo Alberta, Tomassi, Maina, Tosato (2018) também ressaltam a possibilidade de a transição da psicose estar possivelmente atrelada a sintomas não psicóticos. Os mesmos autores reforçam a questão de que estudos nesta área vem tomando força para se ter um melhor entendimento referente a identificação de sujeitos que apresentam risco de desenvolver a doença antes do primeiro surto psicótico. Concomitante a isto os autores evidenciam que as taxas de prevalência de transtornos depressivos e de ansiedade vêm sendo observadas em indivíduos em UHR. Desta forma uma sistemática revisão e meta-análise demonstraram a prevalência de 40,7% para transtornos depressivos e 15,3% para quaisquer transtornos de ansiedade em indivíduos em UHR. Deste modo a partir desta questão os mesmos autores destacam que hipoteticamente diferentes psicopatologias possam ter um impacto diferente no risco de transição para psicose franca em indivíduos de risco⁸.

Segundo Tsuang et al (2013), é relatado a importância da

identificação da doença o mais breve possível e que o diagnóstico tardio, está relacionado a um prognóstico ruim devido ao declínio sócio-ocupacional e isso é de difícil reversão. Portanto, a forma de avaliação foi alterada para a definição de síndromes de risco de psicose e desta forma, observando, os tratamentos que podem impedir a transição para psicose nesses grupos de risco ultra alto. Nota-se que os indivíduos com sintomas psicóticos atenuados, tinham uma ou mais comorbidades psiquiátricas. No DSM-V, temos a inclusão da síndrome dos sintomas atenuados que são sintomas negativos (exemplo: expressão emocional diminuída ou avolia) expressados de forma atenuada, como por exemplo, às crenças esquisitas e experiências perceptivas incomuns. Foi incluído no DSM-V, como uma condição de um estudo mais aprofundado⁹.

Um estudo realizado em Child and Adolescent Psychiatry Department of the University Medical Center Utrecht recrutou setenta e dois adolescentes entre 12 e 18 anos que cumpriam critérios UHR ou sintomas básicos de distúrbios cognitivos (COGDIS). Desses 57 pacientes completaram acompanhamento de dois anos. No final do período de acompanhamento 15,6% dos adolescentes em UHR tinham experimentado transição psicótica; 35,3% ainda preenchiam os critérios de UHR e 49,1% dos indivíduos em UHR tinham remetido do quadro⁶.

Esses pacientes que experimentam a transição aumentam os custos na área de saúde conforme esclarecem Krann et al (2017). Mesmo nos pacientes sem a transição, as adversidades da infância trazem prejuízo com diminuição da produtividade em vida adulta e elevam custos para saúde¹⁰.

Outros autores, como Mokhtari e Rajarethinam (2013)¹¹ reforçam a importância da detecção e intervenção precoce de pacientes com risco de evoluir para esquizofrenia principalmente na infância. Eles reiteraram ainda que indivíduos de alto risco têm sintomas sutis, sendo que sem uma adequada intervenção, um terço desses indivíduos desenvolvem psicose dentro de um ano. Por fim revelam duas possíveis intervenções: medicamentosas e psicoterápicas¹¹.

Analisando sobre intervenções, uma metanálise conduzida de acordo com a diretriz do PRISMA identificou 10 estudos relatando dados de 12 meses de acompanhamento sobre transição para psicose, e 5 estudos com seguimento variando de 24 a 48 meses. No geral, a redução do risco com intervenção precoce em 12 meses foi de 54% (RR = 0,463; IC95% = 0,33-0,64) com um Número Necessário para Tratar (NNT) de 9 (IC95% = 6-15). Nos acompanhamentos de 24 a 48 meses foram associados a uma redução de risco de 37% (RR = 0,635; IC 95% = 0,44-0,92) e um NNT de 12 (IC95% = 7-59). A medicação antipsicótica mostrou eficácia, mas são necessários mais ensaios. Afinal, os dados sobre medicação antipsicótica são baseados em pequenos ensaios e mais evidências são necessárias para demonstrar eficácia e segurança. Ômega-3 foi promissor na prevenção de um primeiro episódio de psicose, mas essa impressão é baseada em um pequeno estudo e requer replicação. Os achados referentes à Terapia Cognitiva e Comportamental (TCC) parecem robustos, mas o intervalo de confiança de 95% ainda é largo¹².

Sobre TCC, há vários trabalhos que falam sobre esse assunto. Morrison et al. relataram que esta reduz significativamente a probabilidade de transição para psicose. Van der Gaag e colegas constataram também que TCC reduziram a transição para a psicose ao final de 18 meses de acompanhamento. Outro estudo recente de Bechdolf e colegas descreveram que esta intervenção para pacientes em “estado prodrômico inicial” reduziram a transição para psicose. Apenas 3,2% participantes que receberam TCC transitaram para primeiro episódio de psicose, comparado com 16,9% que não receberam¹³.

Já em relação medicação antipsicótica particularmente de baixa dose, pode ser eficaz na prevenção ou atraso transição para psicose em curto prazo quando combinado com TCC. O estudo PRIME foi um estudo randomizado duplo-cego de com-

paração entre eficácia de 5-15 mg de olanzapina com placebo. Oito semanas de acompanhamento sugeriu que a olanzapina estava associado a uma melhoria significativa nos sintomas psicóticos em relação ao grupo placebo e houve menor transição para a psicose no grupo olanzapina em 1 ano de seguimento. No entanto, não houve diferença nos dois grupos se for visto em 2 anos de acompanhamento¹³.

Uma meta-análise realizado por Pagsberg AK e colaboradores que estudou o uso de antipsicóticos, em jovens com espectro de esquizofrenia, comparado ao placebo. Foi envolvido 8 antipsicóticos (aripirazol, asenapina, paliperidona, risperidona, quetiapina, olanzapina, molindona e ziprasidona). Todos os antipsicóticos foram superiores ao placebo, exceto ziprasidona. Olanzapina, quetiapina, e a risperidona apresentou maior frequência ganho de peso. Quetiapina teve aumento mais elevado de triglicérides do que placebo. A descontinuação do tratamento, sedação, insônia não diferiu entre os antipsicóticos¹².

DISCUSSÃO

A ideia de que doenças psiquiátricas como a esquizofrenia, não se inicia subitamente e que existem pródromos que predizem a doença não é nova na literatura. No século XIX, Kraepelin já mencionava que era possível perceber um período em torno de semanas a anos em que sintomas leves estavam presentes antes do primeiro episódio psicótico. Na fase prodrômica os sintomas seriam insuficientes para fazer o diagnóstico de uma psicose, mas o funcionamento do indivíduo já está claramente alterado¹⁴. Atualmente pacientes nessa fase, são consideradas UHR. O grupo PACE (Personal Assessment and Crisis Evaluation), Austrália foi pioneiro na observação de indivíduos em UHR por período prolongado e avançou na caracterização clínica do UHR. A clínica PACE foi fundada em 1994 com a estratégia de realizar intervenções precoces em pacientes em fases prodrômicas e seus critérios foram adotados em outros serviços ao redor do mundo¹⁵.

Os critérios de UHR foram introduzidos para identificar pessoas jovens com um alto risco de início de transtornos psicóticos, ou seja, pacientes nas fases prodrômicas da doença. O objetivo da intervenção clínica em indivíduos em UHR é o de aliviar os seus problemas e sintomas que o incomodam. Indivíduos em UHR tipicamente apresentam sintomas que causam sofrimento e atrapalham seu cotidiano, por isso procuram ajuda médica.

Os indivíduos (UHR) que se converterão à psicose continuam sendo um problema não resolvido. Ainda precisa ser totalmente entendido se o risco de transição para a psicose é incrementado pela presença de sintomas não psicóticos, como transtornos de humor. Há necessidade de mais estudos sobre esse assunto. Sintomas não-psicóticos são uma preocupação prevalente em indivíduos em UHR e são a principal causa de procura por ajuda, portanto seria interessante tratar os sintomas não-psicóticos para alívio do sofrimento dos pacientes UHR.

No geral, os estudos encontrados indicam que a TCC parece reduzir a sintomatologia psicótica impedindo ou retardando a transição para a psicose, além de melhorar o funcionamento social nos pacientes UHR^{11,12}. Com relação ao tratamento medicamentoso, os antipsicóticos parecem ser eficazes na diminuição dos sintomas UHR. Há certa preocupação no uso dos antipsicóticos nesses pacientes; estes incluem os efeitos colaterais que podem ser particularmente angustiantes para os jovens (por exemplo, ganho de peso, disfunção sexual, efeitos colaterais extrapiramidais; auto-estigmatização. Há a necessidade de mais estudos sobre o uso de antipsicóticos nesses pacientes ao longo prazo¹¹.

Nos ensaios clínicos realizados, tanto a duração como os períodos da intervenção nos pacientes UHR têm sido relativamente curtos. Assim, persiste a dúvida sobre a extensão de tratamento

que deve ser ministrada e se ao longo do tempo, a intervenção é eficaz, pois antipsicóticos possuem muitos efeitos colaterais. Deve-se ter mais discussão sobre custo-benefício nos tratamentos nos pacientes UHR.

O monitoramento clínico desses pacientes UHR com relação a sinais precoces de psicose é bastante eficaz em reduzir a duração da psicose não tratada e parece diminuir a gravidade do primeiro episódio. Ainda são necessários mais estudos de acompanhamento desses pacientes UHR.

CONCLUSÃO

Os critérios de UHR foram introduzidos para identificar pessoas jovens com um alto risco para transtornos psicóticos, ou seja, nas fases prodrômicas da doença. Retardando o primeiro episódio psicótico, há diminuição do prejuízo da qualidade de vida do paciente, além de diminuir os custos com saúde. Há a necessidade também de tratar dos sintomas não psicóticos como depressão e ansiedade que podem estar associados a esses pacientes. Os ensaios clínicos com pacientes UHR são por períodos curtos de acompanhamento, há a necessidade de mais estudos sobre se as intervenções são eficazes ao longo do tempo.

REFERÊNCIAS

1. Yung AR, Nelson B. Jovens em ultra alto risco de psicose: pesquisa na clínica PACE. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2011 Out; 33(2):143-60.
2. McHugh MJ, McGorry PD, Yuen HP, Hickie IB, Thompson A, de Haan L, Mossaheb N, Smesny S, Lin Uma, Markulev C, Schloegelhofer H, Madeira SJ, Nieman D, Hartmann JA, Nordentoft M, Schäfer M, Amminger GP, Yung A, Nelson B. The Ultra-High-Risk for psychosis groups: Evidence to maintain the status quo. *Schizophr Res.* 2018 May; 195:543-48.
3. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Borgwardt S, Woods SW, Addington J, Nelson B, Nieman DH, Stahl DR, Rutigliano G, Riecher-Rössler A, Simon AE, Mizuno M, Lee TY, Kwon JS, Lam MM, Perez J, Keri S, Amminger P, Metzler S, Kawohl W, Rössler W, Lee J, Labad J, Ziermans T, An SK, Liu CC, Woodberry KA, Braham A, Corcoran C, McGorry P, Yung AR, McGuire PK. Heterogeneity of Psychosis Risk Within Individuals at Clinical High Risk: A Meta-analytical Stratification. *JAMA Psychiatry.* 2016 Feb;73(2):113-20.
4. Fusar-Poli P, Tantardini M, De Simone S, Ramella-Cravaro V, Oliver D, Kingdon J, Kotlicka-Antczak M, Valmaggia L, Lee J, Millan MJ, Galderisi S, Balottin U, Ricca V, McGuire P. Deconstructing vulnerability for psychosis: Meta-analysis of environmental risk factors for psychosis in subjects at ultra high-risk. *Eur Psychiatry.* 2017 Feb; 40:65-75.
5. Wiltink S, Velthorst E, Nelson B, McGorry PM, Yung AR. Declining transition rates to psychosis: the contribution of potential changes in referral pathways to an ultra-high-risk service. *Early Interv Psychiatry.* 2015 Jun;9(3):200-6.
6. Ziermans TB, Schothorst PF, Sprong M, van Engeland H. Transition and remission in adolescents at ultra-high risk for psychosis. *Schizophr Res.* 2011 Mar;126(1-3):58-64.
7. Falkenberg I, Valmaggia L, Byrnes M, Frascarelli M, Jones C, Rocchetti M, Straube B, Badger S, McGuire P, Fusar-Poli P. Why are help-seeking subjects at ultra-high risk for psychosis help-seeking?. *Psychiatry Res.* 2015 Aug 30;228(3):808-15.
8. Albert U, Tomassi S, Maina G, Tosato S. Prevalence of non-psychotic disorders in ultra-high risk individuals and transition to psychosis: A systematic review. *Psychiatry Res.* 2018 Dec; 270:1-12.
9. Tsuang MT, Van Os J, Tandon R, Barch DM, Bustillo J, Gaebel W, Gur RE, Heckers S, Malaspina D, Owen MJ, Schultz S, Carpenter W. Attenuated psychosis syndrome in DSM-5. *Schizophr Res.* 2013 Oct;150(1):31-5
10. Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, Ruhrmann S, Michel C. 'A rose is a rose is a rose', but at-risk criteria differ. *Psychopathology.* 2013;46(2):75-87.
11. Mokhtari M, Rajarethinam R. Early intervention and the treatment of prodrome in schizophrenia: a review of recent developments. *J Psychiatr Pract.* 2013 Sep;19(5):375-85.
12. Van der Gaag M, Smit F, Bechdolf A, French P, Linszen DH, Yung AR, McGorry P, Cuijpers P. Preventing a first episode of psychosis: meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups. *Schizophr Res.* 2013 Sep;149(1-3):56-62.
13. Early Psychosis Guidelines Writing Group and EPPIC National Support Program, Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis, 2nd edition update, 2016, Orygen, The National Centre of Excellence in Youth Mental Health, Melbourne.
14. Souza EL; Zugman A; Leclerc E; Berberian AA; Brietzke E. Terapia cognitivo-comportamental na prevenção de psicose em populações em risco. *Revista Brasileira de Terapias Cognitivas* 2013;9(1)•pp.19-25
15. Phillips LJ, Yung AR, McGorry PD. Identification of young people at risk of psychosis: validation of Personal Assessment and Crisis Evaluation Clinic intake criteria. *Aust N Z J Psychiatry.* 2000 Nov;34 Suppl:S164-9.