



## ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

## Psicose Inicial: Evolução Clínica e Psicossocial dos Doentes em Programa Especializado, Comparativamente ao Tratamento Habitual

### Early-Onset Psychosis: Clinical and Psychosocial Outcome Improvements of Patients in a Specialized Programme, Compared to Treatment as Usual

JOSÉ NUNO TROVÃO\*<sup>1</sup>, JOÃO CANHA<sup>1</sup>, LEONOR CARNEIRO<sup>1</sup>, FERNANDA CASTRO<sup>1</sup>, ELISABETE RIBEIRO<sup>2</sup>, SANDRA BORGES<sup>3</sup>, ANA ISABEL MARQUES<sup>4</sup>

1. Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia/Espinho, Portugal

2. Serviço Social do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/ Espinho, Vila Nova de Gaia/Espinho, Portugal

3. Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/ Espinho, Vila Nova de Gaia/Espinho, Portugal

4. Serviço de Psiquiatria do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/ Espinho, Vila Nova de Gaia/Espinho, Portugal

#### Resumo

**Introdução:** A par dos modelos nacionais e internacionais de intervenção na fase inicial das perturbações psicóticas, teve início, em 2010, um Programa de Intervenção Precoce em Psicose (PIPP) na instituição dos autores. Este proporciona um acompanhamento multidisciplinar intensivo, a doentes nos primeiros cinco anos de apresentação de sintomas psicóticos, visando otimizar a abordagem para que alcancem uma melhor recuperação e evolução. Foi objetivo do presente trabalho avaliar o impacto dessa intervenção especializada sobre a evolução dos doentes em fase inicial de uma perturbação psicótica.

**Metodologia:** Foi efetuado um estudo retrospectivo de um conjunto de variáveis clínicas e sociais de uma amostra de doentes admitidos consecutivamente no PIPP, desde 2010, por um diagnóstico de psicose com menos de cinco anos de evolução, e acompanhados durante os cinco anos seguintes no programa. Comparativamente, analisámos o comportamento das mesmas variáveis numa amostra histórica de doentes com psicose inicial tratados de forma genérica (N-PIPP), previamente à criação do programa. A análise estatística fez-se com recurso ao programa informático SPSS 22.

**Resultados:** Comparativamente ao grupo N-PIPP, os doentes do grupo PIPP apresentaram, ao fim de cinco anos, um risco significativamente menor de reinternamento (RR=0,33,  $p=0,043$ ) e de abandono definitivo do tratamento (RR=0,21,  $p=0,011$ ); e uma maior probabilidade de ocupação social ou profissional (RR= 1,83,  $p=0,048$ ). Apresentaram também maior remissão sintomática apesar de não se ter apurado significância estatística nessa associação (RR= 1,33,  $p=0,184$ ).

**Conclusão:** O acompanhamento dos doentes em fase de psicose inicial num programa especializado tem um efeito favorável na sua evolução clínica e social.

#### Abstract

**Introduction:** Following national and international models of specialized interventions for early-onset psychotic disorders, these author's department implemented in 2010 its own Programme for Early Intervention in Psychosis (PIPP). This is an intensive, multidisciplinary approach programme for patients presenting with psychotic symptoms in their first five years, in order to improve care and reach better recovery. The aim of the present research was to address the impact of such specialized intervention on the recovery of patients experiencing early onset psychosis.

**Methods:** We retrospectively studied a set of clinical and psychosocial variables in a group of patients consecutively admitted to the PIPP, from 2010 on, after being diagnosed with psychosis in its first five years, being then followed for five more in the programme. For comparison, we studied the same variables in a historic sample of early-onset psychosis patients that were offered treatment-as-usual in psychiatry outpatient consultation (N-PIPP), before PIPP was created. We performed statistical analyses using SPSS 22 software.

**Recebido/Received:** 2018-12-20

**Aceite/Accepted:** 2019-12-23

**Publicado/Published:** 2020-01-23

\* Autor Correspondente/Corresponding Author: José Nuno Trovão, MD | [nuno1207@gmail.com](mailto:nuno1207@gmail.com) | Morada: R. Conceição Fernandes S/N, 4434-502 Vila Nova de Gaia

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial/© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

**Results:** Compared to the N-PIPP group, patients in the PIPP achieved significantly lower risk for inwards readmission (0.40,  $p=0.043$ ) and definitive treatment drop-out (RR=0.21,  $p=0.011$ ); and they were more likely to get a job or social occupation (RR=1.83,  $p=0.048$ ). They also seemed to attain higher clinical remission, despite not statistically significant (RR=1.33,  $p=0.184$ ).

**Conclusion:** The approach provided by a specialized multidisciplinary programme for patients with early-onset psychosis has a favourable effect on their clinical and social outcome.

**Palavras-chave:** Diagnóstico Precoce; Esquizofrenia/diagnóstico; Esquizofrenia/tratamento; Fatores de Tempo; Intervenção Médica Precoce; Perturbações Psicóticas/diagnóstico; Perturbações Psicóticas/tratamento; Prognóstico

**Keywords:** Early Diagnosis; Early Medical Intervention; Prognosis; Psychotic Disorders/diagnosis; Psychotic Disorders/therapy; Schizophrenia/diagnosis; Schizophrenia/therapy; Time Factors

## Introdução

A esquizofrenia é uma doença mental grave, que afeta todos os domínios psíquicos do indivíduo e o seu funcionamento global. O prejuízo da sua esfera pessoal e familiar é visível em indicadores como taxas de desocupação entre os 77% e os 95%, de dificuldades no asseio pessoal em 25% (ocupando 20 a 40 horas semanais dos cuidadores) e de vida marital reduzida a 17% nestes doentes.<sup>1</sup> Atingindo cerca de 1% da população mundial, tem também um impacto socioeconómico severo,<sup>2</sup> incluindo o elevado consumo de recursos de serviços de saúde.<sup>3</sup>

Perante esta problemática, têm surgido, internacional<sup>4-8</sup> e nacionalmente,<sup>9</sup> estratégias de intervenção precoce especializada, que já demonstraram poder minimizar esse impacto e melhorar o prognóstico das perturbações psicóticas a partir da sua fase inicial.<sup>10</sup> A par desses exemplos, foi criado em 2010, na instituição de afiliação dos autores, um Programa de Intervenção Precoce em Psicose (PIPP). O programa oferece uma abordagem intensiva em diversos domínios aos utentes, referenciados da comunidade ou do meio hospitalar, perante a apresentação de sintomas psicóticos há menos de cinco anos, ou suspeita de estados de alto risco. A par do estudo diagnóstico, é elaborado um plano individual de acompanhamento multidisciplinar, entre psiquiatra (ou pedopsiquiatra), assistente social e enfermeira, mas envolvendo também os objetivos pessoais do doente e o seu sistema familiar. O PIPP conta também com apoio de uma psicóloga e de uma associação, dinamizada pelos membros da equipa na comunidade. O contacto com a equipa é ainda estreitado através dos ciclos de sessões semanais de grupo psicoeducativo multifamiliar e de um telefone sempre disponível.

No presente estudo, pretendeu-se avaliar o impacto da intervenção especializada do PIPP na evolução clínica e social dos doentes.

## Metodologia

Foi identificada retrospectivamente uma amostra epidemiológica naturalística de 22 doentes, consecutivamente integrados no PIPP, desde 2010, no contexto de um primeiro episódio psicótico, acompanhados depois ao longo de cinco anos. O critério de inclusão foi configurar um diagnóstico de esquizofrenia, psicose sem outra especificação, psicose aguda e transitória ou psicose esquizoafetiva, de acordo com a Classificação Internacional de Doenças, nona edição revista (CID-9-CM). Utilizou-se, como controlo, uma amostra histórica de 21 doentes (designada aqui por “N-PIPP”), também consecutivamente admitidos no serviço por um quadro clínico com um diagnóstico, a partir de 2008 (e portanto, antes da existência de PIPP) e tratados da forma dita habitual.

Foram analisados vários parâmetros disponíveis em processo clínico eletrónico, de cariz sociodemográfico e clínico. Além do número de reinternamentos e do abandono definitivo do acompanhamento, foram estudados indicadores de base qualitativa, nomeadamente: o abandono terapêutico temporário, apurado pela existência de duas faltas consecutivas a consultas ou uma falta seguida de internamento por motivo de abandono de medicação; remissão sintomática e ocupação socio-profissional, incluindo frequência de estudos, cursos vocacionais ou centro de atividades ocupacionais regular. Foi executada a análise estatística dos dados com o programa informático SPSS 22 e apoio de um estatista.

## Resultados

Descrevem-se em seguida os resultados da comparação dos dois grupos, PIPP e N-PIPP, ao longo de cinco anos, sumariados nas Tabelas 1 (aspetos sociodemográficos à admissão) e 2 (aspetos clínicos no final do estudo).

Tabela 1. Caracterização sociodemográfica dos doentes à admissão e quanto ao uso de terapêutica injetável de longa duração.

		N-PIPP	PIPP	<i>p</i>	
<b>Sexo</b>	feminino	10 (47,6%)	8 (36,4%)	0,455	
	masculino	11 (52,4%)	14 (63,6%)		
<b>Idade</b>	média	29,3	25,6	<b>0,042</b>	
	desvio-padrão	6,2	5,3		
<b>Ocupação inicial</b>	não	(desempregado)	10 (50,0%)	10 (45,5%)	0,768
		(reformado)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	sim	(estudante)	2 (10%)	5 (22,7%)	
		(empregado)	8 (40%)	7 (31,8%)	
<b>Antipsicótico injetável</b>		9 (42,9%)	2 (9,1%)	<b>0,011</b>	

Tabela 2. Caracterização dos doentes aos 5 anos de seguimento, quanto a variáveis clínicas (abandono, reinternamento, remissão, terapêutica injetável) e ocupação social.

		N-PIPP	PIPP	<i>p</i>	
<b>Abandono</b>	temporário	6 (28,5%)	4 (18,2%)	0,125	
	definitivo	9 (42,9%)	2 (9,1%)	<b>0,011</b>	
<b>Reinternamento</b>		6 (50,0%)	3 (16,7%)*	<b>0,043</b>	
<b>Remissão sintomática</b>		8 (66,7%)	16 (88,9%)*	0,184	
<b>Ocupação final</b>	não	desempregado	4 (36,4%)	3 (16,7%)*	<b>0,048</b>
		reformado	2 (18,2%)	0 (0,0%)*	
	sim	estudante	0 (0,0%)	4 (22,2%)*	
		empregado	5 (45,5%)	11 (61,1%)*	
<b>Antipsicótico injetável</b>		4 (19%)	6 (33,3%)*	0,308	

\* 2 missings, doentes com alta por emigração

O grupo N-PIPP tinha 21 doentes, 48% de sexo feminino e 52% de sexo masculino, com idades entre os 18 e os 38 anos (mediana de 30). Inicialmente 50% estava desempregado, 10% era estudante e 40% empregado. O grupo PIPP, com 22 doentes, tinha 36% do sexo feminino e 64% do masculino, com idades inferiores ( $p=0,042$ ), entre os 19 e os 36 anos (mediana 24). Inicialmente, eram em 45% desempregados, 32% empregados e 23% de estudantes, não se registando assim diferenças globalmente entre os 2 grupos quanto ao estado ocupacional ( $p=0,768$ ) (Tabela 1). No final do período de seguimentos, foi possível fazer as observações a seguir descritas.

*Adesão terapêutica:*

Como descrito nas metodologias, foram apurados os abandonos temporários e definitivos do acompanhamento, podendo assim avaliar-se a adesão terapêutica no período em estudo. No grupo N-PIPP registaram-se 43% de abandonos definitivos e 50% de abandonos temporários dos restantes doentes em cinco anos. No grupo PIPP observaram-se 9%

de abandonos definitivos (além de duas altas do serviço, por motivo de emigração e transferência de seguimento) e 20% de abandonos temporários. Verificou-se, portanto, um menor risco de abandono no PIPP, com significado estatístico apenas para os abandonos definitivos ( $RR=0,21, p=0,11$ ).

*Reinternamentos:*

No grupo N-PIPP, 50,0% dos 12 doentes que permaneceram em seguimento foram reinternados pelo menos uma vez. No grupo PIPP, foram reinternados 16,7% dos 18 doentes que completaram seguimento, revelando-se essa uma redução significativa do risco de reinternamento no grupo PIPP ( $RR=0,33, p=0,430$ ).

*Remissão sintomática:*

No grupo N-PIPP, registaram-se, entre os 12 doentes presentes passados cinco anos, 66,7% de casos compensados psicopatologicamente. No PIPP registaram-se 88,9% de doentes compensados entre os 18 doentes que completaram seguimento. A maior probabilidade de compensação

no PIPP não demonstrou, contudo, significância estatística (RR=1,33,  $p=0,184$ ).

#### *Status ocupacional:*

Entre os doentes do grupo N-PIPP, ao fim de cinco anos, 36,4% encontravam-se desempregados, 18,2% reformados e 45,5% empregados. Por sua vez, no PIPP contaram-se 16,7% desempregados, 61,1% empregados e 22,2% estudantes, sem qualquer doente reformado. Analisados globalmente quanto ao estado de ocupação, esta verificou-se significativamente maior no grupo dos doentes em PIPP (RR= 1,83,  $p=0,048$ ).

#### *Terapêutica injetável de longa-duração:*

À admissão, a frequência prescrição de antipsicóticos injetáveis verificava-se significativamente maior nos doentes do grupo N-PIPP (RR=4,71,  $p=0,011$ ). Contudo, ao fim de cinco anos de seguimento, tornou-se equiparável entre os dois grupos de tratamento ( $p=0,308$ ).

## **Discussão**

Os resultados obtidos apontam para um benefício do tratamento especializado dos doentes com psicose inicial no programa PIPP, através de indicadores clínicos e sociais mais favoráveis que o grupo tratado de forma habitual, em consulta externa de psiquiatria geral (N-PIPP). É notável que, mesmo não havendo diferença entre o tipo de farmacoterapia utilizada entre os grupos de tratamento, no que respeita a formulações injetáveis de antipsicótico, os doentes no grupo PIPP apresentaram menor abandono do acompanhamento. A redução significativa da necessidade de reinternamento corrobora a importância destes programas especializados para a gestão de saúde e qualidade de vida do doente, à semelhança de outros modelos deste tipo. É também relevante a melhoria significativa a nível de funcionamento psicossocial, medida pela aquisição de uma ocupação, alcançada pelos doentes do PIPP (emprego ou frequência de estudos, por oposição à reforma ou desemprego) ao final de cinco anos, mesmo após ajuste para idade, pelo método de regressão logística ( $p=0,085$ ). A diferença etária prende-se plausivelmente com a maior sensibilização dos médicos para o diagnóstico precoce a partir da implementação do programa especializado, de que também é objetivo. Uma explicação para a diminuição de uso de antipsicóticos injetáveis no grupo N-PIPP do início para o final do seguimento é a possibilidade de terem passado a necessitar de tratamento com clozapina, por quadro de esquizofrenia refratária.

Colocando em contexto o nosso estudo, face a outros realizados em Portugal, frisamos os aspetos que se seguem. Foi similar a composição da amostra (no predomínio do sexo masculino, idade inferior a 34 anos e taxas de emprego ligeiramente superiores à de desemprego, à admissão) num outro programa especializado.<sup>9</sup> Contudo, nesse constatou-se uma menor adesão terapêutica (de 44,4%) e um agravamento da situação profissional (66,7% desocupação), passados dois anos de tratamento. Poderá pesar nos seus resultados, portanto, a duração mais curta desse programa.

Como concluem os autores nacionais de uma revisão de literatura, o período crítico para modificar o curso da doença, através da intervenção terapêutica, é o dos primeiros dois a cinco anos que sucedem ao primeiro episódio psicótico.<sup>10</sup> Recentemente, a descrição transversal de um outro programa nacional especializado, incluindo indivíduos com psicose afetiva e não-afetiva, reportou uma casuística de características sociodemográficas semelhantes às supramencionadas (predomínio do sexo masculino, na terceira década de vida, com níveis de ocupação laboral ou académica próxima dos 50%). Os autores verificaram também uma comorbilidade significativa com consumos de canabinóides, de 56,4%.<sup>11</sup>

Face ao panorama internacional, a evolução favorável dos doentes no grupo PIPP corresponde às conclusões da investigação de outros programas especializados para este tipo de doentes.<sup>7,8,12</sup> Aos 18 meses de evolução, o programa londrino *Lambeth Early Onset* registou menor probabilidade de abandono e reinternamento, não abordando no entanto o estado ocupacional dos doentes.<sup>13</sup> O próprio pioneiro deste modelo de intervenção, o Early Psychosis Prevention and Intervention Centre, na Austrália, demonstrou uma redução significativa das descompensação psicótica dos doentes nesse acompanhamento especializado e envolvendo psicoterapia com as famílias, ao final de 12 meses de seguimento (embora com perda de significância estatística aos 30 meses).<sup>14,15</sup> Noutro estudo deste centro, de dimensão na ordem das centenas mas sem grupo comparador, 57% de doentes com esquizofrenia e 68% de doentes com outras psicoses do espectro alcançaram um emprego remunerado, nos últimos 2 anos de seguimento.<sup>7</sup> Ressalvamos ainda algumas limitações metodológicas do nosso estudo. A análise de uma amostra pequena, feita a partir de registos clínicos de onde se extraíram indicadores qualitativos, carecendo de instrumentos quantitativos validados, diminui o seu poder inferencial. Não foi também possível discriminar com maior precisão a duração de psicose não tratada a partir da leitura dos registos clínicos dos doentes da amostra N-PIPP para sujeitar a comparação com a dos doentes do PIPP (em média, de dois anos). Tendo esse fator um reconhecido impacto sobre o prognóstico,<sup>16</sup> seria relevante relacioná-la com os achados deste estudo. Portanto, globalmente, a vantagem em usar uma amostra histórica de doentes como controlo face à intervenção especializada, torna-se limitante na recolha de dados para estudo.

Contudo, este estudo possui a mais-valia do carácter naturalista do recrutamento de doentes; da existência do grupo controlo; e de valorizar indicadores não só clínicos como também de estado socio-ocupacional, que é de reconhecida relevância quando se considera a reabilitação do doente na perspetiva biopsicossocial e comunitária. Mais ainda, os nossos resultados vêm corroborar a importância da sensibilização dos serviços de saúde para a vantagem da implementação de programas especializados de acompanhamento, que tem sido matéria de debate. Com efeito, alguns autores defendem que o custo-efetividade de tais programas é negligenciável,<sup>17</sup> ou que não é sustentável além dos dois primeiros anos,<sup>18</sup> por oposição a outros

que encontraram menor mortalidade global,<sup>19</sup> recurso a urgências,<sup>19</sup> e menores custos em saúde,<sup>20,21</sup> além dos já citados benefícios clínicos. É, por isso, importante que futuramente se conduzam estudos prospetivos com recurso a parâmetros mais objetivos de foro sintomatológico, de funcionamento familiar, laboral e social e de utilização dos serviços de saúde.

### Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

**Confidencialidade dos dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

**Proteção de pessoas e animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

### Ethical Disclosures

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship

**Confidentiality of data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

**Protection of human and animal subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

**Provenance and peer review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

### Referências

1. Hafner H, an der Heiden W. Epidemiology of schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 1997;42:139-51.
2. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 2008;30:67-76.
3. Nordstroem AL, Talbot D, Bernasconi C, Berardo CG, Lalonde J. Burden of illness of people with persistent symptoms of schizophrenia: A multinational cross-sectional study. *Int J Soc Psychiatry*. 2017;63:139-50. doi: 10.1177/0020764016688040.
4. Schultze-Lutter F, Michel C, Schmidt SJ, Schimmelmann BG, Maric NP, Salokangas RK, et al. EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry*. 2015;30:405-16. doi: 10.1016/j.eurpsy.2015.01.010.
5. Fusar-Poli P, Diaz-Caneja CM, Patel R, Valmaggia L, Byrne M, Garety P, et al. Services for people at high risk improve outcomes in patients with first episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;133:76-85. doi: 10.1111/acps.12480.
6. Crumlish N, Whitty P, Clarke M, Browne S, Kamali M, Gervin M, et al. Beyond the critical period: longitudinal study of 8-year outcome in first-episode non-affective psychosis. *Br J Psychiatry*. 2009;194:18-24. doi: 10.1192/bjp.bp.107.048942.
7. Henry LP, Amminger GP, Harris MG, Yuen HP, Harrigan SM, Prosser AL, et al. The EPPIC follow-up study of first-episode psychosis: longer-term clinical and functional outcome 7 years after index admission. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:716-28. doi: 10.4088/JCP.08m04846yel.
8. Power P, McGuire P, Iacoponi E, Garety P, Morris E, Valmaggia L, et al. Lambeth Early Onset (LEO) and Outreach & Support in South London (OASIS) service. *Early Interv Psychiatry*. 2007;1:97-103. doi: 10.1111/j.1751-7893.2007.00010.x.
9. Maia T, Ferreira B, Lopes B, Almeida S, Alexandre J, Ribeiro L. PSIC - Descrição de um Programa de Intervenção Precoce após um Primeiro Episódio Psicótico. *Psilogos*. 2004;1:104-27.
10. Coentre R, Levy P, Figueira ML. Intervenção precoce na psicose: primeiro episódio psicótico e período crítico. *Acta Med Port*. 2011;24:117-26.
11. PROFIP: A Portuguese early intervention programme for first-episode psychosis in Lisbon. Coentre R, Mendes T, Rebelo A, Fonseca A, Levy P. *Early Interv Psychiatry*. 2019;13:1525-9. doi:10.1111/eip.12852.
12. Austin SF, Mors O, Budtz-Jorgensen E, Secher RG, Hjorthøj CR, Bertelsen M, et al. Long-term trajectories of positive and negative symptoms in first episode psychosis: A 10 year follow-up study in the OPUS cohort. *Schizophr Res*. 2015;168:84-91. doi: 10.1016/j.schres.2015.07.021.

13. Craig TK, Garety P, Power P, Rahaman N, Colbert S, Fornells-Ambrojo M, et al. The Lambeth Early Onset (LEO) Team: randomised controlled trial of the effectiveness of specialised care for early psychosis. *BMJ*. 2004;329:1067.
14. Gleeson JF, Cotton SM, Alvarez-Jimenez M, Wade D, Gee D, Crisp K, et al. A randomized controlled trial of relapse prevention therapy for first-episode psychosis patients: outcome at 30-month follow-up. *Schizophr Bull*. 2013;39:436-48. doi: 10.1093/schbul/sbr165.
15. Gleeson JF, Cotton SM, Alvarez-Jimenez M, Wade D, Gee D, Crisp K, et al. A randomized controlled trial of relapse prevention therapy for first-episode psychosis patients. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:477-86.
16. Penttila M, Jaaskelainen E, Hirvonen N, Isohanni M, Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2014;205:88-94.
17. Raven M. EPPIC mirage: cost-effectiveness of early psychosis intervention. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013;47:599-601.
18. Chang WC, Kwong VW, Lau ES, So HC, Wong CS, Chan GH, et al. Sustainability of treatment effect of a 3-year early intervention programme for first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*. 2017;211:37-44. doi: 10.1192/bjp.bp.117.198929.
19. Anderson KK, Norman R, MacDougall A, Edwards J, Palaniyappan L, Lau C, et al. Effectiveness of early psychosis intervention: comparison of service users and nonusers in population-based health administrative data. *Am J Psychiatry*. 2018;175:443-52. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17050480.
20. Behan C, Cullinan J, Kennelly B, Turner N, Owens E, Lau A, et al. Estimating the cost and effect of early intervention on in-patient admission in first episode psychosis. *J Ment Health Policy Econ*. 2015;18:57-61.
21. Cocchi A, Mapelli V, Meneghelli A, Preti A. Cost-effectiveness of treating first-episode psychosis: five-year follow-up results from an Italian early intervention programme. *Early Interv Psychiatry*. 2011;5:203-11. doi: 10.1111/j.1751-7893.2011.00261.x.