

## Revisão da Literatura

# Detecção precoce: é possível prevenir a esquizofrenia?

Early detection: is it possible to prevent schizophrenia?

MÁRIO RODRIGUES LOUZÃ

*Doutor em medicina pela Universidade de Würzburg, Alemanha. Médico-assistente e coordenador do Projeto Esquizofrenia (Projesq) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP).*

---

### Resumo

**Contexto:** A detecção e a intervenção precoces na esquizofrenia são uma área nova de pesquisa em grande expansão. **Objetivo:** Revisar a literatura atual sobre a detecção e intervenção precoces em esquizofrenia. **Método:** A literatura foi pesquisada por meio do PubMed, manuais e referências bibliográficas utilizando termos como: “alto risco”, “intervenção precoce”, “detecção precoce”, “esquizofrenia”, “psicose precoce”. **Resultados:** Utilizando os paradigmas de prevenção seletiva e de prevenção indicada de outras áreas da Medicina, a detecção e a intervenção precoces na esquizofrenia procuram estudar as manifestações iniciais da esquizofrenia, antes que o quadro psicótico tenha se manifestado claramente. **Conclusão:** A detecção e a intervenção precoces de pessoas com risco de desenvolver psicose visam reduzir o tempo de psicose não-tratada, melhorar a evolução e o prognóstico da esquizofrenia e talvez evitar que a pessoa chegue a desenvolver a doença.

*Louzã, M.R. / Rev. Psiq. Clín. 34, supl 2; 169-173, 2007*

**Palavras-chave:** Esquizofrenia, detecção precoce, intervenção precoce, tratamento.

---

### Abstract

**Background:** The early detection and intervention in schizophrenia are new areas of research in great expansion. **Objective:** To review the literature about early detection and intervention in schizophrenia. **Method:** Literature was studied by means of PubMed, manuals and bibliographic references and used the search terms: “high risk”, “early intervention”, “early detection”, “schizophrenia”, “early psychosis”. **Results:** Using paradigms of selective and indicated prevention of other fields of Medicine, it studies the initial manifestations of schizophrenia, even before clear psychotic symptoms are manifest. **Conclusion:** Early detection and intervention of individuals at risk to develop psychosis aim to reduce the duration of untreated psychosis, to improve the course and outcome of the disease, and maybe prevent the manifestation of schizophrenia in predisposed individuals.

*Louzã, M.R. / Rev. Psiq. Clín. 34, supl 2; 169-173, 2007*

**Key-words:** Schizophrenia, early detection, early intervention, treatment.

### Introdução

Freqüentemente, ao se promover a anamnese de um portador de esquizofrenia, tem-se o relato de que a pessoa começou a apresentar mudanças no comportamento habitual, meses ou anos antes do início dos sintomas psicóticos do quadro agudo. Essas alterações

são inicialmente confundidas com comportamentos que fariam parte da adolescência ou então atribuídas a fatores emocionais ou sociais do adulto jovem. Por vezes, os sintomas são atribuídos a outros transtornos, como ansiedade e depressão, e as pessoas chegam, eventualmente, a ser tratadas com ansiolíticos ou antidepressivos.

A observação de que a esquizofrenia quase sempre tem um início insidioso remonta a Kraepelin e Bleuler. Klaus Conrad, na década de 1940, descreve o tremor ou período tremático, no início do quadro esquizofrênico, caracterizado por alterações da sensopercepção, pensamentos idiossincráticos, um vago sentimento de estranheza (“humor delirante”), mas que não chegariam a configurar ainda um quadro psicótico, cuja manifestação plena ocorrerá posteriormente (Louzã Neto e Elkis, 2007).

Somente nos últimos 15 anos, entretanto, a fase inicial da esquizofrenia e de outros quadros psicóticos passou a ser estudada sistematicamente, buscando-se encontrar fatores de risco, sinais e sintomas precoces de psicose. A estratégia de detecção e intervenção prévias nas psicoses segue o modelo de outras áreas da medicina em busca da prevenção seletiva (antes do início da doença na população de risco) e da prevenção indicada (logo nas primeiras manifestações de suspeita de doença, antes de preencher critérios para diagnóstico).

Trata-se de uma mudança de paradigma da própria psiquiatria, a qual tem se concentrado, de modo geral, muito mais em processos de tratamento e reabilitação do que em prevenção (McGorry, 1998; Clarke e O’Callaghan, 2003).

### O período pré-mórbido

A identificação de pessoas com risco de desenvolvimento de psicoses, antes de qualquer manifestação de doença, é ainda um desafio. Muito embora vários fatores de risco para esquizofrenia sejam bem conhecidos e pesquisados, eles não são ainda considerados relevantes na prática clínica (Tabela 1). Como a esquizofrenia é uma doença de baixa prevalência e esses preditores têm um tamanho de efeito modesto, torna-se inviável, até o momento, utilizá-los como marcadores de risco para esquizofrenia.

**Tabela 1.** Fatores de risco e preditores para esquizofrenia.

Genética	Aumento do risco em parentes de portadores de esquizofrenia (alcançando a 50% em gêmeos univitelinos) Gens candidatas (associados com a regulação da dopamina: neuroregulina, disbindina, Catecol-orto-metil-transferase [COMT])
Período pré e perinatal	Complicações de gestação (infecção materna, hemorragias, diabetes materno, estresse materno, desnutrição, incompatibilidade de fator Rh, idade gestacional < 37 semanas) e parto (hipoxia, traumatismos, baixo peso ao nascer, cesárea de emergência) Estresse materno Gravidez não-desejada Estação do ano no nascimento
Desenvolvimento infantil	Retardo no desenvolvimento neuropsicomotor, abuso físico e sexual, traumatismo cranioencefálico Baixo rendimento escolar, déficits cognitivos, QI baixo
Adolescência	Uso de drogas, dificuldade na socialização, dificuldade no desempenho do papel sexual, isolamento social
Outros fatores biológicos	Anomalias físicas menores Anomalias neuroanatômicas cerebrais
Outros fatores ambientais	Urbanicidade, migração, condição socioeconômica, adversidade social, eventos vitais, etnicidade

Adaptado de Dean e Murray, 2005; Maki et al., 2005; Howes et al., 2004.

### Duração da psicose não-tratada

A esquizofrenia inicia-se usualmente com sintomas não específicos ou sintomas negativos. O período que vai desde o aparecimento desses primeiros sintomas de doença até o diagnóstico é conhecido como “duração de doença não-tratada”. Após algum tempo, surgem os primeiros sintomas positivos e denomina-se “duração de psicose não-tratada” (*Duration of Untreated Psychosis – DUP*) ao período que vai do início dos sintomas psicóticos até o diagnóstico e tratamento. Estudos mostram que esses períodos são longos na esquizofrenia, usualmente chegando a meses ou a anos (Tabela 2).

**Tabela 2.** Tempo de duração de doença não-tratada e psicose não-tratada.

Autor, ano	N	Duração de doença não-tratada (semanas)	Duração de psicose não-tratada (semanas)
Haas, 1992	71		156,0
Loebel, 1992	70	150,8	51,9
Beiser, 1993	141		112,8
Häfner, 1999	232	249,6	67,6
Norman, 2001	113	156	58
Barnes, 2000	53	104	26
Craig, 2000	219		14 (mediana)
Ho, 2000	74	130,5	60,8
Ho, 2003	156		74,3

No entanto, é possível reduzir significativamente a duração de psicose não-tratada. Larsen *et al.* (2001) desenvolveram uma extensa campanha educacional em uma área de captação na Noruega. Na oportunidade,

foram feitos anúncios sobre doenças mentais, especialmente psicose, esclarecendo os sintomas iniciais e procurando reduzir o preconceito em relação à saúde mental. Foram divulgados telefones e outros meios de acesso para esclarecimento e atendimento, se necessário. A comparação do tempo de duração de psicose não-tratada, antes e após essa campanha educacional, mostrou que houve uma redução significativa, especialmente na população do sexo masculino (Tabela 3).

**Tabela 3.** Duração de psicose não-tratada (média  $\pm$  desvio-padrão em semanas) antes (detecção usual) e após (detecção precoce) campanha educativa.

	Detecção usual (n = 43) (semanas)	Detecção precoce (n = 66) (semanas)	P
Mulheres	39,1 $\pm$ 64,7 (4,0*)	18,5 $\pm$ 41,6 (4,0*)	0,33
Homens	154,3 $\pm$ 199,7 (78,0*)	30,0 $\pm$ 72,6 (8,0*)	0,0001

\*Mediana. Adaptado de Larsen et al., 2001.

Comparando-se pacientes pertencentes a uma área geográfica com detecção precoce a pacientes de áreas geográficas com detecção usual, observou-se que os primeiros apresentavam sintomatologia mais leve no quadro agudo e após três meses de seguimento (Melle et al., 2004).

Em estudo metanalítico, Perkins et al. (2005) examinaram o impacto da duração de psicose não-tratada no desfecho clínico dos pacientes. A duração de psicose não-tratada correlacionou-se com a gravidade dos sintomas negativos, mas não com sintomas positivos ou disfunção cognitiva. A menor duração de psicose não-tratada foi associada a uma melhor resposta aos antipsicóticos.

Não está claro se a duração de psicose não-tratada é causa ou consequência da gravidade do quadro clínico e funcional dos pacientes no primeiro episódio psicótico (McGlashan, 1999). No entanto, sabe-se que, neste período, ocorrem alterações neurodegenerativas detectadas em estudos com ressonância magnética, possivelmente relacionadas a alterações da plasticidade sináptica (McGlashan, 2006). Seria um momento crucial para intervenção, uma vez que se poderia impedir ou minimizar as perdas neuronais que ocorrem nesse período inicial da doença e que depois se tornariam irreversíveis (Killackey e Yung, 2007).

## Os estados mentais de risco

Os “estados mentais de risco” (*ultra high risk mental states*) são sintomas ou comportamentos que indicam a possibilidade de aparecimento futuro da doença. Procura-se utilizar essa terminologia no lugar da expressão “pródromo” de doença, pois essa última é sinônimo de certeza de início de esquizofrenia, enquanto os estados

mentais de risco dizem respeito a uma possibilidade de doença futura (Phillips et al., 2000; White et al., 2006).

Para a identificação de indivíduos com risco para desenvolvimento de esquizofrenia, foram definidos critérios operacionais que incluem três possibilidades: sintomas psicóticos intermitentes breves limitados; sintomas psicóticos positivos atenuados e risco genético associado à deterioração recente (Tabela 4).

**Tabela 4.** Estados mentais de risco para desenvolvimento de esquizofrenia ou outras psicoses.

### A. Sintomas psicóticos breves intermitentes limitados

1. BPRS com pelo menos um escore
  1.  $\geq 3$  em alucinações
  2.  $\geq 4$  em conteúdo não-usual do pensamento
  3.  $\geq 4$  em desconfiança
  4.  $\geq 4$  em desorganização conceitual
2. Sintomas mantidos com convicção ( $\geq 3$ ) conforme definido na escala CASH (delírios)
3. Duração menor que 1 semana
4. Sintomas desaparecem espontaneamente
5. Sintomas ocorreram no último ano

### B. Sintomas psicóticos atenuados

1. Idéias de referência, pensamento mágico, distúrbios de percepção, ideação paranóide, pensamento e discurso bizarros
2. No BPRS pelo menos um escore de:
  1. 1-2 em alucinações
  2. 2-3 em conteúdo não usual do pensamento
  3. 2-3 em desconfiança
  4. 2-3 em desorganização conceitual
3. Convicção de delírios na CASH com escore 2
4. Frequência: várias vezes em uma semana
5. Duração: > 1 semana no último ano

### C. Risco genético e deterioração genética

1. Parente de 1º grau com história de psicose ou transtorno esquizotípico
2. Indivíduo com transtorno esquizotípico
3. Queda de 30 pontos na escala GAF por pelo menos 1 mês (> 1 mês e < 5 anos)

BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; CASH = Comprehensive Assessment of Symptoms and History; GAF = Global Assessment of Functioning. Adaptado de Phillips, 2000.

A avaliação desses estados mentais de risco é feita lançando mão de entrevistas padronizadas e escalas de avaliação. Utilizando-se esta metodologia e acompanhando os pacientes por um período de meses, ou um ano, em torno de 40% deles desenvolvem um quadro psicótico de acordo com os critérios da CID-10 ou do DSM-IV (Tabela 5).

## Intervenções precoces

Uma vez que um indivíduo com características de um estado mental de risco tem uma chance significativa de evolução para um primeiro episódio psicótico, surge

**Tabela 5.** Taxa de transição para psicose em amostras de estados mentais de risco.

Autor, ano	Amostra	Duração do seguimento (meses)	Taxa de transição (%)
Miller, 2002	29	6	46,0
		12	54,0
Morrison, 2002	23	6-12	22,0
Lam, 2006	62	6	29,0
Lencz, 2003	34	6	26,5
Mason, 2004	74	12	50,0
Riecher-Rössler, 2007	50	12	24,0
Yung, 2003	49	12	40,8
Yung, 2004	104	12	34,6

a necessidade de saber se uma intervenção precoce, farmacológica ou psicológica reduz tal chance (Thomas e Woods, 2006).

McGorry *et al.* (2002) publicaram o primeiro estudo randomizado de uma intervenção específica (grupo-experimental: risperidona, dose média 1,3 mg/dia associada à terapia cognitiva comportamental) em comparação a uma intervenção inespecífica (grupo-controle: psicoterapia de apoio e orientação psicoeducacional) por um período de seis meses.

Os indivíduos foram acompanhados durante um total de 12 meses. O grupo que recebeu a abordagem específica teve uma taxa de progressão para psicose significativamente menor que o grupo-controle (10% *versus* 36%) ao fim do período de 6 meses. Ao término de 12 meses, a diferença entre grupo experimental e grupo-controle deixou de ser estatisticamente significativa (19% *versus* 36%).

McGlashan (2006) fez um estudo randomizado de 12 meses, comparando olanzapina *versus* placebo em indivíduos que preenchiam os critérios para estado mental de risco. Na conclusão do estudo, 16,1% dos pacientes tratados com olanzapina desenvolveram psicose em comparação com 37,9% do grupo placebo ( $p = 0,08$ ). Um ano de acompanhamento após o término do estudo, não houve diferença entre a taxa de transição para psicose entre os grupos. Os indivíduos que fizeram uso de olanzapina tiveram um ganho de peso significativamente maior que o grupo placebo.

Morrison *et al.* (2004) fizeram um estudo randomizado comparando terapia cognitiva com abordagens de apoio usuais (“treatment as usual”) em indivíduos com alto risco para o desenvolvimento de psicose. O tratamento teve a duração de 6 meses e as pessoas foram acompanhadas por mais 6 meses. Os indivíduos submetidos à terapia comportamental tiveram um índice menor de transição para psicose (6%) em comparação com o grupo-controle (22%). Num acompanhamento de 3 anos (Morrison *et al.*, 2007), a taxa de transição para psicose para o grupo experimental e o grupo-controle foi

de 49% e 43%, respectivamente, não havendo diferença entre os grupos.

Esses estudos mostram que abordagens específicas, medicamentosas e/ou com terapia cognitiva diminuem o risco de transição para psicose durante o período em que estão sendo aplicadas. No entanto, essa vantagem desaparece no acompanhamento em longo prazo, após o término dessas abordagens. Esses resultados parecem indicar que ocorre pelo menos um retardo do início da psicose.

### Perspectivas futuras

No presente, a detecção e a intervenção precoces encontram-se ainda no campo da pesquisa. Há necessidade de um maior acúmulo de evidências para que venha, num futuro próximo, fazer parte da prática clínica cotidiana (Lee *et al.*, 2005; Häfner e Maurer, 2006).

Os dados disponíveis a respeito de preditores da doença não têm uma sensibilidade e uma especificidade suficientemente elevadas que permitam estabelecer uma medida preventiva antes de qualquer indício de doença (prevenção seletiva) (Klosterkötter *et al.*, 2001).

A redução da duração da psicose não-tratada parece ter um impacto significativo no prognóstico da esquizofrenia. Medidas educacionais na comunidade em geral e entre os profissionais que lidam mais corriqueiramente com adolescentes e adultos jovens podem contribuir para que haja um alerta de que “algo não vai bem” e a conseqüente indicação de uma avaliação e acompanhamento especializados.

Entre os indivíduos que apresentam um “estado mental de risco”, apenas cerca de 40% deles desenvolverão uma psicose. Assim, há o risco, por um lado, de se tratar alguém que não terá uma doença e, por outro, deixar-se-á de tratar alguém que futuramente manifestará a doença. Há aqui um dilema ético ainda sem uma solução satisfatória.

Sabe-se que os tratamentos medicamentosos, embora eficazes, têm seus efeitos colaterais. Por sua vez, as abordagens psicológicas talvez contribuam para reduzir o risco de transição para psicose. Existe ainda o risco de estigmatização de uma pessoa que não tem ainda uma doença definida e pode vir a não tê-la. Por outro lado, o período inicial da doença é uma “janela de oportunidade” para o tratamento e, sendo assim, aumentaria as chances de recuperação do indivíduo (prevenção indicada).

Até o momento, as pesquisas mostram que medidas terapêuticas nessa fase inicial parecem reduzir o risco de desenvolvimento da esquizofrenia ou melhorar o prognóstico da doença, na medida em que haveria uma redução do risco de deterioração clínica e biológica no período inicial desta.

No futuro, espera-se que a descoberta de marcadores biológicos e preditores mais específicos, bem como a melhor delimitação dos estados mentais de risco, possibilitem a detecção e a intervenção precoces na esquizofrenia e, quem sabe, a prevenção dessa doença.

## Referências

- Clarke, M.; O'Callaghan E. - Is earlier better? At the beginning of schizophrenia: timing and opportunities for early intervention. *Psychiatr Clin North Am* 26(1): 65-83, 2003.
- Dean, K.; Murray, R.M. Environmental risk factors for psychosis. *Dialogues Clin Neurosci* 7(1): 69-80, 2005.
- Häfner, H.; Maurer, K. Early detection of schizophrenia: current evidence and future perspectives. *World Psychiatry* 5(3): 130-138, 2006.
- Howes, O.D.; McDonald, C.; Cannon, M.; Arseneault, L.; Boydell, J.; Murray RM. Pathways to schizophrenia: the impact of environmental factors. *Int J Neuropsychopharmacol* 7 Suppl 1: S7-S13, 2004.
- Killackey, E.; Yung, A.R. Effectiveness of early intervention in psychosis. *Curr Opin Psychiatry* 20(2): 121-125, 2007.
- Klosterkötter, J.; Schultze-Lutter, F. Gibt es eine Primärprävention schizophrener Psychosen? *Fortschr Neurol Psychiatr* 69 Suppl 2:S104-12, 2001.
- Larsen, T.K.; McGlashan, T.H.; Johannessen, J.O.; Friis, S.; Guldborg, C.; Haahr, U. et al. - Shortened duration of untreated first episode of psychosis: changes in patient characteristics at treatment. *Am J Psychiatry* 158(11):1917-1919, 2001.
- Lee, C.; McGlashan, T.H.; Woods, S.W. - Prevention of schizophrenia: can it be achieved? *CNS Drugs* 19(3): 193-206, 2005.
- Louzã Neto, M.R.; Elkis, H. - *Psiquiatria Básica*, 2ª. Edição. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- Maki, P.; Veijola, J.; Jones, P.B.; Murray, G.K.; Koponen, H.; Tienari P. et al. - Predictors of schizophrenia – a review. *Br Med Bull* 73-74:1-15, 2005.
- McGlashan, T.H.; Zipursky, R.B.; Perkins, D.; Addington, J.; Miller, T.; Woods S.W. et al. - Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry* 163(5): 790-799, 2006.
- McGlashan, T.H. - Duration of untreated psychosis in first-episode schizophrenia: marker or determinant of course? *Biol Psychiatry* 46(7): 899-907, 1999.
- McGlashan, T.H. - Is active psychosis neurotoxic? *Schizophr Bull* 32(4): 609-13, 2006.
- McGorry, P.D.; Yung, A.R.; Phillips, L.J.; Yuen, H.P.; Francey, S.; Cosgrave, E.M.; et al. - 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* 59(10): 921-928, 2002.
- McGorry, P.D. - A stitch in time... the scope for preventive strategies in early psychosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 248(1): 22-31, 1998.
- Melle, I.; Larsen, T.K.; Haahr, U.; Friis, S.; Johannessen, J.O.; Opjordsmoen, S. et al. - Reducing the duration of untreated first-episode psychosis: effects on clinical presentation. *Arch Gen Psychiatry* 61(2):143-150, 2004.
- Morrison, A.P.; French, P.; Walford, L.; Lewis, S.W.; Kilcommons, A.; Green, J. et al. - Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 185: 291-297, 2004.
- Morrison, A.P.; French, P.; Parker, S.; Roberts, M.; Stevens, H.; Bentall, R.P. et al. - Three-Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial of Cognitive Therapy for the Prevention of Psychosis in People at Ultrahigh Risk. *Schizophr Bull* 33(3): 682-687, 2007.
- Perkins, D.O.; Gu, H.; Boteva, K.; Lieberman, J.A. - Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 162(10): 1785-1804, 2005.
- Phillips, L.J.; Yung, A.R.; McGorry, P.D. - Identification of young people at risk of psychosis: validation of Personal Assessment and Crisis Evaluation Clinic intake criteria. *Aust N Z J Psychiatry* 34 Suppl:S164-169, 2000.
- Rund, B.R.; Melle, I.; Friis, S.; Larsen, T.K.; Midboe, L.J.; Opjordsmoen, S. et al. - Neurocognitive dysfunction in first-episode psychosis: correlates with symptoms, premorbid adjustment, and duration of untreated psychosis. *Am J Psychiatry* 161(3): 466-472, 2004.
- Thomas, L.E.; Woods, S.W. - The schizophrenia prodrome: a developmentally informed review and update for psychopharmacologic treatment. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 15(1): 109-133, 2006.
- White, T.; Anjum, A.; Schulz, S.C. - The schizophrenia prodrome. *Am J Psychiatry* 163(3): 376-380, 2006.