

# Jovens em ultra alto risco de psicose: pesquisa na clínica PACE

## Young people at ultra high risk for psychosis: research from the PACE clinic

Alison R. Yung, Barnaby Nelson

Orygen Youth Health Research Centre, Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne

### Resumo

Nos últimos quinze anos, foram feitas tentativas para identificar prospectivamente indivíduos na fase prodromática de esquizofrenia e outros transtornos psicóticos. A abordagem de ultra alto risco, baseada na combinação de fatores conhecidos de risco de traço e estado, tem sido a principal estratégia utilizada. A validação dos critérios de ultra alto risco levou em conta a pesquisa preditiva nessa população, em uma tentativa de identificar fatores de risco clínicos, neurocognitivos e neurobiológicos para o início de psicose. Também levou a uma série de estudos de intervenção nessa população, que incluíram o uso de medicação antipsicótica em baixa dose, terapia cognitiva e ácidos graxos ômega-3. Ainda que existam evidências razoáveis sobre a eficácia de estratégias de intervenção específicas nessa população, o tipo mais efetivo e sua duração ainda têm que ser determinados. Uma controvérsia atual no campo refere-se à inclusão de uma adaptação dos critérios de ultra alto risco (a síndrome de psicose atenuada) na próxima versão do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (Quinta Edição).

**Descritores:** Diagnóstico; Transtornos psicóticos; Esquizofrenia; Pesquisa biomédica; Terapia cognitiva

### Abstract

Over the last fifteen years, attempts have been made to prospectively identify individuals in the prodromal phase of schizophrenia and other psychotic disorders. The ultra high risk approach, based on a combination of known trait and state risk factors, has been the main strategy used. The validation of the ultra high risk criteria allowed for predictive research in this population in an attempt to identify clinical, neurocognitive and neurobiological risk factors for psychosis onset. It also led to a series of intervention studies in this population, which have included the use of low dose antipsychotic medication, cognitive therapy, and omega-3 fatty acids. Although there is moderate evidence for the effectiveness of specific intervention strategies in this population, the most effective type and duration of intervention is yet to be determined. A current controversy in the field is whether to include an adaptation of the ultra high risk criteria (the attenuated psychosis syndrome) in the next version of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth Edition).

**Descriptors:** Diagnosis; Psychotic disorders; Schizophrenia; Biomedical research; Cognitive therapy

### Introdução

A intervenção precoce na esquizofrenia e em outros transtornos psicóticos tem sido uma questão central em psiquiatria nas últimas décadas<sup>1</sup>. Apesar de o foco ter sido inicialmente o primeiro episódio de psicose<sup>2,3</sup>, rapidamente expandiu-se para incluir a fase prévia ao início do transtorno. O início dos transtornos psicóticos é geralmente precedido por um período prodromático caracterizado por sintomas psiquiátricos não específicos, declínio funcional e, mais próximo do início da psicose propriamente dita, por sintomas

psicóticos atenuados ou isolados<sup>4,6</sup>. A identificação de casos durante essa fase da doença (o “pródromo”) abre importantes possibilidades para a pesquisa e intervenção sobre a psicose. Primeiro, ela pode fornecer *insight* sobre as fases anteriores e iniciais do transtorno, permitindo a identificação de variáveis preditoras e marcadores de vulnerabilidade. Segundo, ela permite o desenvolvimento de intervenções que possam retardar, melhorar ou até evitar o início do transtorno. No entanto, um grande desafio tem sido o de identificar

### Correspondência

Alison R. Yung  
Orygen Youth Health Research Centre  
The University of Melbourne  
35 Poplar Road (Locked Bag 10)  
Parkville, Victoria 3052  
Austrália  
E-mail: aryung@unimelb.edu.au

prospectivamente o pródromo, especialmente dada a natureza não específica dos sintomas prodrômicos<sup>7,8</sup>. Sintomas prodrômicos típicos, tais como transtornos do sono, humor deprimido e ansiedade<sup>9,10</sup>, podem ser o resultado de várias condições, tais como depressão maior, transtornos de ansiedade e até doença física, e não necessariamente indicam um pródromo de psicose. Mesmo sintomas psicóticos positivos atenuados ou isolados podem não necessariamente progredir para um transtorno psicótico franco, já que esses são conhecidos por ocorrerem antes do início de transtornos não-psicóticos<sup>11-13</sup> e serem razoavelmente comuns na população geral<sup>14-17</sup>.

Assim, ainda que alguns pródromos de fato evoluam para o desenvolvimento de um transtorno psicótico (os verdadeiros positivos), muitos não evoluem. “Falsos positivos” são aqueles que não desenvolveram e não desenvolverão jamais um transtorno psicótico. Esses falsos positivos precisam ser distinguidos daqueles que desenvolveriam um transtorno psicótico se não fosse por fatores que alteraram a trajetória da doença, tais como intervenção, redução do estresse ou o abandono do uso de drogas ilícitas. Denominamos esse último grupo, “falsos falsos positivos”<sup>18,19</sup>. Teoricamente, os falsos falsos positivos compartilhariam com os verdadeiros positivos genótipos e marcadores endofenotípicos, ao passo que se assemelham fenotipicamente aos falsos positivos.

Uma implicação dessas questões conceituais e terminológicas é que o pródromo é necessariamente um conceito retrospectivo. Um indivíduo que apresenta sintomas prodrômicos de transtornos do sono, humor deprimido e inclusive sintomas psicóticos atenuados pode ser um caso de verdadeiro positivo, falso positivo ou falso falso positivo quando acompanhado no tempo. O perigo de se utilizar sintomas não específicos para identificar o pródromo é que muitos serão falsos positivos. O desafio tem sido, portanto, o de desenvolver critérios que sejam capazes de detectar pessoas com alta probabilidade de desenvolver psicose, ou seja, maximizar os verdadeiros positivos e minimizar os falsos positivos. Uma estratégia para alcançar esse objetivo foi o desenvolvimento de critérios de ultra alto risco (UAR; sendo o termo “ultra” utilizado para distinguir estes critérios da abordagem de “alto risco” genético). Esses critérios usam uma abordagem de avaliação sequencial ou estratégia de *close in*<sup>20</sup>, que requer a combinação de múltiplos fatores de risco com o efeito de concentrar o grau de risco no grupo selecionado. A estratégia prioriza a especificidade sobre a sensibilidade, com a possibilidade de que pessoas genuinamente em risco possam não ser identificadas. Os critérios de UAR utilizam o fator de risco de idade (adolescência e início da vida adulta), dado que esta é a faixa etária com a maior incidência de transtornos psicóticos<sup>21</sup>. A idade é combinada com fatores de risco clínicos, tais como declínio funcional e sintomas prodrômicos, particularmente aqueles que ocorrem próximos ao início da psicose clínica, tais como sintomas psicóticos atenuados e isolados. Além disso, o risco genético presumido, combinado com a deterioração funcional ou funcionamento pobre crônico, é um critério.

Os critérios originais de UAR requeriam que uma pessoa jovem com entre 14 e 30 anos encaminhada por problemas

de saúde mental preenchesse os critérios para um ou mais dos seguintes grupos: (1) Grupo com Sintomas Psicóticos Atenuados (SPA): aqueles que vivenciaram sintomas psicóticos positivos subclínicos, atenuados, no último ano; (2) Grupo com Sintomas Psicóticos Breves e Limitados Intermitentes (SPBLI): aqueles que vivenciaram episódios de sintomas psicóticos clínicos que não duraram mais do que uma semana e que foram espontaneamente mitigados (i.e., sem tratamento); e (3) Grupo com Fator de Risco de Traço e Estado: aqueles com um parente de primeiro grau com um transtorno psicótico ou em que o paciente identificado possui um transtorno de personalidade esquizotípica, além de um decréscimo significativo no funcionamento ou um funcionamento pobre crônico no ano anterior. Descrições detalhadas dos critérios de UAR operacionalizados podem ser encontradas alhures<sup>19,22,23</sup>. Os critérios de UAR foram adaptados e adotados mundialmente e foram variavelmente denominados como critérios de ultra alto risco (UAR)<sup>22</sup>, de alto risco clínico (ARC)<sup>24</sup>, estado mental de risco (EMR)<sup>25,26</sup> ou critérios prodrômicos<sup>27,28</sup>. Eles foram testados nos últimos 15 anos e considerados como preditores do início do primeiro episódio de psicose em índices várias centenas de vezes acima dos da população geral<sup>22,23,27</sup>. O período mais alto de risco é o primeiro ano após a identificação, mas os dados indicam que o risco se estende além desse ponto<sup>27,29,30</sup>.

Outra abordagem para a superação da natureza não específica dos sintomas prodrômicos tem sido a utilização dos sintomas básicos, descritos na psiquiatria alemã<sup>31,32</sup>. Em resumo, esses sintomas referem-se às anomalias subjetivamente sentidas da experiência nos domínios cognitivo, afetivo e físico, as quais se acredita que reflitam o transtorno subjacente (i.e., básico) na esquizofrenia. Descobriu-se que certos sintomas básicos são preditores de esquizofrenia em uma amostra clínica<sup>33</sup> e conduziram ao desenvolvimento de uma *checklist* de nove sintomas sugestivos de um pródromo de esquizofrenia: incapacidade de dividir a atenção, interferência no pensamento, pressão do pensamento, bloqueios do pensamento, distúrbios na fala receptiva e expressiva, distúrbio no pensamento abstrato, idéias de referência instáveis e captura da atenção por detalhes do campo visual<sup>32</sup>. Os critérios de alto risco requerem a presença de pelo menos dois desses sintomas. Em estudos recentes, observou-se que esses critérios se combinaram com os critérios de UAR<sup>34</sup>, uma abordagem considerada útil para a definição de um grupo de alto risco mais restrito e homogêneo<sup>35</sup>.

Essas estratégias validadas de identificação de pessoas que procuram ajuda e que estão sob alto risco de esquizofrenia e de outros transtornos psicóticos levaram ao estabelecimento de numerosos serviços clínicos para prover tratamento a pacientes com UAR e para servirem como plataformas de pesquisa para aprofundar o conhecimento na área<sup>36</sup>. A Clínica de Avaliação Pessoal e de Crise (PACE, na sigla original em inglês) em Melbourne, Austrália, foi a primeira clínica desse tipo<sup>25</sup>.

### Pesquisa preditiva

A introdução dos critérios de UAR ofereceu a oportunidade de se estudarem de forma prospectiva as variáveis clínicas e outras

que predizem o início da psicose, fornecendo um paradigma de pesquisa para o estudo de fatores de risco para transtornos psicóticos. No *North American Prodromal Longitudinal Study* (NAPLS)<sup>27,37</sup>, as variáveis iniciais que contribuíram de forma única para a previsão de psicose em um período de acompanhamento de dois anos e meio incluíram o risco genético para esquizofrenia com deterioração recente no funcionamento, níveis mais altos de conteúdo incomum do pensamento, níveis mais altos de desconfiança/paranóia, maior prejuízo social e histórico de abuso de substâncias. Os algoritmos de previsão que combinaram duas ou três dessas variáveis resultaram em aumentos significativos no poder preditivo positivo em comparação com os critérios de UAR sozinhos. Esses preditores foram replicados em uma amostra independente da clínica PACE<sup>38</sup>.

Outros preditores de curto prazo do início de psicose em amostras de UAR foram a duração dos sintomas antes do tratamento<sup>22</sup>; fenômenos psicóticos positivos, tais como idéias instáveis de referência e alucinações visuais e auditivas<sup>39</sup>; conteúdo bizarro do pensamento, desconfiança e desorganização conceitual<sup>2,40</sup>; sintomas negativos, incluindo concentração e atenção prejudicadas, experiências emocionais anormais do ponto de vista subjetivo, pouca energia e baixa tolerância ao estresse<sup>41</sup>; prejuízo marcado no exercício de papéis sociais, anedonia e associalidade<sup>39</sup>; afeto embotado<sup>39,41</sup> e retração social<sup>40,42</sup>; características esquizotípicas<sup>39</sup>; sintomas básicos, particularmente prejuízos cognitivos, de linguagem, perceptivos e motores<sup>32,33</sup>; depressão<sup>22,42</sup>; funcionamento pobre<sup>22,39,43</sup>; e abuso de substâncias<sup>40</sup>. Um estudo recente da clínica PACE com uma grande amostra de 817 indivíduos revelou que o grupo SPBLI foi o grupo de UAR com o maior risco de transição<sup>44</sup>.

Variáveis neurocognitivas e neurobiológicas também foram investigadas. Observou-se que os déficits neurocognitivos globais, em particular no domínio verbal, prediziam a transição para psicose<sup>45-49</sup>. Outros preditores neurocognitivos de transição são aprendizado e memória verbais reduzidos<sup>45,46,50-52</sup> e fluência verbal<sup>46,51,53</sup>, em particular semântica<sup>53</sup>. Velocidade de processamento diminuída em tarefas visuais foi demonstrada<sup>46,47,54</sup> e dois grupos relataram que o desempenho da memória visual foi associado com transição para psicose<sup>50,51</sup>.

Em termos das variáveis neurobiológicas, encontramos reduções significativas na substância cinzenta nas regiões médio-temporal e orbitofrontal no hemisfério esquerdo, assim como bilateralmente no cíngulo anterior em pacientes de UAR que progrediram para transtorno psicótico<sup>55</sup>. Esses achados foram corroborados por um estudo com uma amostra separada em outro centro de pesquisa<sup>56</sup> e em uma terceira amostra, selecionada por meio de um modelo de risco genético<sup>57</sup>. Esses estudos têm sido refinados desde então<sup>58-60</sup>, de forma que somos capazes hoje em dia de demonstrar reduções significativamente mais rápidas em indivíduos de UAR que progrediram para psicose do que as observadas naqueles que não progrediram. Essa alteração não parece estar limitada à matéria cinzenta. Em uma abordagem similar ao nosso estudo inicial<sup>55</sup>, demonstramos que a substância branca também apresenta alterações ligadas à transição de UAR para psicose clínica<sup>61</sup>.

## Estudos de intervenção

Outro foco da pesquisa sobre UAR foi a investigação de estratégias de intervenção para essa população. Os principais objetivos da intervenção na fase de alto risco são: (1) evitar, retardar ou reduzir a gravidade do início da psicose; e (2) tratar os problemas atuais, tais como sintomas ou síndromes depressivas ou de ansiedade comórbidas. Um objetivo secundário é o de assegurar que, se ocorrer a transição, o indivíduo esteja bem engajado no tratamento, de forma que a duração da psicose não tratada (DPNT) seja minimizada e que seja facilitada uma entrada não traumática em um serviço de primeiro episódio de psicose.

Vários estudos de intervenção nessa população foram publicados até hoje. O primeiro deles foi dirigido na clínica PACE e comparou terapia cognitivo-comportamental (TCC) e dose baixa de medicação antipsicótica (risperidona) combinadas com o manejo usual de caso. O índice de transição para psicose no grupo de tratamento foi significativamente menor do que no grupo controle após seis meses. No entanto, em acompanhamento de 12 meses, não houve diferenças nos índices de transição, a menos que os pacientes tivessem seguido rigorosamente a prescrição da medicação antipsicótica<sup>62</sup>. O acompanhamento de médio prazo (média de três anos e meio) não apresentou diferenças significativas entre os grupos de tratamento em termos do índice de transição, nível de sintomatologia ou funcionamento<sup>30</sup>.

Esse estudo foi seguido por um estudo de New Haven, EUA, comparando 12 meses de medicação antipsicótica (olanzapina) com placebo<sup>63</sup>. Houve uma tendência para que o grupo de tratamento apresentasse redução no índice de transição, ainda que não tivesse atingido significância estatística. Isso pode ter se devido ao poder reduzido do estudo.

Um terceiro ensaio clínico foi uma intervenção psicológica realizada em Manchester, Reino Unido, em que os indivíduos foram randomizados para receber TCC ou monitoramento do estado mental por seis meses. O grupo que recebeu TCC teve um índice significativamente mais baixo de transição para transtorno psicótico clínico e uma redução significativamente maior nos sintomas psiquiátricos em 12 meses<sup>64</sup>. Esse ensaio clínico com TCC complementa o estudo de Bechdolf et al.<sup>65</sup>, que relataram que a TCC, em pacientes no estágio prodromático inicial precoce (EPIP) identificado pela presença de sintomas básicos, foi superior ao aconselhamento de apoio para reduzir a progressão para sintomas psicóticos sub-clínicos e para psicose clínica em 24 meses.

Um ensaio clínico de intervenção em Viena, Áustria, examinou o efeito de 12 semanas de tratamento com ácidos graxos ômega-3 (óleo de peixe) no grupo de UAR<sup>66</sup>. Ao final da fase de tratamento, houve um índice de transição significativamente mais baixo em comparação com o grupo controle com placebo. Esse efeito significativo persistiu no acompanhamento de 12 meses, com o achado de que 2 dos 41 indivíduos (4,9%) no grupo de tratamento desenvolveu psicose, em comparação a 11 dos 40 (27,5%) no grupo controle ( $p=0,007$ ). O grupo de tratamento também teve redução significativa nos sintomas positivos ( $p=0,01$ ), sintomas negativos ( $p=0,02$ ), sintomas psiquiátricos gerais ( $p=0,01$ ) e

funcionamento melhorado ( $p=0,002$ ) em comparação ao grupo placebo. Esse estudo está sendo atualmente reproduzido em uma escala maior em um esforço multicêntrico dirigido pela clínica PACE.

Finalmente, um relatório provisório sobre outro ensaio clínico de intervenção realizado pela clínica PACE foi recentemente publicado. Esse estudo comparou TCC com risperidona, TCC com placebo, e terapia de apoio com placebo<sup>67</sup>. Houve uma fase de 12 meses de tratamento e uma fase de 12 meses de acompanhamento. O artigo provisório relata dados de seis meses de acompanhamento. Não houve diferenças estatísticas significativas entre os índices de transição nesse momento do acompanhamento. Isso pode ter se devido ao fato de que o índice de transição no grupo controle (terapia de apoio mais placebo) foi muito menor do que o esperado - aos seis meses de acompanhamento, somente 7,1% do grupo controle (2 de 28) tinham desenvolvido psicose. Alternativamente, os achados podem indicar que esses três tratamentos são igualmente eficazes para atrasar a transição para psicose na população de UAR, especialmente quando os pacientes são identificados precocemente no curso dos sintomas (ver abaixo).

Ensaio clínico aberto com aripiprazol<sup>68</sup> e amisulprida<sup>69</sup> também foram realizados em coortes de UAR. No ensaio com aripiprazol, 15 pacientes de UAR foram tratados com um esquema de dose flexível de 5-30 mg/dia por oito semanas<sup>68</sup>. Melhoras em medidas clínicas foram evidentes na primeira semana e nenhum participante fez a transição para psicose. Achados similares foram vistos no ensaio com amisulprida<sup>69</sup>. Esse ensaio, com uma coorte de 124 pacientes que se considerava estarem no estágio prodrômico inicial tardio (EPIT), envolveu participantes randomizados para intervenção centrada em necessidades com ou sem amisulprida (50-800 mg/dia), durante 12 semanas. Ao final do período de tratamento, o grupo com amisulprida demonstrou melhoras significativamente maiores em sintomas positivos, negativos e gerais, assim como no funcionamento geral, do que o grupo controle. Os eventos adversos foram menores, sendo prolactinemia e um pequeno ganho de peso os mais importantes.

Recentemente, houve interesse na possibilidade de se utilizarem antidepressivos para reduzir o risco de psicose em amostras de alto risco<sup>70,71</sup>. Cornblatt et al.<sup>71</sup> relataram um estudo naturalístico com pessoas jovens com sintomas prodrômicos tratados tanto com antidepressivos como com antipsicóticos. Doze (43%) dos 28 pacientes que tinham recebido prescrição de antipsicóticos evoluíram para psicose nos dois anos seguintes, ao passo que nenhum dos 20 pacientes tratados com antidepressivos desenvolveu psicose subsequentemente. Resultados similares foram relatados por Fusar-Poli et al.<sup>70</sup> com base em uma auditoria de prontuários. Esses resultados precisam ser interpretados com cautela, devido à natureza não controlada dos estudos: pode haver diferenças nos sintomas, funcionamento ou outras variáveis da linha de base entre os grupos de tratamento, e a não adesão ao tratamento foi bem mais proeminente entre os pacientes que receberam a prescrição de antipsicóticos do que os que tiveram prescrição de antidepressivos.

Em um artigo recente, Preti e Cella<sup>72</sup> relataram que os índices de transição em grupos de intervenção específicos ao longo dos estudos são de 11%, comparados aos 31,6% dos grupos controle. Receber quaisquer das intervenções específicas esteve associado a menor risco de desenvolver transtornos psicóticos em comparação com nenhum tratamento ou tratamento usual. As evidências disponíveis indicam que os efeitos de tratamentos específicos não são estáveis após a intervenção ser suspensa e que o tratamento ministrado por um período limitado de tempo (p. ex., 6 meses ou menos) pode alcançar apenas um retardamento no início da psicose<sup>30</sup>. Um acompanhamento de médio prazo do ensaio clínico com TCC de Manchester observou que a diferença no índice de transição entre o grupo de TCC e o grupo controle não se manteve no acompanhamento de três anos, a menos que alguns fatores cognitivos da linha de base fossem controlados<sup>29</sup>.

Esses resultados indicam que a intervenção específica na população de UAR é eficaz em pelo menos retardar o início da psicose. No entanto, devido à heterogeneidade dos tratamentos testados até hoje, mais pesquisas são necessárias para determinar o tipo mais eficaz e a duração da intervenção para esse grupo. O desenvolvimento posterior dessa base de dados seria uma contribuição útil para a elucidação de um modelo de estadiamento clínico operacional<sup>73,74</sup>. Os achados relativos à eficácia de tratamentos mais benignos, tais como terapia cognitiva e óleo de peixe, dão suporte ao modelo de estadiamento, que propõe que os estágios precoces da doença devem ser responsivos a tratamentos menos invasivos<sup>75</sup>.

### Questões recentes

Baixos índices de transição baixos têm sido observados na clínica PACE e em outras clínicas de UAR em anos mais recentes<sup>76</sup>. Os índices de transição ao longo de um ano foram da ordem de 10-20%, em oposição aos índices de 30-40% observados em estudos mais antigos. Especulamos previamente sobre as possíveis razões para isso<sup>77</sup>. Parece que, à medida que o trabalho das clínicas “de risco” tornou-se bem conhecido, o uso formal e informal dos critérios de UAR aumentou e os pacientes estão sendo encaminhados mais precocemente<sup>76</sup>. Assim, experiências semelhantes à episódios psicóticos (*psychotic-like*) estão sendo detectadas mais precocemente e possivelmente quando antes não o teriam sido. Isso pode resultar em encaminhamentos mais precoces à PACE e no encaminhamento de indivíduos que não seriam encaminhados anteriormente. Para aqueles encaminhados mais precocemente, o início dos sintomas de psicose poderia ser retardado em 6 ou até 12 meses (i.e., um viés de “tempo decorrido” pode estar em operação). Alternativamente, pode ser que detecções bastante precoces possibilitem que a intervenção seja mais eficaz em retardar ou mesmo evitar o início da psicose. Isso é consistente com o modelo de estadiamento da psiquiatria, que propõe que quanto mais precocemente um transtorno é identificado, mais benigno será o tratamento e melhor o desfecho<sup>78,79</sup>. Para aqueles que previamente não teriam sido detectados e encaminhados, isso significa que mais falsos positivos podem ser incluídos em coortes



de UAR. Sabe-se que experiências *psychotic-like* são comuns na comunidade e não estão geralmente associadas ao sofrimento ou à busca por auxílio<sup>14-17,80,81</sup>. É possível que, ao aumentar a consciência potencial dos encaminhadores e da comunidade sobre tais experiências e sua relação com transtornos psicóticos clínicos, o trabalho da clínica PACE possa ter inadvertidamente resultado em um maior encaminhamento de pessoas que nunca estiveram de fato em risco de desenvolver transtornos psicóticos para serviços clínicos. Não está ainda claro quando estas experiências em coortes da comunidade sinalizam maior risco para transtornos psicóticos ou não psicóticos ou quando elas são fenômenos benignos não associados a risco aumentado<sup>17</sup>. O menor índice de transição e a possível alteração nas práticas de encaminhamento ressaltam outra questão importante na pesquisa sobre UAR. A validade preditiva dos critérios de UAR depende da amostra em que eles são aplicados. Os critérios de UAR terão baixo poder preditivo em amostras com um baixo índice de transição para transtorno psicótico, tais como a população geral, e terão um poder preditivo maior em uma população clínica enriquecida<sup>77</sup>.

Uma controvérsia atual no campo de UAR é a de se uma adaptação dos critérios de UAR deve ser incluída como um diagnóstico na próxima versão do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - Quinta Edição (DSM-V). Diferentes termos têm sido sugeridos para esse novo diagnóstico, incluindo “síndrome de risco de psicose”, “síndrome de risco para primeira psicose” e, mais recentemente, “síndrome de psicose atenuada”<sup>82,83</sup> (ver Tabela 1). O diagnóstico seria um diagnóstico “transitório”, a

ser utilizado por um período de tempo limitado, sendo suplantado por outros diagnósticos do DSM mais adiante ao preencher seus critérios. Nesse sentido, seria similar ao prejuízo cognitivo leve como uma síndrome prodrômica de risco para demência<sup>84</sup>.

Alguns dos benefícios de se incluir a síndrome de psicose atenuada no DSM-V são: intervenção precoce para prevenir a psicose; direcionar a atenção e os recursos disponíveis a uma população clínica importante; destacar o trabalho epidemiológico, que demonstra que os sintomas psicóticos atenuados são prevalentes na população geral e podem estar associados tanto à morbidade atual como ao risco para a doença; e alinhar a psiquiatria com outros campos da medicina que identificam fatores de risco a fim de instituir intervenções preventivas<sup>85</sup>. Os autores que defendem a inclusão da síndrome de psicose atenuada no DSM-V alegam que existe uma necessidade clínica para esses pacientes, como evidenciado pela procura de auxílio por indivíduos afetados e suas famílias. Além disso, os portadores desta síndrome podem não se encaixar em um diagnóstico satisfatório no DSM-IV que resolva adequadamente as suas necessidades. Portanto, eles podem ter dificuldade para acessar e receber reembolso dentro dos esquemas de seguros médicos. O DSM-IV não engloba tais pacientes, pois seus diagnósticos de personalidade baseados em traços, tais como o transtorno de personalidade esquizotípico, não se adaptam aos aspectos ligados ao estado e duração dos critérios de síndrome de psicose atenuada e os sintomas não são suficientemente graves para justificar um diagnóstico de transtorno psicótico clínico. Esse casos podem terminar por preencher os

**Tabela 1**

**Critérios propostos para o DSM-V para a síndrome de psicose atenuada**

Todos os seis dos seguintes:

- a) Sintomas característicos: pelo menos um dos seguintes em forma atenuada com teste de realidade intacto, mas com suficiente gravidade e/ou frequência para que não sejam desconsiderados ou ignorados;
  - (i) delírios
  - (ii) alucinações
  - (iii) comunicação desorganizada
- b) Frequência/Atualidade: sintoma ou sintomas que preenchem os critérios A devem estar presentes no mês anterior e ocorrer com uma frequência média de pelo menos uma vez por semana no mês anterior;
- c) Progressão: os sintomas que preenchem os critérios A devem ter começado ou piorado no ano anterior;
- d) Sofrimento/Incapacitação/Busca de tratamento: os sintomas que preenchem os critérios A são suficientemente angustiantes ou incapacitantes para o paciente e/ou genitor/guardião para levá-los a buscar auxílio;
- e) Os sintomas que preenchem os critérios A não são melhor explicados por qualquer outro diagnóstico do DSM-V, incluindo transtorno relacionado ao uso de substâncias;
- f) Critérios clínicos para qualquer transtorno psicótico clínico do DSM-V não foram preenchidos anteriormente.

Fonte: <http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/proposedrevision.aspx?rid=412>

critérios para outros diagnósticos, como transtornos psicóticos ou de humor, ou podem simplesmente se recuperar e não receber um diagnóstico definitivo. Woods e colaboradores<sup>86</sup> apresentaram dados indicando que os clínicos podem selecionar diagnósticos do DSM-IV para pacientes com síndrome de psicose atenuada quando necessitarem fazê-lo para fins de reembolso, mas que isso não significa que os profissionais considerem que esses diagnósticos do DSM-IV capturem de forma adequada o quadro clínico dos pacientes. Dessa forma, esses autores alegam que há um hiato no DSM atual para a síndrome de psicose atenuada que não é atualmente coberto por outras categorias diagnósticas e que permite vários outros desfechos.

Vários pontos foram elencados contra a inclusão da síndrome de psicose atenuada no DSM-V. Primeiro, há a questão do número potencialmente alto de falsos positivos diagnosticados com a síndrome<sup>85,87</sup>. Esse alto número de falsos positivos pode se dever ao problema inerente dos falsos positivos nos pacientes identificados como de risco, somado ao problema de erros de diagnóstico em ambientes não especializados<sup>85</sup>. Ademais, o índice de base da psicose pode ser mais baixo em populações fora dos ambientes de pesquisa terciária, particularmente no atendimento primário e na população geral, aumentando, dessa forma, o índice de falsos positivos, como observado acima<sup>12,87-89</sup>. Essa preocupação levou à inclusão da ressalva de que os sintomas psicóticos atenuados devem estar associados a sofrimento, incapacitação e busca por auxílio. No entanto, essa inclusão também é problemática, pois a busca por auxílio depende de vários fatores não ligados à doença, incluindo a disponibilidade de serviços e atitudes culturais e sub-culturais.

Embora a identificação de falsos positivos não seja inerentemente problemática e possa ser aceitável em outras áreas da medicina (p. ex., doença cardíaca), os oponentes à inclusão da síndrome de psicose atenuada alegam que seu índice de custo-benefício não é favorável devido a várias consequências indesejáveis: o alto risco de estigma (no próprio paciente e nas outras pessoas) e discriminação, incluindo por parte de companhias de seguro de saúde<sup>87,90</sup>; a possibilidade de exacerbar a tendência já evidente de tratamento com medicações antipsicóticas para pacientes com sintomas psicóticos atenuados na ausência de boas evidências para tal<sup>85,87,91-93</sup>; e os baixos benefícios que resultam da identificação de casos, dada a falta de uma base clara de evidências para intervenções eficazes<sup>85,88</sup>. É também possível que a síndrome de psicose atenuada sofra do fenômeno da “deformidade diagnóstica”, ou seja, o limiar para um diagnóstico se modifica gradualmente como resposta à prática clínica, aos grupos de pressão política e a outras forças sociais<sup>87</sup>. Um exemplo disso seria o cenário de um clínico que fornece a um paciente um diagnóstico de síndrome de psicose atenuada para que ele acesse o tratamento e ganhe a cobertura do seguro, mesmo que o paciente tecnicamente esteja justamente abaixo do limiar da síndrome de psicose atenuada. A deformação poderia também ocorrer na direção contrária, ou seja, pacientes previamente diagnosticados com transtorno esquizofreniforme ou alucinatório podem receber, ao invés desses, um diagnóstico de síndrome de psicose atenuada. Esse problema, segundo

Ross<sup>92</sup>, poderia ser particularmente importante devido à falta de uma definição operacional clara dos sintomas “atenuados” nos critérios propostos. Ele argumenta que o grau de “atenuação” que é tolerado antes que o indivíduo esteja abaixo do limiar para uma síndrome de psicose atenuada resultará em baixa confiabilidade no contexto clínico.

## Sumário

Os critérios de UAR foram introduzidos recentemente para identificar pessoas jovens com um alto risco de início iminente de transtornos psicóticos, ou seja, possivelmente nas fases prodrômicas da doença. Estudos iniciais forneceram evidências sobre a validade e confiabilidade destes critérios. Vários preditores clínicos, neurocognitivos e neurobiológicos de transição para a psicose nessa população foram identificados. Entretanto, há necessidade de maior refinamento dos fatores de risco para diminuir o número de falsos positivos identificados com a abordagem de UAR, em particular devido ao índice declinante de transição observado nos anos recentes. As pesquisas identificaram que estratégias específicas de intervenção são eficazes para reduzir os índices de transição na população de UAR, pelo menos no curto prazo. Pesquisas ulteriores são necessárias para determinar o tipo mais efetivo e a duração de intervenções para esse grupo. Dadas as evidências de que muitas terapias benignas como TCC, óleo de peixe e até terapia de apoio são tão eficazes quanto os antipsicóticos para reduzirem o risco de transição para transtorno psicótico, os antipsicóticos não são recomendados para essa população<sup>94,95</sup>. Uma controvérsia atual nesse campo refere-se à inclusão de uma adaptação dos critérios de UAR no DSM-V, sob a forma de um diagnóstico de síndrome de psicose atenuada.

## 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 |
|----------------------------|-------------------------|---|--|---------------------------|------------------------|-------------------------------|
| Alison R Yung              | University of Melbourne | Janssen-Cilag (investigator initiated)* |  |                           |                        |                               |
| Barnaby Nelson             | University of Melbourne |   |  |                           |                        |                               |

\* Modesto

\*\* Significativa

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

## Referências

- Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 2010;468(7321):187-93.
- McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C, Harrigan SM, Jackson HJ. EPPIC - An evolving system of early detection and optimal management. *Schizophr Bull*. 1996;22(2):305-26.
- Jackson H, McGorry PD, editors. *The recognition and management of early psychosis: A preventive approach*. 2nd ed. New York: Cambridge University Press; 2009.
- Beiser M, Erickson D, Fleming JA, Iacono WG. Establishing the onset of psychotic illness. *Am J Psychiatry*. 1993;150(9):1349-54.
- Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: Past and current conceptualizations. *Schizophr Bull*. 1996;22(2):353-70.
- Olsen KA, Rosenbaum B. Prospective investigations of the prodromal state of schizophrenia: review of studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;113(4):247-72.
- Lieberman JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K, Gilmore J. The early stages of schizophrenia: Speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry*. 2001;50(11):884-97.
- Hafner H, Maurer K, Trendler G, Heiden Wad, Schmidt M, Konnecke R. Schizophrenia and depression: Challenging the paradigm of two separate diseases - A controlled study of schizophrenia, depression and healthy controls. *Schizophr Res*. 2005;77(1):11-24.
- Møller P, Husby R. The initial prodrome in schizophrenia: Searching for naturalistic core dimensions of experience and behavior. *Schizophr Bull*. 2000;26(1):217-32.
- Yung AR, McGorry PD. The initial prodrome in psychosis: Descriptive and qualitative aspects. *Aust N Z J Psychiatry*. 1996;30(5):587-99.
- Dhossche D, Ferdinand R, Van der Ende J, Hofstra MB, Verhulst F. Diagnostic outcome of self-reported hallucinations in a community sample of adolescents. *Psychol Med*. 2002;32(4):619-27.
- Yung AR, Buckby JA, Cotton SM, Cosgrave EM, Killackey EJ, Stanford C, Godfrey K, McGorry PD. Psychotic-like experiences in nonpsychotic help-seekers: associations with distress, depression, and disability. *Schizophr Bull*. 2006;32(2):352-9.
- Rössler W, Hengartner MP, Ajdacic-Gross V, Haker H, Gamma A, Angst J. Sub-clinical psychosis symptoms in young adults are risk factors for subsequent common mental disorders. *Schizophr Res*. 2011;131(1-3):18-23.
- van Os J, Hanssen M, Bijl RV, Vollebergh W. Prevalence of psychotic disorder and community level of psychotic symptoms: An urban-rural comparison. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(7):663-8.
- Tien AY. Distributions of hallucinations in the population. *Soc Psychiatry Psychiatric Epidemiol*. 1991;26(6):287-92.
- Scott J, Chant D, Andrews G, McGrath J. Psychotic-like experiences in the general community: The correlates of CIDI psychosis screen items in an Australian sample. *Psychol Med*. 2006;36(2):231-238.
- Yung AR, Nelson B, Baker K, Buckby JA, Baksheev G, Cosgrave EM. Psychotic-like experiences in a community sample of adolescents: implications for the continuum model of psychosis and prediction of schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*. 2009;43(2):118-28.
- Yung AR, McGorry PD, Francey SM, Nelson B, Baker K, Phillips LJ, Berger G, Amminger GPPACE: a specialised service for young people at risk of psychotic disorders. *Med J Aust*. 2007;187(7 Suppl):S43-6.
- Yung AR, Phillips LJ, McGorry PD. *Treating schizophrenia in the prodromal phase*. London: Taylor & Francis; 2004.
- Bell RJ. Multiple-risk cohorts and segmenting risk as solutions to the problem of false positives in risk for the major psychoses. *Psychiatry*. 1992;55(4):370-81.
- Hafner H, Riecher RA, An DHW, Maurer K, Farkenheuer B, Löffler W. Generating and testing a causal explanation of the gender difference in age at first onset of schizophrenia. *Psychol Med*. 1993;23(4):925-40.
- Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, Hallgren M, McGorry PD. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk (prodromal) group. *Schizophr Res*. 2003;60(1):21-32.
- 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):131-42.
- Cornblatt B, Lencz T, Obuchowski M. The schizophrenia prodrome: treatment and high-risk perspectives. *Schizophr Res*. 2002;54(1-2):177-86.
- Yung AR, McGorry PD, McFarlane CA, Jackson HJ, Patton GC, Rakkar A. Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophr Bull*. 1996;22(2):283-303.
- 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):372-8.
- 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.
- Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Somjee L, Markovich PJ, Stein K, Woods SW. Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *Am J Psychiatry*. 2002;159(5):863-5.
- Morrison AP, French P, Parker S, Roberts M, Stevens H, Bentall RP, Lewis SW. 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):682-7.
- Phillips LJ, McGorry PD, Yuen HP, Ward J, Donovan K, Kelly D, Francey SM, Yung AR. Medium term follow-up of a randomized controlled trial of interventions for young people at ultra high risk of psychosis. *Schizophr Res*. 2007;96(1-3):25-33.
- Huber G, Gross G. The concept of basic symptoms in schizophrenic and

schizoaffective psychoses. *Recenti Prog Med.* 1989;80(12):646-52.

32. Schultze-Lutter F. Subjective symptoms of schizophrenia in research and the clinic: The basic symptoms concept. *Schizophr Bull.* 2009;35(1):5-8.

33. Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(2):158-64.

34. Klosterkötter J, Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RK, Linszen D, Birchwood M, Juckel G, Morrison A, Vázquez-Barquero JL, Hambrecht M, VON Reventlow H. The European Prediction of Psychosis Study (EPOS): integrating early recognition and intervention in Europe. *World Psychiatry.* 2005;4(3):161-7.

35. Simon AE, Dvorsky DN, Boesch J, Roth B, Isler E, Schueler P, Petralli C, Umbricht D. Defining subjects at risk for psychosis: a comparison of two approaches. *Schizophr Res.* 2006;81(1):83-90.

36. Phillips LJ, McGorry PD, Yung AR, McGlashan TH, Cornblatt B, Klosterkötter J. Prepsychotic phase of schizophrenia and related disorders: recent progress and future opportunities. *Br J Psychiatry Suppl.* 2005;48:s33-44.

37. Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt B, McGlashan TH, Perkins DO, Seidman LJ, Tsuang M, Walker EF, Woods SW, Heinssen R; North American Prodrome Longitudinal Study. North American Prodrome Longitudinal Study: a collaborative multisite approach to prodromal schizophrenia research. *Schizophr Bull.* 2007;33(3):665-72.

38. Thompson A, Nelson B, A.R. Y. Predictive validity of clinical variables in the at risk for psychosis population: International comparison with results from the North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophr Res.* 2011;126(1-3):51-7.

39. Mason O, Startup M, Halpin S, Schall U, Conrad A, Carr V. Risk factors for transition to first episode psychosis among individuals with 'at-risk mental states'. *Schizophr Res.* 2004;71(2-3):227-37.

40. Haroun N, Dunn L, Haroun A, Cadenhead KS. Risk and protection in prodromal schizophrenia: ethical implications for clinical practice and future research. *Schizophr Bull.* 2006;32(1):166-78.

41. 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;(11-12):964-71.

42. Johnstone EC, Ebmeier KP, Miller P, Owens DG, Lawrie SM. Predicting schizophrenia: Findings from the Edinburgh High-Risk Study. *Br J Psychiatry.* 2005;186(1):18-25.

43. Yung AR, Stanford C, Cosgrave E, Killackey E, Phillips L, Nelson B, McGorry PD. Testing the Ultra High Risk (Prodrome) criteria for the prediction of psychosis in a clinical sample of young people. *Schizophr Res.* 2006;84(1):57-66.

44. Nelson B, Yuen K, Yung AR. Ultra high risk (UHR) for psychosis criteria: are there different levels of risk for transition to psychosis? *Schizophr Res.* 2011;125(1):62-8.

45. Eastvold AD, Heaton RK, Cadenhead KS. Neurocognitive deficits in the (putative) prodrome and first episode of psychosis. *Schizophr Res.* 2007;93(1-3):266-77.

46. Pukrop R, Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Bechdolf A, Brockhaus-Dumke A, Klosterkötter J. Neurocognitive indicators for a conversion to psychosis: comparison of patients in a potentially initial prodromal state who did or did not convert to a psychosis. *Schizophr Res.* 2007;92(1-3):116-25.

47. 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; North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS) Group. Neuropsychology of the prodrome to psychosis in the NAPLS consortium: relationship to family history and conversion to psychosis. *Arch Gen Psychiatry.* 2010 Jun;67(6):578-88.

48. Woodberry KA, Seidman LJ, Giuliano AJ, Verdi MB, Cook WL, McFarlane WR. Neuropsychological profiles in individuals at clinical high risk for psychosis: relationship to psychosis and intelligence. *Schizophr Res.* 2010;123(2-3):188-98.

49. Keefe RS, Perkins DO, Gu H, Zipursky RB, Christensen BK, Lieberman JA. A longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis. *Schizophr Res.* 2006;88(1-3):26-35.

50. Brewer WJ, Francey SM, Wood SJ, Jackson HJ, Pantelis C, Phillips LJ, Yung AR, Anderson VA, McGorry PD. Memory impairments identified in people at ultra-high risk for psychosis who later develop first-episode psychosis. *Am J Psychiatry.* 2005;162(1):71-8.

51. Kim HS, Shin NY, Jang JH, Kim E, Shim G, Park HY, Hong KS, Kwon JS. Social cognition and neurocognition as predictors of conversion to psychosis in individuals at ultra-high risk. *Schizophr Res.* 2011;130(1-3):170-5.

52. Lencz T, Smith CW, McLaughlin DB, Auther AM, Nakayama E, Hovey L, Cornblatt BA.

Generalized and specific neurocognitive deficits in prodromal schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2006;59(9):863-71.

53. Becker HE, Nieman DH, Dingemans PM, van de Fliert JR, De Haan L, Linszen DH. Verbal fluency as a possible predictor for psychosis. *Eur Psychiatry.* 2010;25(2):105-10.

54. Riecher-Rössler A, Pflueger MO, Aston J, Borgwardt SJ, Brewer WJ, Gschwandtner U, Stieglitz RD. Efficacy of using cognitive status in predicting psychosis: a 7-year follow-up. *Biol Psychiatry.* 2009;66(11):1023-30.

55. 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):281-8.

56. Borgwardt SJ, McGuire PK, Aston J, Gschwandtner U, Pflueger MO, Stieglitz RD, Radue EW, Riecher-Rössler A. Reductions in frontal, temporal and parietal volume associated with the onset of psychosis. *Schizophr Res.* 2008;106(2-3):108-14.

57. Job DE, Whalley H, Johnstone EC, Lawrie SM. Grey matter changes over time in high risk subjects developing schizophrenia. *Neuroimage.* 2005;25(4):1023-30.

58. Sun D, Phillips L, Velakoulis D, Yung A, McGorry PD, Wood SJ, van Erp TG, Thompson PM, Toga AW, Cannon TD, Pantelis C. Progressive brain structural changes mapped as psychosis develops in 'at risk' individuals. *Schizophr Res.* 2009;108(1-3):85-92.

59. Takahashi T, Malhi GS, Wood SJ, Walterfang M, Yucel M, Lorenzetti V, Soulsby B, Suzuki M, Velakoulis D, Pantelis C. Increased pituitary volume in patients with established bipolar affective disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33(7):1245-9.

60. Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, Phillips LJ, Soulsby B, McGorry PD, Tanino R, Zhou SY, Suzuki M, Velakoulis D, Pantelis C. Insular cortex gray matter changes in individuals at ultra-high-risk of developing psychosis. *Schizophr Res.* 2009;111(1-3):94-102.

61. Walterfang M, McGuire PK, Yung AR, Phillips LJ, Velakoulis D, Wood SJ, Suckling J, Bullmore ET, Brewer W, Soulsby B, Desmond P, McGorry PD, Pantelis C. White matter volume changes in people who develop psychosis. *Br J Psychiatry.* 2008;193(3):210-5.

62. 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):921-8.

63. 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):790-9.

64. 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: Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2004;185(4):291-7.

65. Bechdolf 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):71-8.

66. Amminger GP, Schafer 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 Gen Psychiatry.* 2010;67(2):146-54.

67. Phillips LJ, Nelson B, Yuen HP, Francey SM, Simmons M, Stanford C, Ross M, Kelly D, Baker K, Conus P, Amminger P, Trumpler F, Yun Y, Lim M, McNab C, Yung AR, McGorry PD. Randomized controlled trial of interventions for young people at ultra-high risk of psychosis: study design and baseline characteristics.



*Aust N Z J Psychiatry.* 2009;43(9):818-29.

68. 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.
69. Ruhrmann S, Bechdolf A, Kuhn K-U, Wagner M, Schultze-Lutter F, Janssen B, Maurer K, Häfner H, Gaebel W, Möller HJ, Maier W, Klosterkötter J; LIPS study group. Acute effects of treatment for prodromal symptoms for people putatively in a late initial prodromal state of psychosis. *Br J Psychiatry.* 2007;191(51):s88-95.
70. Fusar-Poli P, Valmaggia L, McGuire P. Can antidepressants prevent psychosis? *Lancet.* 2007;370(9601):1746-8.
71. 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):546-57.
72. Preti A, Cella M. Randomized-controlled trials in people at ultra high risk of psychosis: a review of treatment effectiveness. *Schizophr Res.* 2010;123(1):30-6.
73. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. Clinical staging of psychiatric disorders: A heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry.* 2006;40(8):616-622.
74. McGorry PD, Nelson B, Goldstone S, Yung AR. Clinical staging: A gateway to better health and social outcomes for psychotic and mood disorders. *Can J Psychiatry.* 2010;55(8):486-97.
75. McGorry PD, Nelson B, Amminger GP, Bechdolf A, Francey SM, Berger G, et al. Intervention in individuals at ultra-high risk for psychosis: a review and future directions. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(9):1206-12.
76. Yung AR, Yuen HP, Berger G, Francey S, Hung TC, Nelson B, et al. Declining transition rate in ultra high risk (prodromal) services: dilution or reduction of risk? *Schizophr Bull.* 2007;33(3):673-81.
77. Yung AR, Nelson B, Stanford C, Simmons MB, Cosgrave EM, Killackey E, et al. Validation of prodromal criteria to detect individuals at ultra high risk of psychosis: 2 year follow-up. *Schizophr Res.* 2008;105(1-3):10-7.
78. McGorry PD. Issues for DSM-V: clinical staging: a heuristic pathway to valid nosology and safer, more effective treatment in psychiatry. *Am J Psychiatry.* 2007;164(6):859-60.
79. McGorry PD. Risk syndromes, clinical staging and DSM V: new diagnostic infrastructure for early intervention in psychiatry. *Schizophr Res.* 2010;120(1-3):49-53.
80. Poulton R, Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, Murray RM, Harrington H. Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: A 15-year longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(11):1053-8.
81. Eaton WW, Romanoski A, Anthony JC, Nestadt G. Screening for psychosis in the general population with a self-report interview. *J Ner Ment Dis.* 1991;179(11):689-93.
82. Force D-T. Proposed draft revisions to DSM disorders and criteria: Attenuated psychotic symptoms syndrome. American Psychiatric Association; 2010 [cited 2010 Sept 13]. Available from: <http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/proposedrevision.aspx?rid=412>.
83. Carpenter WT. Anticipating DSM-V: should psychosis risk become a diagnostic class? *Schizophr Bull.* 2009;35(5):841-3.
84. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999;56(3):303-8.
85. Corcoran CM, First MB, Cornblatt B. The psychosis risk syndrome and its proposed inclusion in the DSM-V: a risk-benefit analysis. *Schizophr Res.* 2010;120(1-3):16-22.
86. Woods SW, Walsh BC, Saksa JR, McGlashan TH. The case for including Attenuated Psychotic Symptoms Syndrome in DSM-5 as a Psychosis Risk Syndrome. *Schizophr Res.* 2010;123(2-3):199-207.
87. Yung AR, Nelson B, Thompson AD, Wood SJ. Should a Risk Syndrome for Psychosis be included in the DSMV? *Schizophr Res.* 2010;120(1-3):7-15.
88. Drake RJ, Lewis SW. Valuing prodromal psychosis: What do we get and what is the price? *Schizophr Res.* 2010;120(1-3):38-41.
89. Kaymaz N, van Os J. DSM-5 and the 'Psychosis Risk Syndrome': Babylonian confusion. *Psychosis: Psychological, Social and Integrative Approaches - ISPS Journal.* 2010;2(2):100-3.
90. Yang LH, Wonpat-Borja AJ, Opler MG, Corcoran CM. Potential stigma associated with inclusion of the psychosis risk syndrome in the DSM-V: an empirical question. *Schizophr Res.* 2010;120(1-3):42-8.
91. Morrison AP, Byrne R, Bentall RP. DSM-5 and the 'Psychosis Risk Syndrome': Whose best interests would it serve? *Psychosis: Psychological, Social and Integrative Approaches - ISPS Journal.* 2010;2(2):96 - 9.
92. Ross CA. DSM-5 and the 'Psychosis Risk Syndrome': Eight reasons to reject it. *Psychosis: Psychological, Social and Integrative Approaches - ISPS Journal.* 2010;2(2):107-10.
93. Jacobs E, Kline E, Schiffman J. Practitioner perceptions of attenuated psychosis syndrome. *Schizophr Res.* 2011;131(1-3):24-30
94. Early Psychosis Guidelines Writing Group. *Australian clinical guidelines for early psychosis.* 2nd ed. Melbourne: Orygen Youth Health; 2010.
95. International Early Psychosis Association Writing Group. International clinical practice guidelines for early psychosis. *Br J Psychiatry.* 2005;187(Suppl 48):s120-s4.