

Previsão de conversão para psicose: revisão e perspectivas futuras

Prediction of conversion to psychosis: review and future directions

Dylan G. Gee, Tyrone D. Cannon

Departments of Psychology and Psychiatry & Biobehavioral Sciences - University of California, Los Angeles

Resumo

O presente artigo revisa os achados recentes sobre os preditores de conversão para psicose entre jovens considerados de ultra alto risco (UAR) com base na presença de sintomas de intensidade sub-psicótica e risco genético para psicose e declínio recente no funcionamento mental. Apesar das taxas de transição serem diferentes entre os estudos, os estudos de mais peso encontraram taxas de conversão para psicose entre 30% e 40% em pacientes acompanhados por dois a três anos. Entre os estudos, gravidade de sintomas positivos sub-clínicos, pior relacionamento social e risco genético para esquizofrenia parecem ser preditores consistentes de conversão para psicose, com algoritmos combinando esses indicadores alcançando poder preditivo positivo $\geq 80\%$. Ainda assim, uma fração substancial de casos em UAR não converte para psicose. Trabalhos recentes indicam que casos em UAR que apresentam níveis mais baixos de sintomas negativos e níveis mais altos de bom relacionamento social apresentam maior probabilidade de recuperação dos sintomas e de não mais preencher os critérios para estado mental de risco. Em geral, parece que 1/3 dos casos de UAR convertem para psicose, cerca de 1/3 não convertem, mas se mantêm sintomáticos e com comprometimento funcional, e cerca de 1/3 apresentam recuperação sintomática e funcional. Esforços contínuos para detectar risco precoce para psicose são críticos para a intervenção precoce e para fornecer uma promessa cada vez maior de retardar ou até prevenir o início da psicose.

Descritores: Psicoses; Sintomas; Esquizofrenia; Conversão gênica; Algoritmos

Abstract

This article reviews recent findings on predictors of conversion to psychosis among youth deemed at ultra high risk (UHR) based on the presence of subpsychotic-intensity symptoms or genetic risk for psychosis and a recent decline in functioning. Although transition rates differ between studies, the most well powered studies have observed rates of conversion to full psychosis in the 30-40% range over 2-3 years of follow-up. Across studies, severity of subthreshold positive symptoms, poorer social functioning, and genetic risk for schizophrenia appear to be consistent predictors of conversion to psychosis, with algorithms combining these indicators achieving positive predictive power $\geq 80\%$. Nevertheless, a substantial fraction of UHR cases do not convert to psychosis. Recent work indicates that UHR cases who present with lower levels of negative symptoms and higher levels of social functioning are more likely to recover symptomatically and no longer meet criteria for an at-risk mental state. In general, it appears that about 1/3 of UHR cases convert to psychosis, about 1/3 do not convert but remain symptomatic and functionally impaired, and about 1/3 recover symptomatically and functionally. Continued efforts to detect early risk for psychosis are critical for informing early intervention and provide increasing promise of delaying or even preventing the onset of psychosis.

Descriptors: Psychosis; Symptoms; Schizophrenia; Gene conversion; Algorithms

Correspondência

Tyrone D. Cannon
UCLA - Psychology
1285 Franz Hall Los Angeles California 90095
United States
Tel: (+001) 310-206-8765
Fax: (+001) 310-794-9740
E-mail: cannon@psych.ucla.edu

Introdução

Nas últimas duas décadas houve um interesse crescente na detecção precoce dos indivíduos em risco de psicose, com o objetivo de melhorar a compreensão dos mecanismos subjacentes para a progressão do risco e início da doença, possibilitando a intervenção precoce. De acordo com essa abordagem, a prevenção indicada para indivíduos que apresentam sintomas subclínicos representa uma estratégia promissora para retardar ou prevenir a psicose e assim impedir seus efeitos debilitantes. O desenvolvimento de critérios sistemáticos empiricamente validados para identificar indivíduos com elevado risco de psicose é essencial para esse esforço. Através de exames e avaliações contínuas, pesquisas levaram à abordagem de ultra alto risco (UAR), que identifica indivíduos em situação de risco iminente para psicose permitindo uma previsão melhor dos resultados e uma base empírica para definir estratégias de intervenção precoce. Entretanto, uma grande variabilidade entre os estudos e a heterogeneidade entre indivíduos em UAR limitaram os esforços até aqui. Além disso, a maioria dos indivíduos identificados como de UAR não se tornaram psicóticos dentro dos períodos de estudo, sugerindo que o critério de UAR necessita melhorar constantemente. Esses achados também levaram ao questionamento sobre os resultados relativos a indivíduos que não se tornaram psicóticos e se esses indivíduos necessitam de monitoramento ou intervenção precoce. Revisamos, aqui, achados relacionados à previsão de psicose em amostras de UAR e descrevemos os achados recentes sobre indivíduos que não se tornam psicóticos.

Descrição do critério de ultra alto risco e resumo das taxas de conversão

A abordagem de UAR tem como objetivo identificar indivíduos em risco iminente de apresentar psicose focando em três categorias primárias de risco¹. Primeiro, os sintomas positivos atenuados (SPA) enfatizam o início ou a piora de sintomas positivos subclínicos nos últimos 12 meses. Esses sintomas são categorizados em pensamentos incomuns, suspeitas/paranóia, alterações de percepção, grandiosidade e comunicação desorganizada. A gravidade de cada sintoma é avaliada com base em sua frequência, duração, impacto no relacionamento e extensão da perda de discernimento. Sintomas psicóticos breves e intermitentes (SPBI) constituem uma segunda categoria de critérios para UAR, que se refere ao aparecimento de sintomas psicóticos transitórios nos últimos três meses. Isto é, indivíduos que apresentam sintomas positivos dos critérios de SPBI em nível de intensidade característico de psicose mas que não cumprem os critérios de um diagnóstico de transtorno psicótico do eixo I do DSM-IV. Risco genético e deterioração (RGD) formam uma terceira categoria da síndrome de UAR, identificada pelo risco genético para psicose e declínio funcional recente. O critério RGD está relacionado com o fato de apresentar um parente de primeiro grau com transtorno psicótico ou apresentar diagnóstico de personalidade esquizotípica, além de um declínio no relacionamento social nos últimos 12 meses, aferido pela Escala de Avaliação Global do Funcionamento (GAF²)

[N.T.: As siglas originais dos nomes dos instrumentos de avaliação em inglês foram mantidos para facilitar seu reconhecimento]. Duas medidas primárias, a Avaliação Abrangente de Estados Mentais de Risco (CAARMS³) e a Entrevista Estruturada para Síndromes Prodrômicas (SIPS⁴) foram validadas para avaliar os critérios de UAR, com pequenas diferenças em definições.

Outra abordagem para a detecção precoce de risco de psicose é a medida de sintomas básicos, avaliados através de escalas como a Escala de Bonn para a Avaliação de Sintomas Básicos (BSABS⁵) ou o Instrumento de Previsão de Esquizofrenia – Versão Adulto (SPI-A⁶). Os sintomas básicos são definidos como perturbações subjetivas sutis que se apresentam em vários domínios do funcionamento, como cognição, iniciativa, percepção e nível de energia^{7,8}. Estes sintomas não são englobados pelas avaliações de sintomas positivos. Existe a hipótese de que os sintomas básicos possam representar uma indicação precoce de estágios prodrômicos⁸.

Estudos que aplicaram critérios para estados de risco observaram taxas variáveis de transição para psicose, variando de 9% a 76% de acordo com diversos fatores. A tabela 1 mostra um resumo das taxas de transição observadas entre os estudos mais completos até o presente. As pesquisas existentes sobre a transição para psicose variam em diversos aspectos, incluindo metodologia, critérios de avaliação de risco, características da amostra, e frequência e duração do seguimento. Por exemplo, o tamanho das amostras variou de 13 a 291 e os períodos de seguimento duraram entre 1 e 9 anos (como já revisado por Olsen & Rosenbaum⁹). Alguns estudos observaram uma taxa de transição decrescente com o passar dos anos^{8,10,11}; entretanto, as razões para um possível declínio ainda não estão claras. Pode ser que, em alguns lugares, maior apoio da comunidade e esforços educacionais levem à detecção de indivíduos em estágios iniciais de risco. Além disso, a intervenção inicial ou manejo de casos realizados em vários centros de pesquisas clínicas podem estar facilitando a redução dos sintomas. É importante notar, também, que em coortes relativamente jovens, diversos participantes ainda não atingiram a idade média do aparecimento de psicose^{11,12}.

Diversas questões adicionais aparecem entre os esforços para identificar indivíduos com risco aumentado para psicose. Na revisão da literatura existente sobre a previsão de psicose, ainda não está claro até que ponto as taxas de transição diferentes são resultado de diferenças nos critérios de seleção entre os estudos. Por exemplo, alguns estudos diferem na consideração de sintomas negativos, exclusão da categoria de risco SPBI e critérios para se considerar o início ou duração de sintomas positivos. Além disso, a heterogeneidade entre indivíduos em risco pode prejudicar os esforços para prever com precisão o início da psicose. Variações na idade de entrada no estudo também levantam questões relacionadas ao seu desenvolvimento. Por exemplo, não se sabe se os sintomas atenuados representam um risco semelhante em adolescentes em comparação com adultos. Foi sugerido que alguns sintomas possam ser transitórios no início da adolescência, ao passo que podem representar marcadores de risco mais estáveis

Table 1. Summary of rates of transition to psychosis

Study	N	Rate	Follow-up
Bruderholz Study (Simon & Umbricht, 2010)	42	17%	12 months
CARE (Haroun et al., 2006)	50	15%	12 months
EDIE (Morrison et al., 2004)	23	22%	12 months
EPOS (Ruhmann et al., 2010)	245	19%	18 months
NAPLS (Cannon et al., 2008)	291	35%	29 months
PACE (Yung et al., 2004)	104	35%	12 months
PRIME (Miller et al., 2002)	13	54%	12 months
RAP (Cornblatt et al., 2003)	34	27%	6 months

quando observados em adultos⁹. Apesar dos desafios associados à variabilidade substancial entre os dados até o presente, os estudos existentes convergem em destacar a utilidade dos critérios de UAR para detectar indivíduos com risco significativamente aumentado de desenvolver um transtorno psicótico em relação à população geral. Por exemplo, nos maiores estudos sobre UAR até o momento, o risco relativo encontrado chega a ser de 405² a 1630⁸.

Melhorando a previsão: modelos multivariados de previsão

A detecção precoce e a identificação precisa dos indivíduos com risco aumentado representam um passo crítico para a intervenção precoce e o potencial retardo ou até mesmo prevenção da psicose. Como provado pelas taxas de transição relatadas, os critérios atuais para estados mentais de risco têm forte validade preditiva; entretanto, altas taxas de não-conversão, representando potenciais casos de “falso positivo”, destacam a necessidade de melhores algoritmos de previsão. Uma previsão melhor permite mais precisão na identificação e pode informar de maneira mais adequada sobre o momento certo e a necessidade de intervenções. Além disso, a melhor precisão diagnóstica serve para reduzir o estigma e a exposição a potenciais eventos adversos entre indivíduos que não fazem a transição para psicose. Assim, as pesquisas têm se direcionado para esforços que melhorem os modelos de previsão existentes, particularmente usando algoritmos multivariados para otimizar a previsão. Esses estudos modelaram uma curva de sobrevida associada à transição para psicose, permitindo uma

melhor compreensão das mudanças na taxa de transição ao longo do tempo e de períodos de risco relativamente mais alto.

Como parte do estudo de Avaliação Pessoal e de Crise (PACE), Yung e colegas examinaram o poder preditivo de variáveis clínicas avaliadas na linha de base e sua combinação para melhorar a previsão, indo além dos critérios de UAR¹. Por um período de seguimento de 12 meses, 20 dos 49 indivíduos desenvolveram psicose, apresentando uma taxa de transição de 40,8%. A longa duração de sintomas prodrômicos, funcionamento prejudicado na entrada do estudo, sintomas psicóticos de baixo grau, depressão e desorganização foram identificados como preditores de transição altamente significativos. Seguindo a identificação de preditores significativos em análises univariadas, Yung et al. examinaram o risco de conversão com dois ou mais, três ou mais, quatro ou mais e cinco ou mais dos potenciais preditores¹. Apresentar quatro ou mais dos preditores potenciais produziu a previsão mais forte, levando a uma estratégia de identificação de risco “quatro ou mais”. Quando cada participante foi classificado como positivo ou negativo de acordo com essa estratégia, os resultados demonstraram que a maioria dos participantes com quatro ou mais preditores na linha de base fizeram a transição para psicose dentro de seis meses. Esse algoritmo de predição foi associado com um valor preditivo positivo de 80% e uma taxa de risco de aproximadamente 30. Também apresentou boa especificidade (91%), sensibilidade (86%), e valor preditivo negativo (94%). Além disso, Yung e colegas examinaram a curva de sobrevida, revelando que o maior risco de transição para psicose ocorreu

dentro de 4,5 meses do diagnóstico¹. Especificamente, 70% de todas as transições ocorreram em até 4,5 meses nessa amostra. Assim, esses achados melhoraram a previsão para além dos critérios de UAR isolados e elucidaram mudanças na taxa de transição com o tempo.

No maior estudo sobre UAR até agora, o Estudo Prodrômico Longitudinal Norte Americano (NAPLS), algoritmos multivariados foram derivados empiricamente para melhorar a predição. A curva de sobrevida associada à transição para psicose foi examinada em 291 indivíduos que preenchiam os critérios de UAR². Os participantes atendiam os critérios SPA, SPBI ou RGD ao entrarem no estudo e foram reavaliados com o SIPS a cada seis meses durante 2,5 anos. Os participantes foram recrutados em oito centros de pesquisas clínicas, com grandes amostras para melhorar a confiabilidade estatística. O exame da curva de sobrevida revelou uma tendência de desaceleração, de tal forma que cada vez menos indivíduos faziam a transição para psicose com o passar do tempo. As taxas de transição foram de 13%, 9%, 5% e 2,7% para períodos dos primeiros 6 meses, 7-12 meses, cada período de 6 meses entre 3-24 meses e 25-30 meses, respectivamente. As taxas acumuladas de prevalência de transição foram de 12,7%, 21,7%, 26,8%, 32,6% e 35,3% aos 6, 12, 18, 24 e 30 meses de acompanhamento, respectivamente. Assim, os critérios de UAR sozinhos foram associados a um poder preditivo positivo de 35% com um período de seguimento de 2,5 anos. Vale dizer que nenhum participante do grupo controle (n=134) fez a transição durante esse período. Consistente com a função de sobrevida observada no estudo PACE, esses resultados sugerem que os critérios de UAR são sensíveis para indivíduos em situação de risco iminente de início de psicose. Além disso, eles fornecem informações críticas para saber o momento certo das intervenções.

Em relação à predição multivariada de psicose, os resultados do NPALS demonstraram aumentos substanciais no poder preditivo positivo utilizando combinações empiricamente derivadas de variáveis preditoras. Mais de 70 variáveis preditoras medidas na avaliação basal foram examinadas em diversos domínios e testadas para eliminar a redundância, resultando em cinco preditores que se relacionavam de modo único e significativo com a transição para psicose. Esses preditores significativos foram: risco genético para psicose com deterioração funcional recente, níveis mais altos de pensamentos incomuns, níveis maiores de desconfiança/paranóia, prejuízo social mais grave e histórico de abuso de drogas. No nível univariado, cada um dos preditores significativos tinha poder preditivo positivo superior (43-52%) aos critérios de UAR sozinhos e a maioria apresentava boa sensibilidade. A combinação desses fatores de risco em algoritmos multivariados levou a aumentos adicionais no poder preditivo positivo. Entre modelos preditores de dois fatores, a combinação de GRD e pensamento incomum, ou GRD e funcionamento social deficiente apresentou o poder preditivo positivo mais alto (69%, 61%, respectivamente), apesar de a sensibilidade estar reduzida (38%, 55%, respectivamente). Alguns modelos de 3 fatores forneceram um aumento adicional no poder preditivo positivo, mas há uma perda da sensibilidade.

Especificamente, a combinação de RGD, pensamento incomum e/ou desconfiança/paranóia ou prejuízo social foi associada a poderes preditivos positivos de 74% e 81%, respectivamente, com sensibilidade apenas um pouco menor (34% e 30%, respectivamente). Modelos de quatro e cinco fatores não foram associados com maiores aumentos no poder preditivo positivo.

Vale a pena mencionar que o tratamento com antipsicóticos durante o período de seguimento esteve relacionado a psicose na análise univariada; entretanto, a associação não foi mais significativa na análise multivariada. Além disso, o controle do uso de antipsicóticos não afetou significativamente os resultados dos algoritmos de previsão univariados ou multivariados. Esses achados são provavelmente devidos à tendência para prescrever antipsicóticos a indivíduos com gravidade maior de sintomas. Neste estudo, os algoritmos de previsão multivariados forneceram poder preditivo positivo melhorado, mas às custas da sensibilidade, o que pode ter resultado da taxa basal mais baixa de fatores de risco concomitantes. Permitir combinações não co-ocorrentes de fatores de risco aumentou a sensibilidade, mas reduziu o poder preditivo positivo, destacando as compensações que fazem parte desses algoritmos de previsão. No geral, o NAPLS demonstrou um impressionante poder preditivo positivo utilizando derivação empírica de algoritmos multivariados e concluiu que a sensibilidade deve aumentar no futuro com a incorporação de medidas cerebrais e neurocognitivas.

Com base em pesquisas anteriores para melhorar a previsão de psicose, o Estudo Europeu de Previsão de Psicose (EPOS) buscou desenvolver os critérios de alto risco a serem aplicados na avaliação de risco individual⁸. O EPOS consistiu em um estudo prospectivo naturalista multicêntrico com uma amostra de 245 participantes e avaliações de seguimento feitas aos 9 e 18 meses. Um ponto forte desse estudo foi o exame simultâneo de UAR e de critérios de sintomas básicos, de modo que os participantes preenchessem os critérios de UAR e/ou critérios baseados em sintomas básicos, como definido por transtornos cognitivos aferidos através da BSABS. As taxas de transição instantâneas foram de 7%, 11%, 14% e 19% após 6, 9, 12 e 18 meses, respectivamente. As taxas não foram significativamente diferentes para participantes com UAR ou transtornos cognitivos isoladamente, comparados aos voluntários com UAR e transtornos cognitivos combinados. Entretanto, a co-ocorrência de sintomas de UAR e transtornos cognitivos produziu uma sensibilidade maior. Para calcular o índice de prognóstico (IP) para cada participante, Ruhrmann e colegas primeiro derivaram empiricamente seis variáveis que eram altamente preditivas de transição para psicose⁸. As seis variáveis preditivas foram score positivo na subescala SIPS > 16, score SIPS de pensamentos bizarros > 2, score SIPS de transtorno do sono > 2, transtorno de personalidade esquizotípica de acordo com a SIPS, score na GAF (mais alto no ano anterior) e anos de estudo (incluindo universidade). O modelo Cox de regressão final foi então aplicado a cada participante, com os desvios-padrão médios, positivos e negativos utilizados para estratificar a amostra em quatro classificações de risco.

Ruhrmann e colegas propuseram um procedimento de dois passos, onde os indivíduos que buscam atendimento são primeiro examinados de acordo com critérios de UAR e transtornos cognitivos e então classificados utilizando-se o modelo de previsão IP⁸. Uma vantagem desse modelo é uma sensibilidade maior para indivíduos que podem se beneficiar de intervenções precoces, já que continua considerando como em risco um participante que preencheu os critérios de inclusão, independentemente de seu escore IP. Além disso, um modelo de estadiamento de risco permite o uso de intervenções que sejam direcionadas e ajustadas com base na classificação IP. Por exemplo, pode ser que psicoterapia e monitoramento sejam apropriados para classes de risco mais baixas, enquanto um tratamento com antipsicóticos de baixa dose pode ser utilizado para uma classe de risco mais alto.

Diversos preditores de conversão para psicose foram replicados nos estudos PACE, NAPLS, e EPOS^{1,2,8}. Como esperado, observou-se que níveis maiores de sintomas positivos subclínicos (ou SPA) eram preditores consistentes de psicose. Mais precisamente, sintomas psicóticos gerais de baixo grau foram preditores nos estudos PACE e EPOS e sintomas mais específicos foram identificados no NAPLS (pensamento incomum, desconfiança/paranóia) e no EPOS (pensamento bizarro). Funcionamento inadequado, especialmente redução do funcionamento padrão, também foi associado à transição nos três estudos. O funcionamento social pode ser particularmente preditivo de transição. Por exemplo, este fator contribuiu para os escores gerais na GAF nos estudos PACE e EPOS e foi um preditor de transição específico no NAPLS. Finalmente, apesar de os achados específicos variarem, alguma forma de risco genético (algumas vezes combinado com deterioração funcional) foi preditora de transição entre esses estudos. Por exemplo, a combinação de RGD com SPA foi associada com poder preditivo aumentado e sensibilidade no estudo PACE¹³. RGD também foram preditores de transição no NAPLS, com efeito maior do que histórico familiar ou transtorno de personalidade esquizotípico. No EPOS, transtornos de personalidade esquizotípicos foram preditores de transição, mas histórico familiar (mesmo combinado com deterioração funcional) não. Com base nesses achados, a gravidade de sintomas positivos subclínicos, funcionamento piorado e risco genético parecem ser preditores consistentes de conversão para psicose. Tomados em conjunto, esses preditores sugerem que a transição para psicose é marcada por vulnerabilidade hereditária relacionada a mudanças no pensamento e no funcionamento.

Resultados sobre não-conversão

Apesar dos avanços na previsão da transição para psicose, os estudos observaram consistentemente que a maioria dos indivíduos classificados de acordo com os critérios de UAR não desenvolvem psicose. Dado o estigma potencial, a exposição a eventos adversos e os recursos limitados para intervenção precoce, é essencial entender se esses indivíduos de fator representam casos “falso positivos” e se eles se beneficiariam de monitoramento ou intervenção precoce. Recentemente, as pesquisas tem dado mais

foco na caracterização dos indivíduos e no exame da trajetória de seus sintomas e funcionamento.

Bruderholz, Simon e Umbricht apresentaram resultados após um ano de seguimento de participantes que inicialmente preenchiam os critérios de UAR¹¹. Na amostra de 52 participantes, 13,5% fizeram a transição para psicose, 26,5% mantiveram características de UAR e 59,2% tiveram total remissão após um ano. Assim, a probabilidade de remissão foi mais de quatro vezes maior do que a probabilidade de transição. Esses não-casos (i.e., não-convertidos) não diferiram dos casos (i.e., convertidos, participantes com características mantidas de UAR) com relação às variáveis sociodemográficas ou clínicas na avaliação basal. Além disso, o estado do tratamento e medicamentos não foram relacionados com os resultados após um ano. De modo semelhante, Ziermans e colegas observaram que 49,1% dos indivíduos em UAR para psicose (n=57) apresentaram remissão do estado de UAR depois de um seguimento de dois anos, enquanto 15,6% tinham feito a transição para psicose e 35,3% ainda preenchiam os critérios de UAR¹². Não foram observadas diferenças nas variáveis clínicas ou sociodemográficas na avaliação basal entre os grupos com resultados diferentes. Esses resultados destacam a heterogeneidade entre as amostras em risco e a necessidade de se refinar continuamente os critérios de UAR; entretanto, pesquisas futuras com períodos de seguimento mais longos são cruciais para se entender o que ocorre com o passar do tempo entre os indivíduos que não fazem a transição para psicose.

Para caracterizar melhor indivíduos que não convertem, Addington e colegas (no prelo) examinaram resultados clínicos e funcionais entre não-convertidos no NAPLS que possuíam dados de seguimento por pelo menos 1-2 anos (n=111) e compararam esses dados com uma amostra combinada de controles não-psiquiátricos (n=111)¹⁴. Os resultados demonstraram que os participantes em UAR que não fizeram a transição para psicose dentro do período do estudo apresentaram melhoras no sintomas e no funcionamento com o tempo. Especificamente, tanto os sintomas negativos quanto os positivos desses participantes melhoraram entre a avaliação inicial e o intervalo de um ano. O papel e o funcionamento social melhoraram entre o início do estudo e um ano de seguimento, e o funcionamento global melhorou entre a avaliação inicial e um e dois anos de seguimento. Não obstante, apesar desses avanços, o papel e o funcionamento social permaneceram piores entre não-convertidos do que nos controles. Ademais, apenas 42,9% dos não-convertidos tinham pelo menos um sintoma positivo atenuado no seguimento de um ano (40,8% em dois anos de seguimento). Como os critérios SPA exigem o início ou piora dos sintomas nos últimos 12 meses, apenas 5,4% dos não-convertidos preencheram o critério de SPA novamente após um ou dois anos, embora todos estes pacientes preenchessem o critério no início do estudo. As comparações entre participantes com SPA mantidos e em remissão não mostraram diferenças entre idade, gênero ou funcionamento na avaliação inicial. Finalmente, apesar de um grande número de não-convertidos terem o diagnóstico de transtorno de humor ou

ansiedade no seguimento, o número de diagnósticos diminuiu com o tempo. Apesar da melhora em um subgrupo de não-convertidos, os achados desse estudo sugerem que os critérios de UAR estão associados a uma deficiência duradoura. Além disso, eles demonstram que os critérios iniciais de SPA não se relacionam com a persistência de sintomas graves em todos os casos. Assim, pesquisas futuras podem melhorar a previsão ao irem além dos preditores clínicos de psicose e considerarem melhor como abordar a questão dos não-convertidos (por exemplo, aqueles com melhora nos sintomas mas deficiência funcional persistente).

Recentemente, Schlosser e colegas (no prelo) examinaram fatores que prediziam recuperação e trajetória dos sintomas e funcionamento entre não-convertidos em uma amostra de UAR do Centro para a Avaliação e Prevenção de Estados Prodrômicos da Universidade da Califórnia em Los Angeles¹⁵. Em um estudo longitudinal de dois anos, 32% da amostra fez a transição para psicose. Análises de sobrevivência de risco concorrentes foram utilizadas para estimar taxas de 30% de conversão, 36% de remissão sintomática e 30% de recuperação funcional por dois anos. De maneira interessante, de 57 participantes que não fizeram transição para psicose, 17 experimentaram tanto remissão sintomática quanto recuperação funcional, 15 apresentaram remissão dos sintomas sem recuperação funcional e 15 tiveram recuperação funcional sem remissão sintomática. Utilizando modelos de risco proporcionais para causas específicas, Schlosser et al. (no prelo) testaram se sintomas que variavam com o tempo e funcionamento afetavam a conversão, a remissão dos sintomas e a recuperação funcional¹⁵. Sintomas negativos foram fortes preditores de conversão, com um incremento de 10% no risco para cada aumento de 1 ponto nos escores de sintomas negativos. Melhor funcionamento social foi associado com risco reduzido de conversão. Além disso, maior gravidade de sintomas foi associada a taxas de remissão mais baixas e melhor funcionamento foi relacionado a taxas de remissão mais altas. Especificamente, sintomas negativos, sintomas disfóricos de humor/ansiedade e funcionamento e papel social foram preditores significativos de taxas de remissão. Entretanto, em um modelo combinado, apenas sintomas de humor/ansiedade permaneceram significativos, sugerindo redundância entre as variáveis. Finalmente, sintomas negativos foram também associados com recuperação funcional. Além de examinarem modelos de variação ao longo do tempo, Schlosser et al. (no prelo) investigaram se as medidas iniciais de sintomas e funcionamento prediziam os resultados¹⁵. Sintomas negativos iniciais predisseram significativamente a conversão quando o evento concorrente era remissão sintomática e não recuperação funcional. Sintomas negativos iniciais também foram associados com recuperação funcional subsequente. Finalmente, funcionamento social inicial previu significativamente a conversão quando a remissão sintomática era o evento concorrente. Esses achados destacam a importância do poder preditivo dos sintomas negativos e revela preditores de resultados mais favoráveis.

Para examinar o curso da mudança, projeções demonstraram como os sintomas positivos e negativos, sintomas de humor/

ansiedade e funcionamento e papel social mudaram com o tempo dependendo do resultado. Os resultados demonstraram que essas trajetórias se agregam por grupos de resultados, de forma que indivíduos que tiveram remissão com níveis de funcionamento mais altos tivessem níveis semelhantes aos dos controles saudáveis, enquanto a trajetória de indivíduos que nem convertiam nem apresentavam remissão caíram entre os níveis de convertidos e participantes que apresentaram remissão. De modo interessante, as projeções também revelaram que o funcionamento psicossocial foi mais estável temporalmente do que os sintomas para a maioria dos participantes em UAR. No geral, não-convertidos com remissão de sintomas apresentaram curso linear de sintomas e funcionamento, além de terem menores níveis de sintomas na avaliação inicial. Assim, esforços futuros para refinar os critérios de UAR podem se beneficiar da eliminação de casos com SPA de grau baixo ou aqueles com melhora inicial significativa para diminuir a identificação de falsos positivos.

Conclusões e direções futuras

As pesquisas sobre a previsão do início da psicose fornecem evidências importantes sobre a possibilidade de se identificar prospectivamente indivíduos em risco iminente para psicose em comparação com a população geral. Em particular, novos métodos para melhorar a previsão, tais como algoritmos multivariados e modelos de classificação de risco, melhoraram a acurácia e o poder de previsão. O alcance de maior sensibilidade e a validação transversal desses algoritmos em amostras independentes continuam sendo tarefas para pesquisas futuras. Além disso, o refinamento contínuo dos critérios para prever psicose devem se beneficiar da integração de marcadores quantitativos mais objetivos, tais como medidas cerebrais e de desempenho neurocognitivo. Entretanto, apesar das melhoras significativas na previsão do início da psicose, a maioria dos indivíduos identificados como em UAR não convertem para psicose. Estudos recentes sugerem que esses indivíduos apresentam resultados mais favoráveis em termos de sintomas e funcionamento, mas continuam comprometidos em comparação com os controles. Em geral, parece que 1/3 dos casos de UAR convertem para psicose, cerca de 1/3 não convertem, mas continuam sintomáticos e funcionalmente prejudicados, e cerca de 1/3 se recuperam sintomática e funcionalmente. Assim, uma tarefa importante para pesquisas futuras será abordar a questão de casos falso positivos em potencial e melhorar a compreensão de suas necessidades (tempo apropriado de monitoramento ou melhor direcionamento de recursos limitados, por exemplo). Esforços contínuos para detectar o risco precoce de psicose são críticos para embasar a intervenção precoce e fornecer uma promessa melhor para retardar ou até mesmo prevenir o início da psicose.

Financiamento e conflito de interesses

Membro do grupo de autores	Local de trabalho	Verba de pesquisa ¹	Outro apoio à pesquisa ou educação médica continuada	Honorários de palestrante	Participação acionária	Consultor/ Conselho consultivo	Outro ³
Dylan G. Gee		Bolsa de Pesquisa da National Science Foundation					
Tyrone D. Cannon		Bolsa do National Institute of Mental Health MH081902					Doações à Fundação UCLA de Garen e Shari Staglin e da International Mental Health Research Organization (IMHRO)

* Modesto

** Significativa

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

Referências

- Yung AR, Phillips LJ, Pan Yuen H, 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.
- 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 clinical high risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(1):28-37.
- Yung A, Phillips L, McGorry P, Ward J, Donovan K, Thompson K. *Comprehensive assessment of at risk mental states (CAARMS)*. Melbourne: PACE Clinic, University of Melbourne, Department of Psychiatry; 2002
- 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.
- Gross G, Huber G, Klosterkötter J. *Bonn scale for the assessment of basic symptoms – BSABS*. Berlin: Springer; 1987.
- Schultze-Lutter F, Wieneke A, Picked H. The schizophrenia prediction instrument – adult version (SPI-A). *Schizophr Res.* 2004;70:76–77.
- Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(1):158–64.
- 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. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(3):241-51.
- Olsen KA, Rosenbaum B. Prospective investigations of the prodromal state of schizophrenia: assessment instruments. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;113(4):247-72.
- Yung AR, Nelson B, Stanford C, Simmons MB, Cosgrave EM, Killackey E, Phillips LJ, Bechdolf A, Buckby J, McGorry PD. Validation of "prodromal" criteria to detect individuals at ultra high risk of psychosis: 2 year follow-up. *Schizophr Res.* 2008;105(1-3):10-17.
- Simon AE, Umbricht D. High remission rates from an initial ultra-high risk state for psychosis. *Schizophr Res.* 2010; 116(2-3):168-72.
- Ziermans TB, Schothorst PF, Sprong M, van Engeland H. Transition and remission in adolescents at ultra-high risk for psychosis. *Schizophr Res.* 2011;126(1-3):58-64.
- 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.
- Addington J, Cornblatt BA, Cadenhead KS, Cannon TD, McGlashan TH, Perkins DO, Seidman LJ, Tsuang MT, Walker EF, Woods SW, Heinssen R. At clinical high risk for psychosis: Outcome for nonconverters. *Am J Psychiatry.* 2011;168(8):800-5.
- Schlosser DA, Jacobson S, Chen Q, Sugar CA, Niendam TA, Li G, Bearden CE, Cannon TD. Recovery from an at-risk state: Clinical and functional outcomes of putatively prodromal youth who do not develop psychosis. *Schizophr Bull.* In press 2011.
- Haroun N, Dunn L, Harouna A, Cadenhead KS. Risk and protection in prodromal schizophrenia: ethical implications for clinical practice and future research. *Schizophr Bull.* 2006;32(1):166-78.
- 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: 291-97.
- 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 Structure Interview for Prodromal Syndromes: Preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *Am J Psychiatry.* 2002;159(5):863-65.
- Cornblatt BA, Lencz T, Smith CW, Correll CU, Auther AM, Nakayama E. The schizophrenia prodrome revisited: a neurodevelopmental perspective. *Schizophr Bull.* 2003;29(4):633-51.