

A intervenção clínica na fase de ultra alto risco é eficaz?

Is clinical intervention in the ultra high risk phase effective?

Philip McGuire, Sudhakar Selvaraj, Oliver Howes

Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, London, UK

Resumo

Estudos recentes sugerem que a intervenção precoce na psicose poderia melhorar as chances de recuperação e inclusive evitar o início de transtornos psicóticos. A intervenção clínica para indivíduos em ultra alto risco (UAR) de psicose pode ter três objetivos diferentes. O primeiro é o de melhorar os sintomas e problemas “prodromáticos” que os indivíduos normalmente apresentam. O segundo é o de reduzir o risco de psicose franca subsequente. O terceiro objetivo é o de minimizar a demora antes do início do tratamento antipsicótico no subgrupo de indivíduos em UAR que evoluem para um primeiro episódio psicótico. Tanto as intervenções farmacológicas como as psicológicas parecem ser eficazes para reduzir a gravidade dos sintomas apresentados pelos indivíduos em UAR. Ensaios clínicos sobre o impacto dessas intervenções no risco de transição subsequente para psicose foram positivos, mas envolveram amostras pequenas e, dessa forma, a questão de se os efeitos persistem ou não no longo prazo ainda precisa ser resolvida. O monitoramento dos indivíduos em UAR para os primeiros sinais de psicose franca é uma forma eficaz de reduzir a demora entre o início do primeiro episódio e o começo do tratamento antipsicótico. Estudos de acompanhamento são necessários para testar se a redução desse tempo leva a um desfecho melhor no longo prazo. Até hoje, a maioria das intervenções para indivíduos em UAR, como manejo de caso, medicação antipsicótica e terapia cognitivo-comportamental, foram empregadas anteriormente em pacientes com psicose estabelecida. No entanto, é possível que tratamentos que não são normalmente utilizados para pacientes com transtornos psicóticos possam ser eficazes ao serem aplicados nesse estágio.

Descritores: Transtornos psicóticos; Agentes antipsicóticos; Sintomas; Terapia cognitiva; Resultado de tratamento

Abstract

Recent research suggests that early intervention in psychosis might improve the chances of recovery and may even be able to prevent the onset of psychotic disorders. Clinical intervention in subjects at ultra high risk (UHR) of psychosis can have three different objectives. The first aim is to improve the ‘prodromal’ symptoms and problems that subjects usually present with. The second is to reduce the risk of the subsequent onset of frank psychosis. The third objective is to minimize the delay before the initiation of antipsychotic treatment in the subgroup of UHR subjects that go on to develop a first episode of psychosis. Both pharmacological and psychological interventions appear to be effective in reducing the severity of presenting symptoms in UHR subjects. Clinical trials of the impact of these interventions on the risk of subsequent transition to psychosis have been positive, but have involved small samples, and thus the issue of whether the effects persist in the long term remains to be determined. The monitoring of UHR subjects for the first signs of frank psychosis is an effective means of reducing the delay between the onset of the first episode and the start of antipsychotic treatment. Follow-up studies are required to test whether the reduction in this delay leads to an improved long term outcome. To date, the majority of the interventions that have been used in UHR subjects, such as case management, antipsychotic medication, and cognitive behavior therapy have previously been employed in patients with established psychosis. However, it is possible that treatments that are not normally used in patients with psychotic disorders may prove effective when applied at this stage.

Descriptors: Psychotic disorders; Antipsychotic agents; Symptoms; Cognitive Therapy; Treatment outcome

Introdução

O primeiro episódio de um transtorno psicótico é geralmente precedido por uma síndrome de sintomas psicóticos atenuados e um declínio nas funções sociais e ocupacionais¹. As pessoas que se apresentam com essas características “prodromáticas” são descritas como estando em ultra alto risco (UAR) de psicose, uma vez que apresentam um risco de aproximadamente 30% de desenvolverem psicose nos dois anos subsequentes², ou cerca de 400 vezes maior

do que o risco normal^{3,4}. Ainda que a presença dessa fase seja conhecida há muito tempo¹, foi somente na última década que os clínicos tentaram intervir clinicamente nesse estágio⁵. Em geral, o tratamento para transtornos psicóticos não é aplicado até o primeiro episódio franco da doença.

Esse interesse recente na intervenção clínica precoce ocorreu no contexto de novos estudos sobre a neurobiologia na fase de

Correspondência

Philip McGuire
Box PO67
De Crespigny Park
SE5 8AF
E-mail: philip.mcguire@kcl.ac.uk

UAR. Estudos de ressonância magnética (RM) demonstraram que reduções no volume de substância cinzenta nos córtices frontal e temporal, no sistema límbico e no cerebelo são evidentes em indivíduos em UAR bem antes do primeiro episódio psicótico^{6,7,8}. De forma similar, as funções dopaminérgica e glutamatérgica, respectivamente medidas utilizando-se F-DOPA PET e espectroscopia por ressonância magnética, estão alteradas antes do primeiro episódio psicótico⁹⁻¹¹ e estudos de ressonância magnética funcional demonstram que indivíduos em UAR apresentam alterações qualitativamente similares àquelas observadas em pacientes com esquizofrenia¹²⁻¹⁴. Além disso, estudos de neuroimagem com indivíduos em UAR indicam que algumas dessas anomalias estruturais e neuroquímicas progredem na medida em que os indivíduos transitam do estado prodrômico para o estado psicótico^{6,15,16}. Essas mudanças progressivas sugerem a existência de um processo neuropatológico subjacente ao início da doença nesse estágio, que poderia, portanto, ser contido por meio da intervenção clínica.

O objetivo deste artigo é o de apresentar uma revisão dos estudos mais avançados que buscaram examinar a eficácia da intervenção clínica em indivíduos em UAR.

Indivíduos em ultra alto risco de psicose

Pessoas que estão em UAR para psicose são geralmente identificadas com base em uma combinação de fatores de risco de traço e estado. Os critérios da clínica PACE¹⁷ requerem que os indivíduos tenham um ou mais dos seguintes: (1) sintomas psicóticos atenuados; (2) sintomas psicóticos breves, limitados e intermitentes no último ano; e (3) diminuição significativa no funcionamento, mantida por pelo menos um mês, mais um transtorno de personalidade esquizotípica ou um parente de primeiro grau com transtorno psicótico. Os critérios da Entrevista Estruturada para Síndromes Prodrômicas (SIPS¹⁸), desenvolvida nos EUA, são similares aos da clínica PACE. Os indivíduos em UAR podem também ser identificados com base em alterações subjetivas no pensamento, linguagem e atenção, denominados “sintomas básicos”¹⁹. Os indivíduos que preenchem quaisquer desses critérios possuem um risco de transição para psicose de 15% a 54% nos 24 meses subsequentes^{4,20}. Muitos centros utilizam atualmente ambos os critérios de inclusão, pois eles se baseiam em tipos complementares de características clínicas. Uma recente meta-análise de 27 estudos de acompanhamento estimou que o risco médio de transição para psicose era de 31% em 24 meses¹⁴ e relatou que o risco era similar nos estudos que utilizavam quaisquer dos conjuntos de critérios de inclusão.

Tratamento dos sintomas existentes

O primeiro objetivo da intervenção clínica em indivíduos em UAR é o de aliviar os seus problemas e sintomas existentes. Esses são geralmente a principal preocupação do paciente, pois costumam ser os responsáveis por seu encaminhamento. Indivíduos em UAR tipicamente apresentam sintomas que causam sofrimento (sintomas psicóticos atenuados, ansiedade e depressão)

que ocorrem no contexto de problemas sociais e vocacionais²¹. Os indivíduos nesta situação geralmente desejarão algum tipo de tratamento ou de assistência para esses problemas, sendo então definidos como indivíduos “que buscam auxílio” (para diferenciar de indivíduos que podem vivenciar sintomas psicóticos, mas que não procuram auxílio clínico).

Woods et al. estudaram os efeitos agudos da olanzapina comparada ao placebo em indivíduos em UAR (n=31 e n=29 em cada braço) em um ensaio clínico controlado randomizado duplo-cego²². Eles descobriram que, em uma dose média de 10,2 mg/dia, a olanzapina tinha melhorado significativamente os níveis de sintomas em oito semanas, mas esteve também associada a um ganho significativo de peso. Em um ensaio clínico aberto, Ruhrmann et al. atribuíram aleatoriamente os indivíduos em UAR a uma intervenção focada em necessidades, com (n=65) ou sem (n=59) amisulprida²³. Eles observaram que a amisulprida reduziu significativamente os sintomas psicóticos atenuados e francos e os sintomas depressivos e negativos, além de melhorar o funcionamento global em 12 semanas. De forma similar, Woods et al.²⁴, em outro estudo aberto, verificaram que o aripiprazol reduziu os escores de sintomas positivos e negativos em oito semanas, embora isso tenha sido associado a acatisia.

Um ensaio com terapia cognitivo-comportamental (TCC) em indivíduos em UAR relatou que ela melhorou os sintomas positivos atenuados, com alguns benefícios mantidos no acompanhamento de três anos²⁵. Bechdolf et al. recrutaram pessoas jovens (n=113) que preenchiam critérios para estados prodrômicos precoces e aplicaram TCC individual e em grupo, comparando esta intervenção com aconselhamento de apoio²⁶. A TCC teve como alvo os déficits de pensamento e percepção, os sintomas negativos, a ansiedade, os sintomas depressivos e os problemas familiares e ocupacionais. A TCC não foi superior ao aconselhamento de apoio e ambos os tratamentos levaram a melhoras significativas nas medidas de ajuste social. Addington et al. compararam TCC e terapia de apoio²⁷. Eles não relataram diferenças entre os grupos, mas ambos os grupos terapêuticos tiveram melhoras significativas nos sintomas positivos atenuados, ansiedade e depressão em relação à avaliação inicial.

Reduzindo o risco de psicose

Um objetivo de mais longo prazo do tratamento é o de reduzir o risco de que os indivíduos em UAR desenvolvam um transtorno psicótico pleno. Se um indivíduo em UAR irá desenvolver psicose, na maioria dos casos (mas não em todos), isso irá ocorrer em dois anos a partir da apresentação prodrômica^{3,4,14}. Nos últimos 10 anos, vários ensaios clínicos examinaram o impacto da intervenção no risco de transição para a psicose nesse grupo.

Ensaio farmacológico Medicação antipsicótica

Até hoje, foram realizados dois ensaios clínicos randomizados utilizando medicações antipsicóticas. No primeiro estudo, os indivíduos em UAR receberam uma intervenção baseada em

necessidades mais risperidona (1-2 mg/dia) e TCC ou intervenção baseada em necessidades sozinha por seis meses. Após 6 meses, 3 dos 31 indivíduos no grupo ativamente tratado tinham desenvolvido um transtorno psicótico, comparados com 10 de 28 no braço controle²⁸. Outros três indivíduos no grupo de tratamento ativo haviam se tornado psicóticos aos 12 meses de acompanhamento. Porém, os grupos do estudo não estavam cegos com relação ao tratamento e os efeitos deste não se mantiveram aos 12 meses ou 3 anos de acompanhamento²⁸. Devido ao fato de que o braço de tratamento ativo envolveu tanto risperidona como TCC, não está claro se o efeito benéfico se deveu ao tratamento farmacológico, ao tratamento psicológico ou a ambos. McGlashan et al. compararam os efeitos de olanzapina (n=31) e placebo (n=29) durante 12 meses em um ensaio clínico randomizado duplo-cego²⁹. Houve um alto índice de abandono, tendo somente 33 indivíduos completado o ensaio e somente 17 o período de acompanhamento de 12 meses. Houve uma forte tendência de redução na taxa de conversão para psicose em 12 meses com olanzapina. No entanto, os participantes do grupo de olanzapina ganharam uma média de 8 kg neste período e foram mais suscetíveis a abandonarem o ensaio do que o grupo placebo²⁹.

Antidepressivos

Até 50% dos indivíduos em UAR apresentam humor deprimido e ansiedade, além de sintomas psicóticos atenuados³⁰. Os antidepressivos são comumente utilizados para tratar esses sintomas em indivíduos em UAR e, até recentemente, não havia expectativas de que isso influenciaria o risco de transição para psicose. Porém, em um estudo naturalístico (n=48), Cornblatt e colegas acompanharam adolescentes jovens com sintomas de risco que tinham recebido a prescrição de um antidepressivo (n=20) ou de um antipsicótico atípico (n=28) de seu clínico³¹. Eles observaram que, apesar de ambos os grupos melhorarem do ponto de vista dos sintomas, não houve transição para psicose no grupo que tinha recebido prescrições de antidepressivos. Entretanto, 11 dos 12 indivíduos em UAR no grupo de antipsicóticos que tinham convertido para psicose não haviam aderido à medicação antipsicótica. É também possível que os clínicos que trataram do grupo escolheram prescrever antidepressivos aos indivíduos em UAR sobre os quais tinham menor preocupação quanto ao risco de psicose posterior e utilizaram antipsicóticos naqueles que eles consideraram estar em maior risco. No entanto, Fusar-Poli e colegas encontraram resultados similares em um estudo naturalístico retrospectivo de uma amostra em UAR independente, com um índice muito menor de transição nos indivíduos que tinham sido tratados com antidepressivos do que naqueles que haviam recebido antipsicóticos ou TCC³².

Ainda que inesperados, esses achados são consistentes com os modelos cognitivos de psicose³³, os quais propõem que experiências psicóticas isoladas são mais prováveis de evoluir para psicose franca quando ocorrem no contexto da depressão. Ademais, é possível que o suposto efeito da TCC sobre o risco de transição (abaixo) reflete

um impacto nos sintomas depressivos, mas não nos psicóticos. Além disso, indivíduos na comunidade que relatam experiências psicóticas na presença de humor deprimido têm um risco mais alto de desenvolver um transtorno psicótico do que os que não apresentam tais experiências³⁴. O tratamento com antidepressivos pode influenciar a resposta ao estresse ambiental e, portanto, alterar o risco de psicose³⁵. Porém, como esses achados estão baseados em estudos naturalísticos retrospectivos, eles requerem reprodução em ensaios clínicos randomizados.

TCC

A TCC é amplamente utilizada em indivíduos em UAR. Por exemplo, no serviço OASIS, ao terem a oportunidade de escolher o tratamento, 70% dos indivíduos em UAR estavam dispostos a receber TCC, mas somente 25% aceitaram a medicação antipsicótica³⁶. Essa disposição para tentar a TCC pode refletir o fato de que muitos indivíduos em UAR estão abertos à possibilidade de que seus sintomas possam estar relacionados a um transtorno subjacente³⁷. Dados de dois ensaios clínicos randomizados de TCC em indivíduos em UAR foram publicados até hoje^{25,27,38}. Morrison et al. relataram que a TCC foi superior ao monitoramento clínico para reduzir a progressão para psicose em 12 meses (2/35 desenvolveram psicose no braço de TCC, contra 5/23 no braço de monitoramento)³⁸. No entanto, esse efeito não era mais significativo no acompanhamento de três anos²⁵. Addington et al. compararam TCC e terapia de apoio²⁷. Ainda que mais indivíduos do grupo de terapia de apoio tenham desenvolvido psicose do que no grupo de TCC, a diferença não foi estatisticamente significativa²⁷.

Ácido eicosapentanóico (AEP)

Amminger et al. realizaram um ensaio clínico de 12 semanas comparando o ácido eicosapentanóico (AEP) com placebo em indivíduos em UAR³⁹. Aos 12 meses de acompanhamento, 2 dos 41 indivíduos no grupo de AEP tinham desenvolvido psicose, em comparação com 11 de 40 no grupo placebo. Houve também melhoras nos níveis de sintomas positivos atenuados e negativos no grupo de tratamento ativo de AEP. Esses achados são de particular interesse, pois o AEP é um exemplo do que os clínicos de intervenção precoce deveriam considerar como uma intervenção ideal em indivíduos em UAR⁵. É um suplemento nutricional barato, com efeitos colaterais mínimos e que pode ter efeitos benéficos para a saúde física, que é particularmente ruim em pacientes com psicose. Além disso, em contraste com a medicação antipsicótica, o tratamento com AEP é não-estigmatizante. No entanto, os resultados iniciais promissores necessitam de reprodução em uma amostra maior, e um grande estudo multicêntrico de AEP em indivíduos em UAR encontra-se em andamento⁵.

Como somente uma minoria (cerca de 30%) de indivíduos em UAR irão se tornar francamente psicóticos¹⁴, há preocupações sobre a ética da intervenção clínica para reduzir o risco de surto psicótico nesse grupo^{5,40}. Assim, o benefício potencial de se

reduzir o risco de psicose tem que ser comparado com o risco de que os indivíduos que possam nunca desenvolver psicose recebam tratamentos que podem estar associados a efeitos adversos e estigmatização. Porém, essas preocupações se relacionam especificamente ao tratamento destinado a prevenir o início da psicose: elas são menos relevantes para o tratamento dos sintomas existentes, que ocorrem em todos os indivíduos em UAR e dos quais estes geralmente querem ser tratados.

Reduzindo a duração da psicose não tratada (DPNT)

Um efeito benéfico potencial da intervenção no estágio de UAR - e que é muitas vezes subestimado - provém do engajamento de indivíduos nos serviços de saúde mental antes do primeiro episódio de doença psicótica. Se um clínico já estiver atendendo o paciente, tiver estabelecido um vínculo clínico com ele e o paciente já estiver consciente dos sinais precoces da doença psicótica e do que ocorrerá se a psicose se desenvolver, será mais fácil detectar o primeiro episódio psicótico e reduzir a demora antes do início do tratamento. Além disso, é mais provável que o paciente entenda a lógica do tratamento e aceite que ele é compensador. Como uma curta DPNT está associada a um prognóstico melhor (acima), a redução da DPNT por meio do atendimento na fase de UAR pode, portanto, melhorar o desfecho clínico subsequente. Até hoje, somente um estudo examinou essa questão. Em indivíduos atendidos pelo serviço OASIS em Londres que vieram a desenvolver psicose, a DPNT média foi de 10 dias. Isso em comparação a uma DPNT de 12 meses em pacientes da mesma área geográfica que não se apresentaram até vivenciarem o primeiro episódio de psicose³⁶. Houve menor probabilidade de os pacientes que desenvolveram psicose após o recrutamento na fase de UAR necessitarem de internação, tratamento compulsório e envolvimento policial. Isso reflete provavelmente o início do tratamento no início do primeiro episódio (ao contrário de vários meses mais tarde), quando a doença é menos grave e os pacientes estão mais dispostos a cooperar com a equipe clínica. São necessários mais estudos para avaliar se essa abordagem possui ou não efeitos benéficos sobre o desfecho clínico e funcional de longo prazo.

Limitações dos ensaios clínicos realizados até hoje

Os resultados dos estudos acima sugerem que tanto as intervenções farmacológicas como as psicológicas no estágio de UAR podem reduzir a gravidade dos sintomas existentes. Entretanto, não está claro se a intervenção pode atrasar ou prevenir o início de um transtorno psicótico, especialmente porque, até o dia de hoje, a maioria dos ensaios clínicos nessa área têm tido poder reduzido, devido ao pequeno tamanho das amostras. Uma advertência adicional é que, nos ensaios clínicos realizados, tanto a duração das intervenções como os períodos dos acompanhamentos têm sido relativamente curtos. Assim, persiste a dúvida sobre a extensão de tratamento que deve ser ministrada no estágio de UAR. Dado que a maioria das transições para psicose ocorre nos primeiros dois anos após a apresentação, uma abordagem

razoável poderia ser a de ministrar tratamento nesse período, cobrindo dessa forma a “janela de maior risco”. Porém, na prática, alguns indivíduos em UAR não estão dispostos a continuar com o tratamento ativo por esse período de tempo, particularmente se seus sintomas tiverem sido resolvidos.

Questões pendentes

Duração da intervenção especializada

Ainda não está claro por quanto tempo o tratamento especializado deve ser ministrado. Atualmente, uma abordagem popular é a de prover assistência por dois anos, pois esse é o período em que o risco de transição para psicose é máximo.

Ensaio clínico multicêntrico

Uma limitação chave de todos os ensaios clínicos conduzidos até hoje em indivíduos em UAR é o tamanho limitado das amostras, com a resultante falta de poder para testar a eficácia das intervenções. Não é provável que qualquer centro isolado possa recrutar números suficientemente grandes dessa população para um ensaio clínico definitivo, já que os indivíduos em UAR são relativamente difíceis de se identificar e atender. Esse problema pode ser superado pela realização de ensaios clínicos multicêntricos e eles estão sendo realizados atualmente^{5,41,42}.

Estadiamento clínico

A divisão em estágios clínicos tem sido proposta com um modelo para uma futura estratégia de intervenção em indivíduos em UAR⁵. Isso sugere que a natureza da intervenção deve depender do estágio da doença, progredindo por etapas, desde tratamentos benignos de baixo risco, até intervenções mais intensivas para aqueles que não apresentaram reposta e que podem estar em maior risco. McGorry et al. sugerem que, por meio da divisão em estágios clínicos, seja possível fornecer intervenções aceitáveis e menos estigmatizantes para os pacientes⁵.

Intervenção direcionada

Já que somente uma minoria de indivíduos em UAR virá a desenvolver psicose, há um grande interesse em determinar os fatores que poderiam identificar o subgrupo de indivíduos que estão destinados a se tornar psicóticos, de forma que o tratamento preventivo seja dado àqueles que mais necessitam dele. Isso permitiria um uso mais eficiente dos recursos clínicos e seria mais aceitável de um ponto de vista ético. Várias medidas clínicas foram identificadas como estando associadas ao início posterior de psicose em amostras de UAR. O estudo multicêntrico NAPLS relatou que a combinação de um histórico familiar de esquizofrenia, deterioração funcional recente, conteúdo incomum do pensamento e suspeita/paranóia e déficits de funcionamento social têm um poder preditivo de psicose posterior de até 80%⁴. O estudo multicêntrico EPOS observou que escore positivo de SIPS, pensamento bizarro, transtornos do sono, transtorno de personalidade esquizotípica, escore de funcionamento global no último ano e anos de escolaridade foram as melhores variáveis

preditivas⁴³. Estudos neuropsicológicos de indivíduos em UAR na apresentação clínica sugeriram que certos déficits, particularmente os prejuízos na memória episódica, são mais marcados em indivíduos que posteriormente desenvolvem psicose⁴⁴⁻⁴⁶.

Os estudos de neuroimagem com indivíduos em UAR na apresentação clínica descobriram que o início posterior de psicose está associado a volumes pré-frontais e temporais mediais menores⁶⁻⁸, ativação pré-frontal, temporal medial, temporal lateral e mesoencefálica^{47,48}, função dopaminérgica subcortical aumentada¹⁰, e alterações na relação entre a função dopaminérgica subcortical e os níveis temporais mediais de glutamato⁴⁹. Estudos longitudinais de neuroimagem também vincularam a transição para psicose com alterações progressivas em algumas dessas medidas posteriores à apresentação^{6,15,16,50}.

Apesar da existência de um certo número de achados clínicos, neuropsicológicos e de neuroimagem vinculados ao início de psicose em indivíduos em UAR, eles têm sido identificados em geral no nível de grupo. No entanto, na prática clínica, o psiquiatra precisa ser capaz de utilizar tais medidas em um paciente individual para fazer uma previsão confiável sobre a probabilidade de transição posterior. Um método que possui o potencial de permitir previsões em nível individual é a aprendizagem de máquina⁵¹, que permite

uma comparação entre os dados de um determinado paciente com os conjuntos de dados existentes que são representativos dos indivíduos que desenvolveram ou não psicose posteriormente⁵². Até os dias de hoje, essa abordagem tem sido aplicada aos dados de neuroimagem de indivíduos em UAR, mas ela pode ser aplicada a qualquer forma de dados e pode incorporar dados clínicos, cognitivos e de neuroimagem na mesma análise.

Conclusões

Tanto os tratamentos farmacológicos como os psicológicos em indivíduos em UAR parecem melhorar os sintomas existentes. Ensaio clínico sobre sua capacidade de reduzir o risco de psicose posterior têm sido positivos, mas envolveram amostras pequenas. Também não está claro se os efeitos benéficos relatados persistem no longo prazo e ainda resta estabelecer qual deve ser a duração da intervenção em indivíduos em UAR. O monitoramento clínico de indivíduos em UAR com relação a sinais precoces de psicose franca é um meio bastante eficiente de reduzir a DPNT e parece diminuir a gravidade do primeiro episódio. São necessários estudos de acompanhamento para testar se essa redução na DPNT leva ou não a desfechos clínicos melhores.

Financiamento e conflito de interesses

Membro do grupo de autores	Local de trabalho	Verba de pesquisa	Outro apoio à pesquisa ou educação médica continuada	Honorários de palestrante	Participação acionária	Consultor/Conselho consultivo	Outro ³
Philip McGuire		*		*		*	
Sudhakar Selvaraj							
Oliver Howes			*	*			

* Modesta

** Significativa

*** Significativa. Montantes fornecidos à instituição do autor ou a colega para pesquisa onde o autor tem participação, não diretamente ao autor.

Referências

- Hafner H. Onset and early course as determinants of the further course of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2000;(407):44-48.
- Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Barale F, Caverzasi E, McGuire P. Predicting psychosis: a meta-analysis of evidence. *Arch Gen Psychiatry.* In Press 2011.
- Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, McGorry PD. Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr Res.* 2004;67(2-3):131-142.
- Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B, Woods SW, Addington J, Walker E, Seidman LJ, Perkins D, Tsuang M, McGlashan T, Heinssen R. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(1):28-37.
- McGorry PD, Nelson B, Amminger GP, Bechdolf A, Francey SM, Berger G, Riecher-Rössler A, Klosterkötter J, Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Nordentoft M, Hickie I, McGuire P, Berk M, Chen EY, Keshavan MS, Yung AR. Intervention in individuals at ultra-high risk for psychosis: a review and future directions. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(9):1206-1212.
- Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, Yung AR, Bullmore ET, Brewer W, Soulsby B, Desmond P, McGuire PK. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet.* 2003;361(9354):281-288.
- Borgwardt SJ, Riecher-Rössler A, Dazzan P, Chitnis X, Aston J, Drewe M, Gschwandtner U, Haller S, Pfluger M, Rechssteiner E, D'Souza M, Stieglitz RD, Radu EW, McGuire PK. Regional gray matter volume abnormalities in the at risk mental state. *Biol Psychiatry.* 2007;61(1):1148-1156.
- Mechelli A, Riecher-Rössler A, Meisenzahl EM, Tognin S, Wood SJ, Borgwardt SJ, Koutsouleris N, Yung AR, Stone JM, Phillips LJ, McGorry PD, Valli I, Velakoulis D, Woolley J, Pantelis C, McGuire P. Neuroanatomical abnormalities that predate the onset of psychosis: A multicenter study. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(5): 489-495.
- Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC, Murray RM, Valli I, Tabraham P, Bramon-Bosch E, Valmaggia L, Johns L, Broome M, McGuire PK, Grasby PM. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2009; 66(1):13-20.
- Howes O, Bose S, Turkheimer F, Valli I, Egerton A, Valmaggia L, Murray R, McGuire P. Dopamine synthesis capacity prior to the subsequent onset of psychosis: an [18F]-DOPA PET imaging study. *Am J Psychiatry.* In Press 2011.
- Stone JM, Day F, Tsagaraki H, Valli I, McLean MA, Lythgoe DJ, O'Gorman RL, Barker GJ, McGuire PK, OASIS. Glutamate dysfunction in people with prodromal symptoms of psychosis: relationship to gray matter volume. *Biol Psychiatry.* 2009;66(6):533-39.
- Broome MR, Matthiasson P, Fusar-Poli P, Woolley JB, Johns LC, Tabraham P, Bramon E, Valmaggia L, Williams SC, Brammer MJ, Chitnis X, McGuire PK. Neural correlates of executive function and working memory in the 'at-risk mental state'. *Br J Psychiatry.* 2009;194(1): 25-33.

13. Fusar-Poli P, Howes OD, Allen P, Broome M, Valli I, Asselin MC, Grasby PM, McGuire PK. Abnormal frontostriatal interactions in people with prodromal signs of psychosis: a multimodal imaging study. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(7):683-691.
14. Fusar-Poli P, Howes OD, Allen P, Broome M, Valli I, Asselin MC, Montgomery AJ, Grasby PM, McGuire P. Abnormal prefrontal activation directly related to pre-synaptic striatal dopamine dysfunction in people at clinical high risk for psychosis. *Mol Psychiatry*. 2011;16(1):67-75.
15. Howes O, Bose S, Turkheimer F, Valli I, Egerton A, Stahl D, Valmaggia L, Allen P, Murray R, McGuire P. Progressive increase in striatal dopamine synthesis capacity as patients develop psychosis: A PET study. *Mol Psychiatry*. 2011;16(9):885-6.
16. Egerton A, Stone J, Chaddock C, Howard R, Barker G, McLean M, Lythgoe D, O'Gorman R, McGuire P. Progressive decline in thalamic glutamate levels prior to the onset of psychosis. Submitted 2011.
17. Yung AR, Phillips LJ, McGorry PD, McFarlane CA, Francey S, Harrigan S, Patton GC, Jackson HJ. Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl*. 1998;172(33):14-20.
18. McGlashan TH, Miller TJ, Woods SW, Rosen JL, Hoffman RE, Davidson L. *Structured clinical interview for prodromal syndromes*. Yale School of Medicine: PRIME Research Clinic; 2001.
19. Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F. 2001. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(2):158-164.
20. Yung AR, Yuen HP, Berger G, Francey S, Hung TC, Nelson B, Phillips L, McGorry P. Declining transition rate in ultra high risk (prodromal) services: dilution or reduction of risk? *Schizophr Bull*. 2007;33(3):673-681.
21. Broome MR, Woolley JB, Johns LC, Valmaggia LR, Tabraham P, Gafoor R, Bramon E, McGuire PK Outreach and support in south London (OASIS): implementation of a clinical service for prodromal psychosis and the at risk mental state. *Eur Psychiatry*. 2005;20(5-6):372-378.
22. Woods SW, Breier A, Zipursky RB, Perkins DO, Addington J, Miller TJ, Hawkins KA, Marquez E, Lindborg SR, Tohen M, McGlashan TH. Randomized trial of olanzapine versus placebo in the symptomatic acute treatment of the schizophrenic prodrome. *Biol Psychiatry*. 2003;54(4):453-464.
23. Ruhrmann S, Bechdorf A, Kuhn KU, Wagner M, Schultze-Lutter F, Janssen B, Maurer K, Hafner H, Gaebel W, Moller HJ, Maier W, Klosterkötter J. 2007. Acute effects of treatment for prodromal symptoms for people putatively in a late initial prodromal state of psychosis. *Br J Psychiatry Suppl*. 2007; 51:s88-95.
24. Woods SW, Tully EM, Walsh BC, Hawkins, KA, Callahan JL, Cohen SJ, Mathalon DH, Miller TJ, McGlashan TH. Aripiprazole in the treatment of the psychosis prodrome: an open-label pilot study. *Br J Psychiatry Suppl*. 2007;51: s96-101.
25. Morrison AP, French P, Parker S, Roberts M, Stevens H, Bentall RP, Lewis S W. Three-year follow-up of a randomized controlled trial of cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultrahigh risk. *Schizophr Bull*. 2007;33(3):682-687.
26. Bechdorf A, Wagner M, Veith V, Ruhrmann S, Pukrop R, Brockhaus-Dumke A, Berning J, Stamm E, Janssen B, Decker P, Bottlender R, Moller HJ, Gaebel W, Maier W, Klosterkötter J. Randomized controlled multicentre trial of cognitive behaviour therapy in the early initial prodromal state: effects on social adjustment post treatment. *Early Interv Psychiatry*. 2007;1(1):71-78.
27. Addington J, Epstein, Liu L, French P, Boydell KM, Zipursky RB, A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for individuals at clinical high risk of psychosis. *Schizophr Res*. 2011;125(1):54-61.
28. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM, Germano D, Bravin J, McDonald T, Blair A, Adlard S, Jackson H. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(10):921-928.
29. McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, Addington J, Miller T, Woods SW, Hawkins KA, Hoffman RE, Preda A, Epstein I, Addington D, Lindborg S, Trzaskoma Q, Tohen M, Breier A. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry*. 2006;163(5):790-799.
30. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Kelly D, Dell'Olio M, Francey SM, Cosgrave EM, Killackey E, Stanford C, Godfrey K, Buckley J. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005;39(11-12):964-971.
31. Cornblatt BA, Lencz T, Smith CW, Olsen R, Auther AM, Nakayama E, Lesser ML, Tai JY, Shah MR, Foley CA, Kane JM, Correll CU. Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(4):546-557.
32. Fusar-Poli P, Valmaggia L, McGuire P. Can antidepressants prevent psychosis? *Lancet*. 2007;370(9601):1746-1748.
33. Garety PA, Kuipers E, Fowler D, Freeman D, Bebbington PE. A cognitive model of the positive symptoms of psychosis. *Psychol Med*. 2001;31(2):189-195.
34. Krabbendam L, Myin-Germeys I, Hanssen M, de Graaf R, Vollebergh W, Bak M, van Os J. Development of depressed mood predicts onset of psychotic disorder in individuals who report hallucinatory experiences. *Br Psychol*. 2005;44(Pt1):113-125.
35. Bertone O, McClung CA, Dileone RJ, Krishnan V, Renthal W, Russo SJ, Graham D, Tsankova NM, Bolanos CA, Rios M, Monteggia LM, Self DW, Nestler EJ. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science*. 2006;311(5762):864-868.
36. Valmaggia LR, McCrone P, Knapp M, Woolley JB, Broome MR, Tabraham P, Johns LC, Prescott, C, Bramon E, Lappin J, Power P, McGuire PK Economic impact of early intervention in people at high risk of psychosis. *Psychol Med*. 2009; 39(10):1617-1626.
37. Lappin JM, Morgan KD, Valmaggia LR, Broome MR, Woolley JB, Johns LC, Tabraham P, Bramon E, McGuire PK. Insight in individuals with an At Risk Mental State. *Schizophr Res*. 2007;90(1-3):238-244.
38. Morrison AP, French P, Walford, L, Lewis SW, Kilcommons A, Green J, Parker S, Bentall RP. Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk: randomized controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2004;185:291-297.
39. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, Mackinnon A, McGorry PD, Berger GE. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch General Psychiatry*. 2010;67(2):146-154.
40. McGuire P. Prodromal intervention: the need for evaluation. *J Ment Health*. 2002;11:469-470.
41. Morrison AP, Stewart SL, French P, Bentall RP, Birchwood M, Byrne R, Davies LM, Fowler D, Gumley AI, Jones PB, Lewis SW, Murray GK, Patterson P, Dunn G. Early detection and intervention evaluation for people at high-risk of psychosis-2 (EDIE-2): trial rationale, design and baseline characteristics. *Early Interv Psychiatry*. 2011;5(1):24-32.
42. Rietdijk J, Dragt S, Klaassen R, Ising H, Nieman D, Wunderink L, Delespaal P, Cuijpers P, Linszen D, van der Gaag M. A single blind randomized controlled trial of cognitive behavioural therapy in a help-seeking population with an At Risk Mental State for psychosis: the Dutch Early Detection and Intervention Evaluation (EDIE-NL) trial. *Trials*. 2010;11:30.
43. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RK, Heinimaa M, Linszen D, Dingemans P, Birchwood M, Patterson P, Juckel G, Heinz A, Morrison A, Lewis S, von Reventlow HG, Klosterkötter J. Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European prediction of psychosis study. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(3): 241-251.
44. Brewer WJ, Wood SJ, Phillips LJ, Francey SM, Pantelis C, Yung AR, Cornblatt B, McGorry PD. Generalized and specific cognitive performance in clinical high-risk cohorts: a review highlighting potential vulnerability markers for psychosis. *Schizophr Bull*. 2006; 32(3):538-555.
45. Pukrop R, Klosterkötter J. Neurocognitive indicators of clinical high-risk states for psychosis: a critical review of the evidence. *Neurotox Res*. 2010;18(3-4):272-286.
46. Seidman LJ, Giuliano AJ, Meyer EC, Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, McGlashan TH, Perkins DO, Tsuang MT, Walker EF, Woods SW, Bearden CE, Christensen BK, Hawkins K, Heaton R, Keefe RS, Heinssen R, Cornblatt BA. Neuropsychology of the prodrome to psychosis in the NAPLS consortium: relationship to family history and conversion to psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 2010; 67(6): 578-588.
47. Allen P, Seal M, Valli I, Fusar-Poli P, Perlini C, Day F, Wood S, Williams S, McGuire P. Altered prefrontal and hippocampal function during verbal encoding and recognition in people with prodromal symptoms of psychosis. *Schizophr Bull*. 2011;37(4):746-56.
48. Sabb FW, van Erp TG, Hardt ME, Dapretto M, Caplan R, Cannon TD, Bearden CE. Language network dysfunction as a predictor of outcome in youth at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Research*. 2010;116(2-3):173-183.

49. Stone JM, Howes OD, Egerton A, Kambaitz J, Allen P, Lythgoe DJ, O'Gorman RL, McLean MA, Barker GJ, McGuire P. Altered relationship between hippocampal glutamate levels and striatal dopamine function in subjects at ultra high risk of psychosis. *Biol Psychiatry*. 2010;68(7):599-602.
50. Borgwardt SJ, McGuire PK, Aston J, Gschwandtner U, Pfluger MO, Stieglitz RD, Radue EW, Riecher-Rossler A. Reductions in frontal, temporal and parietal volume associated with the onset of psychosis. *Schizophr Res*. 2008(2-3);106: 108-114.
51. Mourao-Miranda J, Bokde AL, Born C, Hampel H, Stetter M, 2005. Classifying brain states and determining the discriminating activation patterns: Support Vector Machine on functional MRI data. *Neuroimage*. 2005;28(4): 980-995.
52. Koutsouleris N, Meisenzahl EM, Davatzikos C, Bottlender R, Frodl T, Scheuerecker J, Schmitt G, Zetsche T, Decker P, Reiser M, Moller HJ, Gaser C Use of neuroanatomical pattern classification to identify subjects in at-risk mental states of psychosis and predict disease transition. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(7):700-712.