

Primeiro Episódio Psicótico (PEP) : Diagnóstico e Diagnóstico Diferencial

*Autoria: Associação Brasileira de Psiquiatria
Sociedade Brasileira de Pediatria*

Elaboração Final: 31 de março de 2012

Participantes: Mochcovitch MD, Baczynski TP, Chagas MHC, Papelbaum M, Silva AG, Hallak JEC, Quevedo J, Chaves C, Lucca G, Baczynski TP, Riegel RE, Halpern R, Lopes AMCS, Nardi AE, Andrada NC

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed) e outras fontes de pesquisa, sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas na forma P.I.C.O. (das iniciais “Paciente”, “Intervenção”, “Controle”, “Outcome”). Foram utilizados como descritores: *Psychotic Disorders, Schizophrenia, Hallucinations, Psychoses, Disease Progression, Schizophrenia and Disorders with Psychotic Features, Mental Disorders, Mentally Ill Persons, specific mental disorder, first episode of psychosis, early diagnosis, acute disease, Emergency Treatment, Emergency Services, Psychiatric; Hospitalization, Hospitals, Teaching; Patient Acceptance of Health Care, Age of Onset, Aged, high risk, Risk factors, Sex Factors, Remission Induction, Recurrence, Recovery of function, Awareness, Defense mechanisms, Social Adjustment, Genetic Predisposition to Disease, Mental Disorders/genetics, Models, Genetic; Comorbidity, Suicide, Attempted; biomarkers, Alcoholism, alcohol-induced psychosis, substance – induced disorders, Brain/ drug effects, diagnosis, diagnosis, differential; Delirium, Confusion, Arousal, Psychomotor Agitation, Epilepsy, Dementia, Depression, Depressive Disorders, Mood disorders, Bipolar Disorder, Schizophrenia, Schizotypal Personality Disorder, Substance-Related Disorders, Cerebral Infarctin/complications; Parkinson Disease, Sensitivity and Specificity, Prognosis, Diagnostic Imaging, Brain/pathology, brain/physiopathology, Image Processing, Computer-Assisted, Magnetic Resonance Imaging, Radionuclide, Cerebral Cortex/physiology, Electroencephalography, Mental Processes/physiology, Neuropsychological Tests, Developmental Disabilities*. Estes descritores foram usados para cruzamentos de acordo com o tema proposto em cada tópico das perguntas P.I.C.O. Após obtenção do texto completo e avaliação crítica dos trabalhos recuperados, foram selecionados os artigos relativos às perguntas que originaram as evidências que fundamentaram a presente diretriz. Para aumentar a sensibilidade da busca, outras referências foram obtidas de forma não sistemática por meio busca manual.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Elaborar recomendações para a correta identificação e condução diagnóstica do primeiro episódio psicótico, de forma fundamentada em evidências científicas consistentes. Descrever aspectos clínicos relativos às formas de apresentação e os possíveis diagnósticos diferenciais a serem considerados no primeiro episódio psicótico.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 25.

INTRODUÇÃO

O primeiro episódio psicótico (PEP) é sempre um desafio para os médicos e um acontecimento, muitas vezes, traumático para pacientes e familiares^{1,2}(D). O diagnóstico levantado nesse momento e os parâmetros estabelecidos a partir dessa primeira impressão têm importante implicação terapêutica e prognóstica para o paciente³(D). Pouco se sabe a respeito da incidência dos primeiros episódios psicóticos, já que esta está geralmente associada às diversas doenças já estabelecidas. Um estudo realizado na cidade de São Paulo encontrou incidência de episódios psicóticos de qualquer natureza de 15,8/100.000 pessoas-ano (IC 95% 14,3-17,6)⁴(B).

No momento da avaliação inicial, uma vasta gama de hipóteses diagnósticas pode ser levantada para justificar o quadro clínico, incluindo doenças psiquiátricas, neurológicas, outras condições médicas gerais ou, ainda, uso de substâncias psicoativas²(D). Assim, é importante ressaltar que o PEP não é sinônimo de abertura de quadro de esquizofrenia e, portanto, deve-se ter muito cuidado quanto à precipitação desse diagnóstico. Isso porque a esquizofrenia é um transtorno crônico e, muitas vezes, incapacitante, significando mal prognóstico na maioria dos casos^{2,5,6}(D).

Episódios psicóticos em pacientes sem história familiar de doença mental, com início súbito de doença, com idade superior a 40 anos ou, ainda, que desenvolveram quadro psicótico em contextos de atendimento em emergências ou unidades de terapia intensiva devem ser considerados, a princípio, como quadros secundários a condições médicas gerais ou neurológicas. Mas, não apenas nesses casos, como também naqueles menos suspeitos de serem não-psiquiátricos, a investigação clínica completa se faz necessária²(D).

São também diversos os transtornos psiquiátricos que podem cursar com um PEP, com sintomatologia e evolução diferenciadas^{2,3} (D), devendo-se ter atenção para os fatores de risco para o desenvolvimento de quadros psiquiátricos mais graves^{2,5}(D). A aplicação sistemática de critérios diagnósticos operacionais e o uso de instrumentos de avaliação padronizados têm, inclusive, se mostrado útil para o aprimoramento do diagnóstico do PEP³(D).

Por vezes, no primeiro momento não é possível chegar à conclusão diagnóstica, porém, todo o esforço deve ser feito no sentido de delinear esse raciocínio para que sejam definidas condutas terapêuticas adequadas. Nestas diretrizes, buscamos orientações e recomendações para que esse processo diagnóstico possa ser feito de forma abrangente e eficaz.

1. QUAL É A DEFINIÇÃO DE PEP E QUAIS SÃO SEUS SINTOMAS MAIS FREQUENTES?

O termo psicose pode ser definido de modo mais restrito, quando há a exigência da presença de delírios e/ou alucinações, devendo haver ausência de crítica (*insight*) quanto ao caráter anormal das alucinações; ou de modo um pouco mais amplo, incluindo, além dos sintomas relacionados acima, presença de marcada desorganização de pensamento, de comportamento e catatonia⁶(D).

Um critério diagnóstico para PEP, frequentemente utilizado nos estudos atuais, requer período de ao menos uma semana, com presença de um ou mais dos sintomas a seguir: delírios, alucinações, desorganização de pensamento, alteração importante de psicomotricidade, comportamento desorganizado ou bizarro associado a prejuízo de funcionamento. O episódio deve ser inédito, e não deve ter havido remissão do quadro desde o início dos sintomas⁷(B).

Além dos sintomas necessários para o diagnóstico, vários outros podem estar presentes, já que uma ampla gama de transtornos psiquiátricos pode apresentar-se com sintomas psicóticos. Dessa maneira, os sintomas descritos anteriormente podem estar acompanhados de uma série de outros, que vão desde os sintomas negativos da esquizofrenia, como apatia, avolição e embotamento afetivo, passando por sintomas maníacos, ansiosos e depressivos⁷(B). Um sintoma importante a ser investigado em PEP é o risco de suicídio. Um estudo encontrou que 27% de pacientes em PEP apresentavam ideação suicida e 23,7% tinham apresentado pelo menos uma tentativa de suicídio durante o episódio. Essa tentativa estava positivamente

correlacionada significativamente com a presença de sintomas depressivos, transtorno mental relacionado ao uso de álcool e outras drogas (apenas para tentativas)⁸(B).

Recomendação

A definição de PEP inclui um período inédito com duração superior a uma semana e presença de sintomas como delírios, alucinações desorganização de pensamento, alteração importante de psicomotricidade, comportamento desorganizado ou bizarro associado a prejuízo de funcionamento⁷(B).

2. O QUE É A FASE PRODRÔMICA NOS CASOS DE PEP E COMO IDENTIFICÁ-LA?

O PEP é geralmente acompanhado de uma fase prodrômica caracterizada por sinais e sintomas que antecedem as manifestações típicas do quadro psicótico agudo completo⁹(A). Essa definição engloba um grupo de comportamentos heterogêneos temporalmente associados ao surgimento posterior de um quadro psicótico completo e inclui o período de tempo decorrido entre os primeiros sintomas até o desenvolvimento de sintomas psicóticos proeminentes. Todavia, o pródromo é um conceito retrospectivo, que só pode ser realmente diagnosticado após o desenvolvimento do quadro psicótico¹⁰(D). Por outro lado, essa fase prodrômica é um alvo potencial de intervenção e, possivelmente, de prevenção, amenização ou atraso do quadro psicótico completo. Entretanto, em face à natureza inespecífica do quadro prodrômico, a identificação dessa fase tem sido desafiadora. Nos últimos 15 anos, foram desenvolvidos vários critérios para a identificação de indivíduos com risco iminente de desenvolvimento de um PEP em um período curto de tempo, o que

corresponderia à fase prodrômica^{9,11}(A).

Esses indivíduos identificados com alto risco de desenvolvimento de psicose têm sido chamados de indivíduos com “risco muito alto” (*ultra-high risk* - UHR), “alto risco clínico” (*clinical high risk*) ou “síndrome do risco para psicose” (*risk syndrome for psychosis*) e essa identificação tem sensibilidade de 80%, especificidade de 84%), fornecendo razão de verossimilhança positiva $RV+ = 5,00$ (IC 95% 3,16-7,92)¹²(B). Esses critérios incluem sintomas psicóticos positivos atenuados, sintomas psicóticos autolimitados de curta duração e história familiar de esquizofrenia. Embora sintomas negativos não estejam entre o rol de critérios selecionados para a identificação de indivíduos com alto risco de desenvolvimento de PEP, observa-se que sintomas negativos atenuados geralmente surgem no início do quadro prodrômico¹³(D).

Os critérios de “risco muito alto” (UHR) são caracterizados pela presença de pelo menos um dos seguintes⁹(A): sintomas psicóticos atenuados (subliminares) nos últimos 12 meses; sintomas psicóticos intermitentes autolimitados e curtos, com resolução espontânea nos últimos 12 meses. Grupo de traços: vulnerabilidade genética presumida para transtorno psicótico (personalidade esquizotípica ou história familiar de transtorno psicótico em um familiar de primeiro grau) mais baixo funcionamento persistente por pelo menos um mês, nos últimos 12 meses.

Destaca-se que instrumentos específicos (entrevistas semi-estruturadas e escalas) foram desenvolvidos para a avaliação desses critérios. Diversos estudos longitudinais avaliaram a validade preditiva desses critérios, com taxas

de conversão para psicose entre 10% e 50%, em um ano de seguimento de indivíduos com “risco muito alto” (UHR)¹²(B). Considerando-se a $RV+ = 5,00$, há possibilidade de certeza diagnóstica em 36% dos casos, diante da taxa de conversão em 10%, e certeza diagnóstica em 83% dos casos, quando a taxa de conversão é de 50% dos casos.

Destacam-se três grandes estudos multicêntricos publicados atualmente. No primeiro, realizado por Yung et al.⁹(A), foi feito seguimento de dois anos com 292 indivíduos que preenchem os critérios UHR, observando-se taxa de transição de 16%. A primeira fase desse estudo foi publicada em 2006, quando a amostra de pacientes havia sido acompanhada por seis meses. Nesse momento, encontrou-se 0,923 (IC 95% 0,62 -1,10) de sensibilidade e 0,616 (IC 95% 0,556-0,673) de especificidade para a capacidade preditora de psicose do status de UHR. O valor preditivo positivo foi de 0,101 (IC 95% 0,056 – 0,173) e o valor preditivo negativo foi de 0,994 (IC 95% 0,963 – 1,0)¹¹(A). Observou-se uma taxa de transição para psicose de 19%, no seguimento por 18 meses de 245 indivíduos que preenchem os critérios UHR ou COGDIS (*Basic symptom-based criterion cognitive disturbances*)¹⁴(A). O seguimento de 291 indivíduos identificados por meio de SIPS (*Structured Interview for Prodromal Syndromes*), por 2 anos e meio, observou taxas de conversão de 35%¹⁵(A).

Recomendação

Uma série de comportamentos heterogêneos inclui a fase prodrômica do PEP⁹(A), porém nem sempre essa fase é de fácil diagnóstico. Os grupos de risco com essas características devem ser identificados pela alta taxa de conversão para psicose, variando de 16%⁹(A) a 35%¹⁵(A).

3. QUAIS SÃO OS DIAGNÓSTICOS PSIQUIÁTRICOS MAIS ASSOCIADOS AO PEP?

Os sintomas que caracterizam PEP podem estar presentes em vários transtornos psiquiátricos e a inclusão ou não de alguns diagnósticos nos estudos epidemiológicos é variável. Muitos estudos são restritivos, incluindo apenas diagnósticos de esquizofrenia e psicoses do espectro da esquizofrenia, que abrangem transtorno esquizofreniforme e transtorno esquizoafetivo ou os transtornos psicóticos não-afetivos. Além dos diagnósticos citados anteriormente, alguns estudos incluem também transtorno psicótico breve, transtorno delirante e transtorno psicótico sem outra especificação (SOE)^{16,17}(B). Autores mais abrangentes adicionam também as psicoses afetivas: transtorno afetivo bipolar I (TAB I) e episódio depressivo com sintomas psicóticos. Casos de episódios psicóticos secundários ao uso de substâncias psicoativas raramente fazem parte das casuísticas e psicose secundária à doença cerebral ou clínica é normalmente critério de exclusão.

Nos estudos que não incluem as psicoses afetivas, esquizofrenia é o diagnóstico mais comum. Um estudo que avaliou 170 pacientes em PEP encontrou que 71 sujeitos apresentavam diagnóstico de esquizofrenia e 99 preenchiam critérios para outros transtornos psicóticos não-afetivos¹⁶(B). Outro estudo, também considerando apenas psicoses do espectro da esquizofrenia, comparou 88 pacientes de Montreal, Canadá, e 61 de Chenay, Índia, encontrando frequência de diagnósticos para as duas cidades, respectivamente, de: esquizofrenia 42,62% e 57,95%, esquizoafetivo 21,31% e 19,32% e outros diagnósticos 36,07% e 22,73%¹⁷(B).

Quando os diagnósticos de transtorno afetivo bipolar e episódio depressivo com sintomas psicóticos são incluídos, a distribuição dos diagnósticos é bastante variada. A avaliação de 500 pacientes em PEP na Itália e nos Estados Unidos, apresenta a seguinte prevalência: transtorno afetivo bipolar 46,2%, episódio depressivo com sintomas psicóticos 16,1%, episódio psicótico soe 13,2%, esquizofrenia 9,6% e outros diagnósticos 15,6%¹⁸(A), enquanto outros estudos encontraram prevalência maior de esquizofrenia e outras psicoses não-afetivas¹⁹⁻²¹(A). Um estudo que considerou os primeiros episódio psicóticos secundários a uso de substâncias psicoativas e a condição médica geral encontrou que essas condições eram responsáveis por, respectivamente, 9% e 8% dos casos²¹(A).

Recomendação

Os diagnósticos psiquiátricos relacionados ao PEP são variados nos diversos estudos, principalmente devido ao método utilizado em cada estudo. De toda forma, atenção especial deve ser dada ao diagnóstico de esquizofrenia em pacientes que apresentaram PEP, quando não se incluem as psicoses afetivas^{16,17}(B), e para transtorno afetivo bipolar, quando avalia-se também as psicoses afetivas¹⁸(A). Abuso e dependência de substância psicoativas devem sempre ser investigados diante do diagnóstico de PEP²¹(A). Importante lembrar que a confirmação diagnóstica de esquizofrenia necessita de acompanhamento do paciente por, no mínimo, seis meses, mantendo-se até então com o diagnóstico de transtorno psicótico breve ou transtorno esquizofreniforme^{1,2,6}(D).

4. QUE MOSTRAM OS ESTUDOS A RESPEITO DA CONFIABILIDADE DO DIAGNÓSTICO DE PEP ENTRE OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE MENTAL?

O diagnóstico do quadro inicial do PEP é desafiador e fundamental para o desfecho clínico e recuperação funcional do indivíduo. Um longo tempo de psicose sem tratamento é uma variável que está independentemente associada a curso mais grave e crônico da doença²²(A). O diagnóstico psiquiátrico é realizado com base nos dois principais sistemas de classificação diagnóstica, a Classificação Internacional das Doenças, 10^a revisão (CID-10) e o Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais, 4^a edição revista (DSM-IV TR).

Ao avaliar a concordância entre os diagnósticos operacionais por meio de sistema OPCRIT (*Operational Criteria Checklist*) e o diagnóstico clínico de primeiro episódio psicótico, observa-se que o sistema computacional OPCRIT engloba uma lista de checagem de 90 itens com sinais e sintomas e gera o diagnóstico de acordo com diversos sistemas classificatórios, incluindo o CID-10 e o DSM-IV. O estudo comparou 150 pacientes em PEP e observou uma concordância moderada a boa entre as três classificações, com valores de Kappa entre 0,46 e 0,67. Devido às diferenças de critérios operacionais, foi observada menor frequência do diagnóstico de esquizofrenia no DSM-IV (n=45) em relação ao CID-10 (n=85) e ao diagnóstico clínico (n=76)²³(B).

Outra pesquisa realizada por meio de SCID-I e com diagnóstico de acordo com o DSM-IV, investigou PEP em uma região pré-definida na cidade de São Paulo ao longo de 30 meses e incluiu pacientes que tiveram seu primeiro contato com serviços de saúde mental devido a um episódio psicótico. Foi observada uma taxa de incidência de psicose de 15,8/100.000 e 40% desses preenchiam

critério para esquizofrenia. Ressalta-se, ainda, que boa parte desses pacientes teve seu primeiro contato com o sistema de saúde por meio de serviços de emergência psiquiátrica⁴(B). Alguns aspectos do serviço de emergência, como a avaliação transversal e a escassez de informações, podem dificultar o diagnóstico correto. Medidas como o uso de instrumentos operacionais (escalas e entrevistas padronizadas) e maior tempo de observação (24 a 72 horas) podem melhorar a acurácia diagnóstica³(D). Para melhorar a confiabilidade desse diagnóstico nas emergências psiquiátricas, é proposto um protocolo padronizado para a avaliação do PEP utilizado na Faculdade de Medicina da USP de Ribeirão Preto³(D).

É importante ressaltar, ainda, que o atraso no diagnóstico e no tratamento de indivíduos em PEP está associado a pior resposta ao tratamento e maior taxa de recaídas. Muitos pacientes em PEP procuram primeiramente um médico generalista e alguns estudos avaliaram o processo diagnóstico feito por médicos generalistas em sistemas de saúde. Avaliando-se as práticas diagnósticas e terapêuticas de médicos generalistas de sete países: Canadá, Austrália, Nova Zelândia, Inglaterra, Noruega, Áustria e República Tcheca, os diferentes centros foram classificados conforme a necessidade de passar por um médico generalista para ser encaminhado a um especialista ou se o indivíduo poderia procurar diretamente um serviço especializado. Nesse estudo, observou-se que médicos generalistas de serviços com sistema de referência para serviços especializados detinham maior conhecimento sobre sinais e sintomas de psicose inicial do que médicos generalistas de sistemas de saúde com acesso direto ao serviço especializado²⁴(B).

Adicionalmente, faz-se mister destacar que a avaliação de um paciente em PEP requer um cuidadoso diagnóstico diferencial, já que uma ampla variedade de quadros clínicos, neurológicos e psiquiátricos pode cursar com sintomas psicóticos. Dessa forma, todo PEP deve ser investigado e causas clínicas ou neurológicas devem ser descartadas²(D).

Recomendação

Apesar de ainda não existir um consenso entre as classificações em relação ao PEP, parece haver uma boa concordância entre estas²³(B). Em relação à concordância entre os médicos do sistema de saúde, médicos generalistas de serviços com sistemas de referência especializados parecem ter mais conhecimento sobre PEP do que médicos de sistemas que têm acesso direto ao serviço especializado²⁴(B). Por fim, vale lembrar que, todo PEP deve ser investigado e causas clínicas ou neurológicas devem ser descartadas²(D). O diagnóstico precoce do PEP é importante, pois o tempo de psicose sem tratamento é fator preditivo independente de gravidade da doença²²(A).

5. QUAIS ESCALAS ENCONTRAM-SE ATUALMENTE DISPONÍVEIS PARA O AUXÍLIO DO DIAGNÓSTICO DO PEP?

Não existem escalas específicas para realização de diagnóstico e tampouco escalas que produzam predição confiável de risco para o desenvolvimento de um PEP¹⁸(A). O processo diagnóstico para o PEP não é uma tarefa simples, pois nem sempre o diagnóstico se mantém inalterado com o seguimento longitudinal, devido a diversos fatores, como: (a) informação insuficiente em casos individuais e falta de confiabilidade nas informações fornecidas apenas

pelos pacientes; (b) mudança dos sintomas pelos tratamentos, abuso de substâncias, comorbidades clínicas, incapacitação prolongada, transtorno de personalidade comórbida (c) mudança ou evolução dos sintomas com o passar do tempo; (d) uso de escalas diagnósticas padronizadas baseadas em critérios arbitrários e simplificados, que contrastam com a riqueza e nuância da fenomenologia que surge precocemente na maior parte dos transtornos mentais¹⁸(A).

Existem alguns tipos de escalas para serem utilizadas como ferramenta auxiliar no diagnóstico, nas comorbidades e na graduação dos sintomas do PEP²⁵(D). A escala *Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID)* é uma escala de entrevista semi-estruturada para se realizar o diagnóstico de transtornos mentais e contém um capítulo específico para os transtornos psicóticos⁶(D). A escala SCID tem sua validade e confiabilidade amplamente investigada¹⁸(A). A grande maioria dos trabalhos de pesquisa em PEP utiliza essa escala para se realizar a seleção dos pacientes e estabelecer um primeiro diagnóstico. Tanto o psiquiatra como o clínico geral com conhecimento dos critérios diagnósticos do DSM-IV-TR pode aplicar a SCID após um treinamento apropriado. Os sujeitos da pesquisa não necessariamente precisam ser pacientes sintomáticos, mas sim com sintomas prodromáticos ao PEP ou membros da família de pacientes psiquiátricos.

A escala *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)* foi desenvolvida para possibilitar a aferição da graduação dos sintomas em pacientes com esquizofrenia, principalmente a agitação psicomotora. Atualmente, ela é muito utilizada nos trabalhos de seguimento dos pacientes medicados após o PEP, para avaliar a eficácia da intervenção²⁵(D). A escala necessita

de período breve para ser aplicada, mas também necessita um treinamento por parte entrevistador. Nessa escala, o paciente é graduado de 1 a 7, em 30 diferentes sintomas, baseados na entrevista ou relato de familiares. Ela é dividida em três partes: (a) escala de sintomas positivos (delírios, alucinações, hiperatividade, desorganização, hiperatividade, grandiosidade, sintomas persecutórios e hostilidade); (b) escala de sintomas negativos (embotamento afetivo, retraimento social, dificuldade em abstração, pensamento estereotipado, falta de espontaneidade); (c) escala de psicopatologia geral (preocupação somática, ansiedade, sentimentos de culpa, tensão, maneirismos, depressão, retardo motor, desorientação, pobreza de controle dos impulsos, preocupação)²⁶(B). Há boa correlação entre a PANSS e SCID, variando entre 0,85-0,97²⁷(B).

A escala *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) também é bastante utilizada por clínicos e pesquisadores para graduar sintomas psiquiátricos presentes em pacientes com PEP, para um seguimento longitudinal após alguma intervenção clínica²⁸(B)²⁵(D). Cada questão da escala é graduada de 1 a 7, num total de 24 quesitos. Os quesitos abrangem diversos sintomas, como preocupação somática, ansiedade, depressão, suicídio, culpa, hostilidade, elação, grandiosidade, delírios persecutórios, alucinações, comportamento bizarro, embotamento afetivo, retraimento social, tensão, hiperatividade motora, distratibilidade, maneirismos, entre outros²⁹(B)²⁵(D).

Estudos clínicos têm evidenciado altas taxas de comorbidade associados ao uso de substâncias psicoativas entre pacientes com PEP³⁰⁻³⁶(B). Entre as mais comuns estão a maconha³⁷⁻⁴²(B), os estimulantes tipo anfetaminas

ou cocaína⁴³(A)⁴⁴⁻⁴⁷(B)⁴⁸(D) e o álcool⁴⁹⁻⁵¹(B). A prevalência de abuso de substâncias entre os pacientes apresentando PEP é elevada e vem crescendo. Estudo britânico realizado em 1999, encontrou prevalência de 37%³³(B), o canadense, de 2004, achou prevalência de 44%⁴³(A) e o australiano, de 2005, de 62%⁴⁷(B).

Para avaliação do uso de substâncias em pacientes com PEP pode ser utilizado o SCID, mas devido a sua dificuldade e necessidade de treinamento para o uso, além de confiabilidade sem concordância entre observadores para diagnóstico de psicoses⁵²(B), outras escalas foram validadas e passaram a ser utilizadas como rastreamento em pacientes com psicose.

Entre elas podemos utilizar a *Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT)⁵³⁻⁵⁵(B), a *Severity of Dependence Scale* (SDS)⁵⁶(B) e a *Drug Abuse Screening Test* (DAST)⁵⁷(B). Uma limitação dessas escalas é o fato de focarem em uma única substância ou de um modo genérico (por exemplo, “abuso de drogas” na DAST)⁵⁸(B). Para avaliar a possibilidade do uso e abuso de várias drogas ao mesmo tempo, recentemente, passou-se a utilizar a escala *Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test* (ASSIST), já validada e de fácil aplicação para rastreamento do uso de maconha, álcool e anfetaminas, com boa validade e confiabilidade, em pacientes no PEP^{59,60}(B). AUDIT apresenta sensibilidade de 89%, especificidade 93%, $RV+ = 12,75$ (IC 95% 6,20-26,6) para homens, com menores valores para mulheres (60%, 78% e 2,73 IC 95% 1,82-4,08) respectivamente, com probabilidade de certeza diagnóstica para homens de 69% e 33% para mulheres⁵⁵(B). SDS apresenta sensibilidade de 72,7%, especificidade de 96,4%, com $RV+ = 18,25$ (IC 95% 6,94-48,03),

aumentando a probabilidade de certeza diagnóstica de 15% para 76%. DAST apresenta sensibilidade de 85%, especificidade de 73%, fornecendo $RV+ = 3,15$ (IC 95% 2,26-4,39), aumentando a probabilidade de diagnóstico de 15% para 36% dos casos. Valores da ASSIST na população brasileira seguem na Tabela 1. Considera-se escores 0-3 se o uso for ocasional das substâncias lícitas e ilícitas; 4-15 como abuso das substâncias e ≥ 16 como dependência. Na população brasileira, foi encontrado como resultado geral o escore de 11 ± 6 . Na população em atendimento primário ou secundário, esse escore encontrado foi de 8 ± 5 , com 50,9% das pessoas usando tabaco, 33,3% usando álcool e 5,5% com uso de maconha. Já, na população de atendimento terciário, o escore foi de 16 ± 5 , observando-se 53,1% com uso e abuso de álcool, 24,5% de cocaína e 12,2% com uso e abuso de tabaco⁶⁰(B).

Recomendação

Em virtude da dificuldade de se firmar um diagnóstico inicial num PEP, e pelo fato de que esse diagnóstico quando erroneamente estabelecido pode causar graves implicações terapêuticas e prognósticas para os pacientes, devemos lançar mão de todos os métodos possíveis para maximizar a possibilidade diagnóstica. A *Structured Clinical Interview for DSM-IV* (SCID) pode ser utilizada como ferramenta para pesquisa, mas, na população brasileira, apresentou baixa confiabilidade, sem correlação inter-observadores⁵²(B). Para fins de seguimento da evolução dos sintomas, existem duas importantes escalas de graduação de sintomas: a PANSS e a BPRS, ambas de fácil aplicação, necessitando de pequeno treinamento. Escalas para avaliação de comorbidade com uso de substâncias psicoativas são importante devido à prevalência do uso dessas em pacientes com

PEP. A escala *Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test* (ASSIST) investiga individualmente álcool, maconha e cocaína e já foi validada para população brasileira⁶⁰(B).

6. EXISTEM MARCADORES BIOQUÍMICOS QUE POSSAM AUXILIAR NA IDENTIFICAÇÃO DO DIAGNÓSTICO NOSOLÓGICO ASSOCIADO AO PEP?

Atualmente, o diagnóstico em Psiquiatria é realizado por sistema padronizado de critérios descritivos organizados pela Associação Americana de Psiquiatria, com o DSM-IV, e pela Organização Mundial de Saúde, com o CID-10. Marcadores bioquímicos mais específicos para auxiliar o diagnóstico, continuam sendo pesquisados, mas ainda não são capazes de ocupar o lugar da clínica descritiva e fenomenológica do processo diagnóstico em Psiquiatria¹⁸(A)^{61,62}(C). A identificação de biomarcadores em pacientes com PEP é um passo crucial na melhora do processo diagnóstico e para o desenvolvimento de tratamento preventivo de pacientes com alto risco para desenvolver quadros psicóticos⁶³(C).

Entre os biomarcadores em pesquisa podemos citar alguns, mas com a ressalva de que não são ainda aprovados ou definitivos e necessitam de maior atenção por parte da comunidade científica, para aprimorarem novas pesquisas. Pacientes psicóticos em PEP e sem tratamento medicamentoso prévio apresentam níveis basais de serotonina e da proteína recaptadora da serotonina dentro dos limites da normalidade. Ao contrário, pacientes com transtorno de humor depressivo com sintomas psicóticos apresentam os níveis basais desses compostos reduzidos^{64,65}(C).

Tabela 1

ASSIST na população brasileira, para avaliar a possibilidade de uso ou abuso de várias drogas lícitas ou não lícitas⁶⁰(B).

| | Sensibilidade | Especificidade | Razão de Verossimilhança positiva (RV+) | Certeza Diagnóstica |
|---------|---------------|----------------|---|--|
| Álcool | 91% | 79% | 4,33(IC 95% 2,95-6,37) | 43% |
| Maconha | 87% | 95% | 17,40(IC 95% 7,38-41,02) | 75% |
| Cocaína | 84% | 98% | 42,00 (IC 95% 10,62-166,66) | 88% |
| | | | valor preditivo positivo | RV+ - razão da verossimilhança positiva |

Pacientes com desenvolvimento de esquizofrenia após PEP apresentaram concentração de proteína G dos receptores de dopamina do D1 ao D5 elevadas em comparação a pacientes normais e com transtornos de humor⁶⁶(C).

Pacientes em PEP evidenciam aumento de dano oxidativo medidos por meio de menor concentração de glutatona e aumento da peroxidação lipídica⁶⁷(C).

Alterações da concentração de fatores de crescimento neuronal têm sido muito estudadas em diversos transtornos psiquiátricos e estão implicadas na sua fisiopatologia. Redução dos níveis de *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) foi encontrada em pacientes em PEP e seus níveis foram revertidos após uso de antipsicótico, principalmente para sintomas positivos⁶⁸(C).

A prevalência do abuso de substâncias psicoativas entre os pacientes em PEP é alta e vem aumentando nos últimos anos³⁰(B). Uso abusivo de álcool, cannabis e cocaína tem relação causal e ainda influencia na evolução e no prognóstico destes⁴⁴(B)⁴³(D). A dosagem

sérica dessas substâncias pode ser ferramenta importante no processo de avaliação, diagnóstico e evolução de pacientes em PEP com sinais indicativos de abuso de drogas³(D).

Recomendação

Atualmente, o diagnóstico do PEP é realizado por meio de entrevista clínica estruturada, baseada em critérios diagnósticos do DSM-IV-TR e do CID-10. Nos casos de PEP, o mais importante e específico biomarcador para auxílio ao diagnóstico nosológico é a dosagem sérica de substâncias psicoativas em casos onde a clínica e a história sugerem sua confirmação para o diagnóstico mais preciso⁴⁴(B).

7. EXISTEM ACHADOS RADIOLÓGICOS E FUNCIONAIS QUE POSSAM AUXILIAR NA IDENTIFICAÇÃO DO DIAGNÓSTICO NOSOLÓGICO ASSOCIADO AO PEP?

Houve um grande avanço, nas últimas duas décadas, na avaliação da estrutura cerebral e de sua função *in vivo*. Um grande número de estudos traz evidência de alterações na esquizofrenia, que ocorrem até mesmo antes do PEP e, possivelmente, refletem alterações

do neurodesenvolvimento. Adicionalmente, as alterações de estrutura cerebral são mais proeminentes no curso inicial da esquizofrenia e podem estar associadas a pior desfecho clínico e maior presença de sintomas negativos e déficits cognitivos. Todavia, há uma ampla gama de estruturas cerebrais envolvidas na esquizofrenia, o que sugere que a fisiopatologia da esquizofrenia envolve uma alteração de circuitos cerebrais em vez de patologia de uma estrutura específica.

Evidências crescentes apontam que alterações de estruturas cerebrais ocorrem em pacientes em PEP e que algumas dessas alterações evoluem sobretudo nos anos iniciais após o início do quadro psicótico. Observa-se menor espessura cortical de forma difusa em pacientes em PEP em comparação a indivíduos saudáveis pareados para idade, gênero e alfabetização⁶⁹(C). Também ocorre perda precoce de volume do hipocampo bilateralmente em pacientes em PEP em comparação a indivíduos saudáveis, não havendo diferença significativa de volume dessa estrutura entre pacientes em PEP e com esquizofrenia crônica⁷⁰(C). Pode existir uma disfunção do córtex pré-frontal dorsolateral em pacientes de PEP que nunca fizeram uso de antipsicóticos⁷¹(C). Ao realizar tomografia por emissão de pósitrons (PET), observou-se ativação anormal do córtex pré-frontal dorsolateral durante tarefas cognitivas em pacientes em PEP e essa alteração pode estar associada à transição para o quadro psicótico⁷²(C). Esses estudos são compatíveis com a perspectiva de que ocorre uma hipofrontalidade na esquizofrenia, mais bem observada diante de tarefas cognitivas que requerem a ativação do lobo frontal. Também se observam alterações da conectividade cerebral (substância branca) em pacientes de PEP, envolvendo principalmente tratos fronto-temporais, encontrando-se associação

entre déficits em função executiva e motora de pacientes em PEP e redução da integridade de substância branca no principal fascículo que conecta os córtices frontal e temporal⁷³(C). A combinação de medidas de volumes de estrutura cerebral baseadas em ressonância magnética pode fornecer informação relevante para o diagnóstico de PEP, conforme observado em estudo preliminar, em que procedimentos de classificação de variáveis anatômicas cerebrais diferenciaram corretamente a maior parte dos pacientes em primeiro episódio de esquizofrenia dos indivíduos saudáveis⁷⁴(C).

Em contraponto aos estudos de neuroimagem estrutural e funcional, ressalta-se que nenhuma alteração de neuroimagem é patognomônica da esquizofrenia ou de PEP, pois nem todos os pacientes exibem alterações (baixa sensibilidade) e diversas doenças neurodegenerativas podem exibir alterações semelhantes (baixa especificidade).

Recomendação

Apesar de diversos estudos de neuroimagem apontarem para alterações nos indivíduos que apresentam PEP ou mesmo antes do episódio⁶⁹(C), nenhuma alteração de neuroimagem é patognomônica de PEP ou esquizofrenia³(D).

8. QUAL É A RELAÇÃO EXISTENTE ENTRE USO DE SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS E PEP E AS IMPLICAÇÕES PARA O DIAGNÓSTICO?

Frente a pacientes apresentando PEP, é fundamental a identificação do uso de substâncias psicoativas, como álcool, cannabis, cocaína ou anfetaminas. A presença de abuso de tais substâncias pode apresentar relação

causal com o desencadeamento do episódio psicótico^{30,37-40,44}(B), assim como influenciar na apresentação do quadro clínico^{31,41,44,46}(B), na evolução e no prognóstico do paciente^{30,32}(B). Os sintomas psicóticos podem surgir tanto no período de intoxicação quanto de abstinência dessas substâncias ou, ainda, iniciar transtornos psicóticos crônicos relacionados ao uso das mesmas^{30-33,44}(B).

O uso de múltiplas drogas é a regra geral, sendo as drogas de abuso mais frequentes entre homens^{30,36}(B). Jovens usuários de maconha apresentam maior chance de apresentar sintomas psicóticos (OR = 2,76, IC 95% = 1,18 – 6,47)^{37,38}(B) e, na população de alto risco para esquizofrenia, esse quadro pode ser precipitado pelo uso da droga de forma dose-dependente (RR = 6, IC 95% = 4 – 8,9)^{39,40}(B). O quadro clínico apresentado durante o PEP desencadeado por uso de maconha pode se apresentar com mais sintomas positivos (presença de delírios e alucinações mais intensos) do que em pacientes com transtornos psicóticos primários, como esquizofrenia (F = 4,01, p = 0,04), além de mais sintomas depressivos (F = 10,60, p = 0,001) e menor idade de início (22 ± 4 anos vs. 25 ± 6 anos; p < 0,001)^{31,41}(B). Apesar dessas diferenças na apresentação clínica desses dois grupos de pacientes, ainda não se configurou um padrão tão definido a ponto de podermos falar em “psicose por cannabis” como um quadro clínico específico⁴²(B).

Também é amplamente aceito que o uso abusivo de estimulantes, como metanfetamina e cocaína, pode provocar sintomas psicóticos, mesmo que, na maioria das vezes, de forma transitória^{44,45,47}(B). O uso das anfetaminas é comum entre mulheres jovens, visando ao emagrecimento, além do uso recreativo pela

população jovem em geral, como psicoestimulante. A evolução para quadros psicóticos crônicos torna-se mais provável em pacientes com algum fator de maior vulnerabilidade. Estes seriam: uso precoce e mais intenso da droga, presença de traços esquizoides ou esquizotípicos de personalidade, história familiar de esquizofrenia (achados todos estatisticamente significativos, p < 0,05), além de história progressiva de depressão (OR = 4,3, IC95% = 1,7 a 10,6) ou de dependência alcoólica (OR = 2,2, IC95% = 1,3 a 3,7)⁴⁵(B). Foi proposto, ainda, o modelo de sensibilização como hipótese para justificar a cronificação do quadro psicótico em pacientes em uso de estimulantes⁴⁷(B). De acordo com esse modelo, com a repetição do uso, doses cada vez menores de estimulantes poderiam provocar sintomas psicóticos, levando à instalação do transtorno psicótico de longa duração. Comparando-se pacientes usuários de anfetamina com aqueles usuários de cocaína, os primeiros tendem a apresentar sintomas psicóticos mais proeminentes (pontuações respectivas pela *Psychotic Symptom Assessment Scale* - PSAS - de 9,7 ± 7,2 vs. 7,6 ± 5,0 para homens e 12,5 ± 5,6 vs. 9,1 ± 5,5 para mulheres)⁴⁴(B).

A psicose induzida por álcool também tem influência da intensidade e duração do uso, sendo mais frequente em pacientes com uso de início precoce e classe social menos favorecida⁴⁹(B). O quadro caracteriza-se por alucinações auditivas, geralmente de conteúdo depreciativo, sendo os delírios menos comuns⁵¹(B). Não há aqui alteração do nível de consciência, como no *delirium tremens*, nem crítica com a irrealidade dos fenômenos alucinatórios, como na alucinose alcoólica⁵¹(B). Geralmente, a psicose induzida por álcool resolve-se dentro de mais ou menos uma se-

mana, porém pode permanecer caso o uso de álcool não seja interrompido⁵¹(B).

De modo geral, na prática clínica, pode ser difícil diferenciar o episódio psicótico induzido por uso de drogas daquele que será a abertura de um transtorno psicótico primário (como esquizofrenia ou transtorno bipolar do humor), inclusive por ser tão frequente a comorbidade entre esses transtornos^{30-31,39-41}(B). O que comumente se observa é que, pacientes esquizofrênicos apresentam mais sintomas shneiderianos de primeira ordem (por exemplo, roubo e publicação do pensamento, percepções delirantes, experiências de passividade) do que pacientes com episódio psicótico induzido por drogas, enquanto alucinações visuais são mais frequentes nesse último grupo^{46,51}(B). Além disso, em longo prazo, pacientes portadores de esquizofrenia apresentam os chamados sintomas negativos de forma mais proeminente do que pacientes com psicose por drogas (por exemplo, embotamento afetivo, anedonia, abulia)^{35,51}(B). Ao longo da evolução, observa-se, também, que o curso de doença desses pacientes é menos contínuo (OR = 11; $p = 0,05$) do que pacientes que se apresentam com PEP que não fazem uso de substâncias³⁶(B). No entanto, nem por isso pode-se dizer que apresentam melhor prognóstico, já que pacientes que fazem uso de substâncias no momento do PEP tendem a apresentar maior risco de readmissões (OR = 3,1; $p = 0,05$)³⁶(B) e pior adesão ao tratamento, especialmente quando o transtorno por uso de substâncias é comórbido com o transtorno psicótico primário⁷⁵(B).

Recomendação

É frequente haver relação causal entre o uso de substâncias psicoativas e o surgimento do PEP, portanto, é fundamental que tal uso seja

identificado. Nesses casos, deve-se atentar para os fatores de risco de cronificação do quadro, assim como para a possibilidade de má adesão ao tratamento⁷⁵(B) e presença de comorbidade com outros transtornos psiquiátricos^{30-32,37-40,44}(B).

9. QUAIS DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS (ORGÂNICOS) PODEM SE APRESENTAR COM PEP?

Quando nos deparamos com pacientes que se apresentam pela primeira vez com sintomas psicóticos, podemos estar frente à manifestação clínica de uma vasta gama de entidades nosológicas. Dentre estas, os quadros orgânicos se mostram de extrema relevância, já que, por vezes, o paciente pode apresentar risco de vida, consistindo em emergências médicas.

A primeira hipótese a ser avaliada é se o episódio psicótico apresentado se trata de um quadro de *delirium*^{6,76,77}(D). O *delirium* é uma síndrome psico-orgânica aguda, caracterizada por oscilações do nível de consciência e da atenção que, muitas vezes, se associam a delírios e alucinações ou ilusões. A modalidade sensorial mais comumente envolvida é a visual (por exemplo, visão de vultos, deturpação de estímulos visuais como ver uma cobra onde há, na realidade, o equipo de soro fisiológico ou zoopsias, isto é, ver pequenos animais em seu campo visual ou no corpo). As ideias delirantes de cunho persecutório são as mais frequentes, na maioria das vezes, pouco sistematizadas e de caráter transitório^{6,76,77}(D). O *delirium* sempre será secundário a alterações do funcionamento e metabolismo cerebrais que, por sua vez, podem tanto surgir no processo natural de envelhecimento, quanto serem precipitadas por uma série de situações

patológicas, como, por exemplo: desidratação ou desnutrição, quadros infecciosos, hipo ou hiperglicemia, hipo ou hipertireoidismo, alterações do equilíbrio hidroeletrólítico, pós-operatório de cirurgias de grande porte ou doenças sistêmicas graves preexistentes. Pacientes com demência já instalada ou com deficiências sensoriais estão mais predispostos a apresentar *delirium*, assim como pacientes hospitalizados. A polifarmácia e algumas drogas específicas, como medicações anticolinérgicas (por exemplo, prometazina, antidepressivos tricíclicos) também são precipitantes importantes de *delirium*^{76,77}(D). Desse modo, por estar frequentemente associado a causas potencialmente fatais, o *delirium* é sempre uma emergência médica^{6,76,77}(D). Mais da metade dos pacientes com *delirium*, no momento do atendimento em pronto socorro, é internada e, aqueles que não são, apresentam maior índice de mortalidade nos meses seguintes (14% *versus* 8% para pacientes sem diagnóstico de *delirium*, $p = 0,20$)⁷⁸(B).

Podem-se ressaltar como características importantes que diferenciam o *delirium* de transtornos psicóticos primários a instalação aguda do quadro e a flutuação do nível de consciência ou da atenção, podendo envolver sonolência, desorientação ou excessiva distraibilidade, assim como dos próprios sintomas psicóticos, que também se apresentam instáveis no tempo^{6,76,77}(D). Como já dito, as alucinações ou ilusões visuais também são mais comuns no *delirium* do que nos quadros psicóticos primários, ao contrário das alucinações auditivas^{6,76,77}(D). O eletroencefalograma pode ser um exame útil na diferenciação entre *delirium* e transtornos psicóticos primários, já que no primeiro caso ocorre lentificação do ritmo de base^{76,77}(D).

Algumas doenças neurológicas também podem se manifestar com sintomas psicóticos, sendo as mais comuns a doença de Parkinson e a epilepsia.

A psicose na doença de Parkinson (DP) pode se dar tanto pela própria doença, quanto ser induzida pelo uso da L-Dopa^{79,80}(D). Os sintomas mais frequentes são as alucinações visuais, ocorrendo em 16% a 37% dos casos de pacientes com DP, seguidas das alucinações auditivas e delírios de cunho persecutório⁸¹(C). As alucinações visuais tendem a ser complexas e bem definidas, como imagens de animais, objetos ou seres humanos, o que raramente ocorre em pacientes com transtorno psicótico primário⁸¹(C). Ao contrário dos pacientes com *delirium*, estes apresentam nível de consciência inalterado⁷⁹(D). Apesar de ser mais comum a psicose induzida pela L-dopa do que aquela associada à doença de Parkinson⁸¹(C), um estudo da Tanzânia demonstrou o que já se observava na prática clínica da era pré-L-dopa: dos 32 pacientes com doença de Parkinson acompanhados, 5 apresentaram alucinações visuais e destes, 4 nunca haviam usado medicação anti-parkinsoniana, portanto, não se pode atribuir tal sintoma à esta última⁸²(C).

Pacientes epiléticos podem apresentar episódios psicóticos após uma ou mais crises convulsivas (psicose pós-ictal - dentro de uma semana após as crises) ou em períodos distantes das crises convulsivas, com distância maior de uma semana da última delas (psicose interictal)^{83,84}(D). A psicose pós-ictal resolve-se em até um mês⁸⁵(C), porém a duração média é de 70 horas⁸⁶(C) - e apresenta-se com sintomas polimórficos (alucinações, delírios de grandeza, persecutórios, somáticos ou místicos, catatonia ou sintomas afetivos, como depressão

ou mania)⁸³(D). Um aspecto diferencial importante entre a psicose pós-ictal e a psicose primária é a alteração eletroencefalográfica que se mantém presente⁸⁷(C), sendo o foco temporal o mais comumente associado⁸³(D). Já a psicose interictal parece se alternar com as crises convulsivas, de modo que quando estas ocorrem, a psicose tende a cessar⁸³(D). Sua duração é de dias a semanas, podendo acontecer pródromos com sintomas de ansiedade e insônia e a apresentação clínica é muito semelhante à psicose pós-ictal, de modo que pode ser difícil diferenciá-las⁸³(D).

O traumatismo craniano encefálico (TCE) pode se seguir de alterações comportamentais e sintomas psicóticos não associados a nenhum outro transtorno psiquiátrico⁸⁸(D). Delírios e alucinações podem surgir, em média, após 4 anos do TCE, de modo que a relação com este nem sempre fica clara no momento da apresentação do quadro, levando à confusão diagnóstica⁸⁹(C)⁸⁸(D). Em uma análise de 60 casos publicados, a maioria dos pacientes apresentava delírios (47 dos 60), o mais comum sendo o persecutório, e mais ou menos metade deles apresentava alucinações (28 dos 60), mais comumente auditivas (26 dos 60)⁹⁰(C). Em torno de 65% dos pacientes com psicose pós TCE apresentavam lesões temporais à tomografia computadorizada ou à ressonância magnética nuclear, sendo as lesões frontais a segunda mais comum. Alterações eletroencefalográficas estão presentes em 70% dos casos, sendo também a maioria em região temporal⁹⁰(C). Por vezes, esse quadro se sobrepõe a transtornos psiquiátricos prévios, como esquizofrenia e tentativa de suicídio, ou se associa com as psicoses pós ou interictais^{90,91}(C).

Também algumas doenças sistêmicas podem se manifestar com sintomas psiquiátricos, por vezes, até mesmo, isolados. As síndromes paraneoplásicas, mais especialmente a encefalite límbica, são um exemplo disto. A encefalite límbica é caracterizada por instalação abrupta de sintomas psiquiátricos e/ou neurológicos, como alteração comportamental, alucinações, perda de memória recente, anosmia, entre outros⁹²(B)⁹³(D). É mediada pela ação autoimune de anticorpos antineuronais na região do lobo temporal, sendo o mais comumente associado o anti-HU, relacionado ao câncer de pulmão de pequenas células⁹²(B). Recentemente, anticorpos antirreceptor NMDA associados ao teratoma ovariano também foram identificados como mediadores de encefalite paraneoplásica manifestada com episódio psicótico de instalação aguda⁹⁴(C). Nesses casos, após o quadro psiquiátrico inicial, é frequente a deterioração neurológica caso não seja adequadamente identificado e revertido e, mesmo assim, a resposta muitas vezes é lenta e recaídas são possíveis⁹⁴(C).

Quadros infecciosos como SIDA e neurosífilis também devem ser pensados no diagnóstico diferencial do PEP⁹⁵⁻⁹⁷(D). Episódios psicóticos em pacientes com SIDA podem ocorrer associados ou não a alteração cognitiva característica de *delirium*^{95,96}(D). Quando não associados a *delirium*, a fisiopatologia dos sintomas psicóticos na SIDA não está totalmente definida, podendo ser causados pelo próprio vírus (como nos quadros de demência por HIV), por drogas utilizadas, como o efavirenz⁹⁷(D), ou até mesmo desencadeados após a notícia de contaminação⁹⁵(D). Por último, o diagnóstico de lupus eritematoso sistêmico (psicose

lúpica) também deve ser descartado frente ao paciente apresentando PEP⁹⁸(D).

Recomendação

Frente ao PEP, sempre excluir, em primeiro lugar, quadro de *delirium*, que caracteriza emergência médica^{76,77}(D) e sua presença aumenta probabilidade de morte⁷⁸(B). Secundariamente, porém, também como parte essencial do processo de diagnóstico diferencial, as outras causas orgânicas de psicose, como doenças neurológicas com sintomas psicóticos como doença de Parkinson⁸¹(C) e epilepsia, que pode apresentar-se após as crises, pós-ictal^{85,87}(C) ou mais tardiamente, interictal⁸³(D). Delírios e alucinações podem surgir até 4 anos após um TCE, dificultando a relação com o quadro agudo^{89,90}(C). Também podem aparecer associados às síndromes paraneoplásicas⁹³(B), em portadores de síndrome da imunodeficiência adquirida⁹⁵⁻⁹⁷(D) e lupus eritematoso sistêmico⁹⁸(D). É necessário, portanto, investigar a causa e não apenas tratar sintomaticamente o episódio psicótico.

10. QUAIS TESTAGENS PSICOLÓGICAS PODEM AUXILIAR NO PROCESSO DIAGNÓSTICO DO PEP?

A presença de prejuízos neuropsicológicos é sinal não apenas comum em patologias e condições psicóticas, mas, em alguns casos, sua presença é virtualmente universal; como ocorre na esquizofrenia. Pacientes esquizofrênicos já no início da doença apresentam prejuízo em testagens psicológicas. As diferentes alterações nas testagens neuropsicológicas apresentadas por pacientes com o PEP podem ser bastante úteis na determi-

nação do diagnóstico e possível prognóstico desses pacientes⁹⁹(B). Sabe-se que pacientes esquizofrênicos desempenham testes neuropsicológicos piores que pacientes psicóticos com diagnóstico de transtorno de humor; notadamente nas testagens de atenção¹⁰⁰(B) e que esse desempenho piora à medida que o transtorno evolui. Comparados com controles normais, esses pacientes apresentam dificuldades específicas na integração de diferentes estímulos, na iniciação e inibição de respostas, na mudança da conceitualização, fluência verbal, habilidade de imitar¹⁰¹(D). Estudos indicam que, mesmo antes do PEP, algumas alterações neuropsicológicas podem estar presentes, servindo como sinal pré-mórbido para auxiliar o diagnóstico; a exemplo das alterações em atenção e memória vistas em crianças como fator preditor de esquizofrenia na vida adulta¹⁰²(B).

No caso de pacientes com transtorno bipolar do humor, os estudos clínicos sugerem que a memória funcional não é prioritariamente afetada, podendo inclusive apresentar-se intacta e que a principal área de déficit cognitivo abrange as funções executivas: notadamente o prejuízo de julgamento. Testes funcionais de imagem com PET scan que avaliaram a fluência verbal demonstraram ativação anormal do córtex rostral e orbito-frontal durante os episódios de mania¹⁰³(C) e o empobrecimento do resultado dos testes neuropsicológicos associado à diminuição do volume pré-frontal e hipocampal¹⁰⁴(C). A ativação anormal e o decréscimo de volume das áreas citadas parece se apresentar diferentemente nos primeiros episódios psicóticos do transtorno bipolar; sendo particularmente a diminuição hipocampal e pré-frontal menos pronunciada no PEP.

Anormalidades no teste Wisconsin são as mais descritas em pacientes esquizofrênicos, com a piora dos resultados acompanhando a idade do diagnóstico, refletindo disfunção do córtex pré-frontal dorsolateral¹⁰¹(D). Contudo, os estudos apontam para uma variedade maior de anomalias vistas em dezenas de diferentes testagens cognitivas, que apontam para disfunções mais difusas envolvendo as conexões corticais e subcorticais e o desequilíbrio de neurotransmissores no córtex talâmico pré-frontal e gânglios basais¹⁰⁵(D).

Estudos comparando o desempenho neuropsicológico de pacientes em PEP apontam que pacientes esquizofrênicos apresentam distinções claras em prejuízos globais e específicos quando comparados a pacientes em PEP decorrente de outros diagnósticos e que essas diferenças são pronunciadas mesmo no início da doença¹⁰⁰(B). Trabalhos hipotetizando que pacientes esquizofrênicos podem no início da doença apresentar desempenho neuropsicológico pouco alterado, assim como pacientes acometidos por quadros psicóticos decorrentes de outras causas; evidenciaram que o comprometimento cognitivo mínimo é incomum entre pacientes esquizofrênicos, mantendo desempenho neuropsicológico normal em 16% dos casos. Esquizofrênicos apresentam prejuízo na memória, nas funções executivas, atenção e velocidade do processamento da mensagem mais prejudicada que os portadores e PEP¹⁰⁶(A).

Uma importante meta-análise, englobando 31 estudos, que comparou um total de 1979 pacientes esquizofrênicos e 1314 pacientes com psicose por transtornos de humor e esquizoafetivo, concluiu que os métodos de testagem neuropsicológicos não

evidenciam diferenças substanciais entre os pacientes esquizofrênicos e os demais grupos. Contudo, os pacientes esquizofrênicos com maior gravidade de sintomas negativos apresentaram claro prejuízo nos escores das testagens em comparação a pacientes esquizoafetivos ou psicóticos por algum transtorno de humor¹⁰⁷(B).

Recomendação

Ainda são pouco claras as diferenças entre o desempenho neuropsicológico dos pacientes que apresentam PEP com diferentes diagnósticos¹⁰²(B), sendo a exceção os pacientes com sintomas negativos de esquizofrenia onde há claro prejuízo nos escores das testagens¹⁰⁷(B). O teste de Wisconsin e seus derivados são os testes mais tradicionalmente usados em pacientes esquizofrênicos, com piora dos resultados com o passar dos anos da doença, refletindo disfunção do córtex pré-frontal dorsolateral¹⁰¹(D).

11. QUAIS OUTROS INSTRUMENTOS PODEM AUXILIAR NO PROCESSO DIAGNÓSTICO DO PEP?

Na avaliação do paciente em PEP, conforme citado anteriormente, podemos lançar mão de inúmeros métodos investigativos: escalas diagnósticas, testagens neuropsicológicas, exames laboratoriais e de imagem, investigação toxicológica, rastreamento de doenças orgânicas, marcadores bioquímicos e sorologia para a detecção de agentes infecciosos. Como já exposto, esses instrumentos apresentam, no atual momento, vantagens práticas algumas vezes inespecíficas para a determinação do diagnóstico desse quadro, sendo que o uso rotineiro de alguns desses instrumentos carece

de solidez na literatura. Assim sendo, não dispomos de outros instrumentos importantes e específicos para a realização do diagnóstico do PEP, além dos já apresentados.

Uma questão que se apresenta como convergência de vários instrumentos e possui importância crucial é a disponibilidade do seguimento adequado na investigação do PEP. Muitas vezes, o diagnóstico é feito em emergências em uma única avaliação, perdendo-se a chance de obtermos informações preciosas dos cuidadores e da história mórbida pregressa e atual do paciente. Nesses casos, a oportunidade do diagnóstico correto pode ser perdida, pois estudos demonstram que o diagnóstico feito na emergência acaba comumente sendo mantido posteriormente, na internação¹⁰⁸(B). Isso pode ter consequências desastrosas na evolução e no prognóstico do paciente. O estabelecimento do diagnóstico do PEP devido às complexidades envolvidas, deve ser entendido como uma investigação clínica predominantemente horizontal, sem conclusões precipitadas e avaliações abreviadas³(D).

Recomendação

O diagnóstico do PEP é clínico³(D) e deve ser feito precocemente, pois o tempo de psicose sem tratamento específico leva o agravamento do quadro²²(A). Pode ser auxiliado por métodos investigativos, como escalas diagnósticas^{27,52,60}(B), investigação toxicológica^{30-32,37-41,44,46}(B), exames laboratoriais e de imagem⁶⁹⁻⁷⁴(C), rastreio de doenças orgânicas⁹³(B)^{81,85,87,89,90}(C)⁹⁸(D).

12. EXISTEM DIFERENÇAS DIAGNÓSTICAS DO PEP ENTRE ADULTOS E CRIANÇAS?

Alguns estudos tentaram descrever o PEP em crianças, mas fazer um diagnóstico preciso nessa idade pode ser um desafio. As altas taxas de transtorno psicótico não-especificado evidenciam bem isso¹⁰⁹(B). No entanto, existem alguns diagnósticos nosológicos associados ao PEP, tanto em crianças como em adultos, e outros mais relacionados a sintomas psicóticos infantis. Assim como na idade adulta, é importante levar em consideração diagnósticos diferenciais, como esquizofrenia, transtorno delirante persistente, transtorno bipolar do humor, transtorno esquizoafetivo, uso de substâncias e depressão.

Em um estudo multicêntrico com 110 crianças e adolescentes com PEP [excluídos aqueles com retardo mental, transtorno invasivo do desenvolvimento, abuso de substâncias, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), doenças neurológicas, trauma ou gravidez], o principal diagnóstico observado foi transtorno psicótico não-especificado (35,5%), seguido por transtorno esquizofreniforme (24,5%), depois por depressão (11,8%) e, em quarto lugar, com 10,9% dos casos, apareceu episódio maníaco. A esquizofrenia foi relacionada a 10% dos casos, seguida por transtorno esquizoafetivo (4,5%)¹⁰⁹(B).

A esquizofrenia é um transtorno raro durante a infância. Estima-se que sua prevalência seja 50 vezes menor do que a esquizofrenia iniciada em indivíduos adultos¹¹⁰(B). Porém, por atrapalhar o desenvolvimento cognitivo e social, pode ser muito grave¹¹¹(B). Estudos demonstraram que sua apresentação clínica em crianças e adultos é bastante parecida, sendo usados os mesmos critérios

diagnósticos^{110,111}(B)¹¹²(C). A alucinação auditiva parece ser o sintoma mais comum¹¹⁰(B)¹¹²(C), podendo ser acompanhada ainda por afeto esmaecido, delírios (persecutórios e somáticos), alteração da forma do pensamento e alucinações visuais¹¹⁰(B)¹¹²(C). De acordo com o menor nível de desenvolvimento, os delírios são menos sistematizados¹¹⁰(B)¹¹²(C) e com conteúdo mais infantil¹¹²(C). A esquizofrenia de início muito precoce é mais comum em homens¹¹⁰(B)¹¹²(C) e tem a abertura do quadro de forma mais insidiosa¹¹²(C).

A prevalência de características psicóticas em pacientes pediátricos com transtorno bipolar pode variar de 16% a 87,5%, dependendo da idade e das diferenças metodológicas dos estudos¹¹³(B). Os delírios congruentes com humor, principalmente de grandeza, constituem os sintomas psicóticos mais comuns¹¹³(B). Todavia, as alucinações também podem estar presentes^{113,114}(B). Ao contrário da esquizofrenia, os delírios e alucinações do transtorno bipolar aparecem associados a sintomas afetivos e não há sintomas negativos¹¹³(B). Existe evidência suficiente para se acreditar que, entre os fatores de risco para o desenvolvimento de transtorno bipolar na infância, estejam história positiva desse transtorno na família^{113,114}(B) e episódio depressivo anterior com sintomas psicóticos¹¹⁵(D). O transtorno bipolar pediátrico possui quadro clínico atípico quando comparado aos sintomas em adultos, caracterizando-se pela predominância de irritação. Além disso, a mania tende a ser mais crônica e contínua (e não episódica), misturada a sintomas depressivos de ciclagem rápida¹¹⁴(B).

Outros transtornos devem ser lembrados como possíveis diagnósticos diferenciais

em caso de PEP em crianças. Os transtornos invasivos do desenvolvimento são um grande exemplo disso, tanto que, até 1980, estavam dentro do que era denominado de “esquizofrenia da infância”¹¹³(B). Crianças esquizofrênicas, assim como autistas, apresentam comportamento perseverante, ecolalia e maneirismos motores¹¹⁶(C). Entretanto, no autismo, existe maior prejuízo da função pré-mórbida, de habilidades sociais e de comunicação. Ambos podem apresentar delírios e alucinações, mas estes são mais transitórios, ou mesmo ausentes, nos transtornos invasivos¹¹⁶(C). Dentro desse espectro, outro diagnóstico diferencial é a síndrome de Asperger, que difere do autismo por não ter prejuízo da linguagem, abertura mais tardia do quadro e melhor prognóstico¹¹⁷(C).

Sintomas psicóticos também podem ser observados em crianças com retardo mental. Já em 1962, um estudo encontrou, revisando prontuários de 1216 pacientes pediátricos com retardo de uma clínica, 62 (5,1%) com psicose¹¹⁸(B). Essa informação foi confirmada posteriormente ao descrever 62 doenças congênitas cujo quadro inclui sintomas psicóticos, sendo que 17 delas estão associadas a retardo mental como principal manifestação¹¹⁹(B). Entre as menos raras citadas (não necessariamente com déficit cognitivo) estão Asperger, autismo, síndrome de Turner, síndrome de Down, síndrome de Marfan, neurofibromatose tipo 1, fenilcetonúria e síndrome de Gilles de La Tourette¹¹⁹(B).

A epilepsia aumenta o risco de psicose, constituindo assim mais um diagnóstico diferencial para PEP na infância¹²⁰(C)¹²¹(D). Apesar de uma revisão ter chegado a uma taxa de prevalência de psicose em crianças

epilépticas de 0,7% em instituições japonesas, em geral, essa taxa ainda não é bem estabelecida¹²¹(D). Ademais, parece que sintomas psicóticos estão mais presentes em associação com convulsões parciais complexas do que com generalizadas, podendo ser ictais (raros) ou pós-ictais, relacionados à remissão da convulsão, interictais ou iatrogênicos. A psicose ictal ocorre tipicamente no contexto do estado de mal epilético, necessitando de confirmação por meio de eletroencefalograma (EEG)¹²¹(D). A pós-ictal, por sua vez, não é comum em crianças, mas alguns casos têm sido relatados¹²²(C)¹²¹(D). Caracteriza-se por hiperreligiosidade, hipersexualidade e pensamento delirante¹²²(C). A psicose relacionada à remissão tem sido descrita como resultado da supressão forçada da convulsão após normalização do EEG e uso de drogas anti-epiléptica¹²¹(D). A população pediátrica com início de epilepsia muito precoce, história familiar de psicose, convulsões parciais complexas ou tônico-clônicas generalizadas, e funcionamento intelectual limítrofe tem alto risco de desenvolver psicose interictal¹²¹(D). Por fim, a psicose iatrogênica refere-se ao quadro psicótico secundário ao efeito colateral de anti-epilépticos ou à psicose pós-operatória como complicação de lobectomia temporal¹²¹(D). Em crianças, o uso do anti-epiléptico zonisamida parece aumentar o risco de sintomas psicóticos^{122,123}(C).

Recomendação

O diagnóstico de PEP em crianças pode ser desafiador^{109,113}(B). Para mitigar essa dificuldade, causas de PEP comuns em adultos (como esquizofrenia, transtornos de humor e uso de substâncias)^{110,111}(B) e outras mais relacionadas à população infantil (como transtornos invasivos do desenvolvimento

e retardo mental) devem ser levadas em consideração^{118,119}(B). Outras doenças orgânicas, como doenças congênitas e epilepsia, também podem estar relacionadas.

13. QUAIS OS POSSÍVEIS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS PARA PEP EM IDOSOS?

As manifestações psicóticas são comuns em indivíduos idosos, com prevalência estimada variando de 0,2% a 4,75%, em amostras comunitárias, e chegando a 63%, em casas de repouso^{124,125}(D). Podem ser observadas em diversas condições clínicas, algumas delas com o PEP após 60 anos de idade. Nesse caso, os principais diagnósticos diferenciais a serem levados em consideração são esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, transtornos do humor, demência, *delirium*, transtorno delirante persistente, transtorno induzido por substância e doença de Parkinson¹²⁶(B)^{124,125,127}(D).

A principal causa de PEP na população idosa é a demência¹²⁴(D). Um estudo prospectivo associou o diagnóstico de demência a sintomas psicóticos em 36,7% de 140 pacientes de ambulatórios geriátricos¹²⁸(B). A psicose está presente em 30% a 50% de pessoas com doença de Alzheimer^{124,125}(D) e parece estar relacionada a maior déficit cognitivo e curso mais acelerado da doença¹²⁴(D). Na doença de Alzheimer, os delírios são mais comuns que as alucinações, que podem ser de qualquer modalidade, mas mais comumente visuais ou auditivas¹²⁵(D).

Outra doença degenerativa que pode cursar com sintomas psicóticos é a demência dos corpos de Lewy, sendo as alucinações visuais seu sintoma mais comum (presentes em

80% dos casos)^{124,125}(D). Sintomas motores parkinsonianos, flutuação cognitiva, quedas frequentes e sensibilidade a neurolépticos também apresentam-se como sintomas clássicos, e delírios persecutórios e alucinações auditivas ainda podem estar presentes¹²⁵(D).

Já na doença de Parkinson, os sintomas psicóticos são frequentemente consequência do uso de medicação antiparkinsoniana¹²⁵(D). Porém, podem também ser parte do quadro demencial^{125,127}(D). A prevalência de tais sintomas varia de 20% a 60% e as alucinações visuais são suas formas mais comuns¹²⁵(D).

A depressão representa o segundo diagnóstico nosológico mais associado à psicose em idosos, com 20,4% dos casos¹²⁸(B). Depressão de início tardio (após 65 anos) deve ser um subtipo distinto de episódio depressivo, haja vista ser mais comum em mulheres ($p < 0,001$), mais grave ($p < 0,001$)¹²⁹(B) e com maior prevalência de sintomas psicóticos que a depressão de início precoce¹³³(B)^{124,127}(D).

Apesar de manifestações psicóticas acompanharem com frequência o transtorno afetivo bipolar, episódios maníacos psicóticos não são tão comuns entre a população senil¹²⁸⁻¹³⁰(B). Além disso, estudos têm sugerido causas orgânicas^{131,133}(B)¹³²(C) para esses episódios a partir da heterogeneidade^{133,134}(B), quanto à apresentação clínica em relação à forma de início precoce, da associação com fatores de risco cardiovasculares¹³⁵(B)¹³²(C), alteração em exames de neuroimagem¹³⁶(B) e baixa relação familiar¹³³⁻¹³⁵(B). Ainda é controverso se existe um padrão bimodal^{129,131}(B) do transtorno bipolar, sendo o segundo pico (de início tardio) resultado de possível infarto silencioso¹³⁶(B).

O *delirium* deve ser o primeiro diagnóstico a ser investigado em caso de PEP devido à sua gravidade¹²⁷(D). Estima-se que 12,2% dos pacientes geriátricos com sintomas psicóticos recebam o diagnóstico de *delirium*, constituindo assim a terceira maior causa de psicose em idosos¹²⁸(B)¹²⁴(D). Caracteriza-se por alteração da consciência, da atenção e da cognição, e, com frequência, cursa com delírios (em geral, não sistematizados) e alucinações (mais visuais). Na maioria das vezes, tem origem multifatorial, sendo suas principais causas relacionadas a processos infecciosos e uso ou retirada de medicação¹²⁷(D).

O pouco número de estudos e as diferentes nomenclaturas (parafrenia tardia, psicose de início tardio e esquizofrenia de início tardio) utilizadas geraram muita polêmica a respeito dos casos compatíveis com transtornos do espectro da esquizofrenia com abertura na senilidade¹²⁷(B)^{124,125,137}(D). Em 1998, chegou-se a um consenso internacional no Encontro do Grupo Internacional de Esquizofrenia de Início Tardio¹³⁷(D), decidindo-se manter a denominação de esquizofrenia tanto para os casos surgidos antes e depois dos 40 anos de idade. Porém, concordou-se em subdividir ainda a esquizofrenia tardia, de acordo com a abertura do quadro, em esquizofrenia de início tardio (dos 40 a 60 anos) e esquizofrenia-símile de início muito tardio (após os 60 anos)¹²⁷(B)^{124,125,137}(D). Essa classificação levou em consideração semelhanças e diferenças entre os dois grandes grupos. Embora o quadro seja parecido, principalmente ao que diz respeito aos sintomas positivos¹²⁶(B)¹³⁸(C)^{124,125,137}(D) e a alterações inespecíficas de exame de imagem^{125,137}(D) em casos abertos precoce e tardiamente¹²⁵(D), a esquizofrenia

de início tardia parece ter menos sintomas negativos^{139,140}(B)^{124,125,137}(D) (RR=0,85; IC 95% 0,81-0,91), melhor desempenho neuropsicológica^{125,137}(D) e melhor resposta a antipsicóticos¹²⁵(D). Pacientes idosos que recebem diagnóstico dentro do espectro da esquizofrenia possuem características como maior associação com deficiência sensorial (principalmente auditiva)¹²⁷(B) isolamento social¹²⁷(B) e maior probabilidade de alucinações de várias modalidades e delírios persecutórios^{139,140}(B)¹³⁸(C) (RR=8,25; IC 95% 3,17-21,43), são mais comumente mulheres^{139,140}(B)¹³⁸(C) (RR=5,04; IC 95% 2,73-9,35) e mais sensíveis a desenvolver discinesia tardia¹²⁵(D). Um tipo frequente de delírio nesses casos é a crença de que pessoas, objetos, gases e radiação podem penetrar por barreiras impermeáveis, como paredes, chão e o teto (“*partition delusions*”) ¹³⁸(C)^{124,137}(D). Apresentam, porém, menor alteração da forma do pensamento ¹³⁸(C)^{124,125,137}(D), embotamento afetivo^{139,140}(B)^{124,125,137}(D) (RR=0,82; IC 95% 0,79-0,88), história familiar de esquizofrenia¹⁴⁰(B)^{125,137}(D) (RR=0,26; IC 95% 0,66-1,16) e comprometimento do funcionamento pré-mórbido^{139,140}(B)¹³⁷(D) (RR=0,27; IC 95% 0,14-0,51). O transtorno delirante persistente pode ocorrer em até 7% dos casos¹⁴¹(B). Do total de casos de esquizofrenia, cerca de 4% têm PEP após os 60 anos¹²⁴(D).

Recomendação

Existem vários contextos clínicos que podem estar subjacentes ao PEP em idosos. Entre eles, os mais comuns são demência¹²⁸(B) e depressão^{128,129}(B). Entretanto, o *delirium* no idoso deve ser o primeiro a ser investigado, devido à gravidade e suas complicações¹²⁸(B).

Outras causas são esquizofrenia^{127,139,140}(B), transtorno esquizoafetivo¹⁰⁶(A), transtorno delirante persistente¹⁴¹(B), transtorno afetivo bipolar¹²⁹⁻¹³¹(B) e induzido por substâncias²¹(A).

14. QUAIS EXAMES LABORATORIAIS E DE IMAGEM PODERIAM SER SOLICITADOS EM UMA AVALIAÇÃO EM SERVIÇO DE EMERGÊNCIA PARA AUXILIAR NO PROCESSO DE EXCLUSÃO DE CAUSAS ORGÂNICAS DE PEP?

O serviço de emergência (SE) é uma parte efetiva do sistema de saúde mental no Brasil, auxiliando no diagnóstico precoce e nos cuidados iniciais ao início dos primeiros sintomas psicóticos¹⁴⁴(B). Cerca de 75% dos pacientes que apresentam um PEP são primeiramente avaliados em um SE¹⁴³(B)³(D). Além disso, apesar da necessidade de uma internação hospitalar ocorrer em aproximadamente 20% dos casos, a grande maioria dos pacientes avaliadas em um SE na rede de saúde pública é encaminhada para atendimento ambulatorial especializado¹⁴²(B).

A elevada demanda e a rotatividade de atendimentos, cuja clientela consiste em pacientes com risco de comportamento auto e hetero-agressivo, são algumas das dificuldades da avaliação de um quadro psicótico num SE¹⁴³(B)³(D). Além disso, a possibilidade de que sinais e sintomas de um PEP possam representar a ocorrência de uma doença clínica ou neurológica, impõe a necessidade de um diagnóstico diferencial adequado. É fundamental que seja realizada uma avaliação clínica detalhada e exame físico extensivo, incluindo avaliação neurológica básica, para que se possa definir quais

exames laboratoriais ou de imagem devem ser solicitados, a fim de se excluir as possíveis causas orgânicas³(D).

Uma das principais causas orgânicas que devem ser excluídas na presença de um episódio psicótico atendido em um SE é o *delirium*. A presença de alterações no exame físico e uma história clínica detalhada (nem sempre possível em função das alterações comportamentais relacionadas ao quadro psicótico) são fundamentais na suspeita diagnóstica. Entretanto, a realização de exames complementares pode ser importante na confirmação da hipótese diagnóstica e investigação da provável causa de *delirium*¹²⁸(B)^{76,77,144}(D). Exames de sangue podem ser realizados para detectar quadros infecciosos, hipo ou hiperglicemia, alterações hidroeletrólíticas (por exemplo, hiponatremia). Gasometria arterial pode auxiliar na investigação de desequilíbrio metabólico em pacientes com doença respiratória primária ou em cetoacidose. Além disso, a realização de radiografia de tórax ou tomografia computadorizada (TC) pode auxiliar na detecção de focos de infecção, na presença de sinais sugestivos ao exame físico^{76,144}(D).

A elevada presença de uso abusivo ou de dependência a substâncias lícitas e ilícitas entre adultos, na presença de um PEP, torna fundamental a necessidade de exclusão de um quadro de intoxicação aguda⁴³(A). De fato, cerca de 40% dos diagnósticos psiquiátricos de pacientes atendidos num SE são de intoxicação por uso de substâncias. Dessa forma, a realização de exames toxicológicos de urina pode auxiliar na confirmação de uso de substâncias potencialmente associadas à presença de sintomas psicóticos. Entretanto,

mesmo na presença de resultados positivos, a causa do PEP pode ficar sem definição, pois a comorbidade entre uso de substâncias e transtornos psicóticos primários é bastante frequente¹⁴⁵(B).

A apresentação psicótica de um quadro epiléptico, sobretudo com foco temporal, deve ser suspeitada, sobretudo em pacientes com história de crises convulsivas prévias ou diagnóstico corrente de epilepsia¹⁴⁶(D). Entretanto, o valor clínico do uso do eletroencefalograma no SE ainda não está bem estabelecido. Em um dos poucos estudos que avaliaram o uso do EEG num SE, Navelet et al. investigaram o uso do EEG na avaliação diagnóstica de crianças e adolescentes apresentando alterações de comportamento em um departamento de emergência. Os autores observaram que o EEG foi útil na avaliação diagnóstica somente de doença convulsiva. Além disso, as taxas de alterações consideradas inespecíficas, entre os pacientes avaliados, foi considerável¹⁴⁷(B). Dessa forma, parece fundamental que exista uma suspeita clínica bem definida para que haja a indicação de realização do EEG no contexto da emergência psiquiátrica.

A utilidade de exames de imagem neurológicos em pacientes atendidos num SE na vigência de um PEP é questionável. Em uma revisão sistemática da literatura, foi evidenciado que apenas 1,3% das tomografia computadorizada e 1,1% das ressonância magnética realizadas em pacientes psicóticos atendidos em departamentos de emergência auxiliaram na identificação de uma causa orgânica para os sintomas psicóticos¹⁴⁸(B). Além da possibilidade de identificar alguma anormalidade anatômica ou vascular, o uso da

neuroimagem num SE deve ser importante na escolha do manejo terapêutico do quadro clínico. Em uma avaliação de 98 tomografias computadorizadas de crânio, realizadas consecutivamente em um departamento de emergência, entre jovens (13-19 anos) com PEP, foram evidenciadas anormalidades em 12% dos exames. Entretanto, em nenhum dos casos, a alteração evidenciada no exame (provavelmente benigna) ajudou na decisão da conduta terapêutica. Da mesma forma, em uma série de 237 tomografias computadorizadas de crânio realizadas em indivíduos com PEP que não exibiam nenhum sinal neurológico focal, não foi encontrada nenhuma lesão relacionada como possível causa do quadro psicótico em investigação¹⁴⁹(A).

De uma forma geral, a realização de exames de neuroimagem para exclusão de causa orgânica de um PEP avaliado num SE deveria se limitar a situações em que a causalidade neurológica é provável (por exemplo, traumatismo cranioencefálico) ou em idosos, quando a presença de uma lesão cerebrovascular aguda deve ser descartada (por exemplo, acidente vascular encefálico)¹⁵⁰(B). Deve-se também levar em consideração que, tanto a tomografia computadorizada quanto a ressonância nuclear magnética são métodos diagnósticos caros, difíceis de serem reali-

zados em indivíduos agitados e que podem, inclusive, ser ansiogênicos, em função do espaço limitado e o intenso ruído ocasionado pelo funcionamento do equipamento¹⁴⁸(B).

Recomendações

A utilização de exames laboratoriais e de imagem na avaliação de um PEP, no contexto da emergência, deve seguir uma hierarquia de investigação clínica e fundamentadas na presença de uma suspeita clínica objetiva de uma causa orgânica.

Os exames laboratoriais são os mais utilizados e devem ser escolhidos de acordo com o tipo de suspeita de causa orgânica^{76,144}(D). Quadro de intoxicação aguda sempre deve ser excluído⁴⁸(A)¹⁴⁵(B), assim como quadro de *delirium*¹²⁸(B). No caso dos exames de neuroimagem, seu uso parece ter uma relação custo/benefício desfavorável, devendo ser utilizados em caso de suspeita de traumatismo craniano ou de lesão vascular cerebral, sobretudo em indivíduos acima dos 50 anos de idade^{148,150}(B).

CONFLITO DE INTERESSE

Lucca G: recebeu reembolso por participação em congressos patrocinados pelas empresas Pfizer, Roche e Sanofi Aventis.

REFERÊNCIAS

1. Reed SI. First-episode psychosis: A literature review. *International Journal of Mental Health Nursing* 2008; 17: 85–91.
2. Sheitman BB, Lee H, Strauss R, Ueberman JA. The Evaluation and Treatment of First-Episode Psychosis. *Schizophrenia Bulletin* 1997;23:653-61.
3. Del-Ben CM, Rufino AC, Azevedo-Marques JM, Menezes PR. [Differential diagnosis of first episode psychosis: importance of optimal approach in psychiatric emergencies]. *Rev Bras Psiquiatr* 2010;32 Suppl 2:S78-86.
4. Menezes PR, Scazufca M, Busatto G, Coutinho LM, McGuire PK, Murray RM. Incidence of first-contact psychosis in Sao Paulo, Brazil." *Br J Psychiatry* 2007; Supl 51: S102-6.
5. Mochcovitch MD, Baczynski TP, Papella M, Chagas MHC, Chaves C, Lucca G, et al. Primeiro episódio psicótico – Diagnóstico. *Diretrizes ABP/ AMB*, 2011.
6. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). Arlington, Va: American Psychiatric Press; 2000.
7. Tohen M, Strakowski SM, Zarate C Jr, Hennen J, Stoll AL, Suppes T, et al. The McLean-Harvard first-episode project: 6-month symptomatic and functional outcome in affective and nonaffective psychosis. *Biol Psychiatry* 2000;48:467-76.
8. Barrett EA, Sundet K, Faerden A, Agartz I, Bratlien U, Romm KL, et al. Suicidality in first episode psychosis is associated with insight and negative beliefs about psychosis. *Schizophr Res* 2010;123:257-62.
9. 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;105:10-7.
10. Yung AR, McGorry PD. The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. *Aust N Z J Psychiatry* 1996;30:587-99.
11. Yung AR, Stanford C, Cosgrave E, Killackey E, Phillips L, Nelson B, et al. Testing the Ultra High Risk (prodromal) criteria for the prediction of psychosis in a clinical sample of young people. *Schizophr Res* 2006;84:57-66.
12. Nelson B, Yung AR. Can clinicians predict psychosis in an ultra high risk group? *Aust N Z J Psychiatry* 2010;44:625-30.
13. Correll CU, Hauser M, Auther AM, Cornblatt BA. Research in people with psychosis risk syndrome: a review of the current evidence and future directions. *J Child Psychol Psychiatry* 2010;51:390-431.

14. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RK, Heinimaa M, Linszen D, Dingemans P, et al. Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European prediction of psychosis study. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:241-51.
15. Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B, Woods SW, Addington J, Walker E, et al. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:28-37.
16. Cullberg J, Levander S, Holmqvist R, Mattsson M, Wieselgren IM. One-year outcome in first episode psychosis patients in the Swedish Parachute project. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:276-85.
17. Iyer SN, Mangala R, Thara R, Malla AK. Preliminary findings from a study of first-episode psychosis in Montreal, Canada and Chennai, India: comparison of outcomes. *Schizophr Res* 2010;121:227-33.
18. Salvatore P, Baldessarini RJ, Tohen M, Khalsa HM, Sanchez-Toledo JP, Zarate CA Jr, et al. McLean-Harvard International First-Episode Project: two-year stability of DSM-IV diagnoses in 500 first-episode psychotic disorder patients. *J Clin Psychiatry* 2009;70:458-66.
19. Thompson KN, McGorry PD, Harrigan SM. Recovery style and outcome in first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2003;62: 31-6.
20. Morgan C, Abdul-Al R, Lappin JM, Jones P, Fearon P, Leese M, et al. Clinical and social determinants of duration of untreated psychosis in the AESOP first-episode psychosis study. *Br J Psychiatry* 2006;189:446-52.
21. Reay R, Mitford E, McCabe K, Paxton R, Turkington D. Incidence and diagnostic diversity in first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:315-9.
22. Marshall M, Rathbone J. Early intervention for psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(6):CD004718.
23. Coentre R, Blanco P, Fontes S, Power P. Initial diagnosis and treatment in first-episode psychosis: can an operationalized diagnostic classification system enhance treating clinicians' diagnosis and the treatment chosen? *Early Interv Psychiatry* 2011;5:132-9.
24. Simon AE, Lester H, Tait L, Stip E, Roy P, Conrad G, et al. The International Study on General Practitioners and Early Psychosis (IGPS). *Schizophr Res* 2009;108:182-90.
25. Mortimer AM. Symptom rating scales and outcome in schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* 2007;50:s7-14.
26. Santor DA, Ascher-Svanum H, Lindenmayer JP, Obenchain RL. Item response analysis of the Positive and Negative Syndrome Scale. *BMC Psychiatry* 2007;15:7:66.

27. Kay SR, Opler LA, Spitzer RL, Williams JB, Fiszbein A, Gorelick A. SCID-PANSS: two-tier diagnostic system for psychotic disorders. *Compr Psychiatry*. 199;32:355-61.
28. Kopelowicz A, Ventura J, Liberman RP, Mintz J. Consistency of Brief Psychiatric Rating Scale factor structure across a broad spectrum of schizophrenia patients. *Psychopathology*. 2008;41:77-84.
29. Dingemans PM, Linszen DH, Lenior ME, Smeets RM. Component structure of the expanded Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS-E). *Psychopharmacology (Berl)* 1995;122:263-7.
30. Tucker P. Substance misuse and early psychosis. *Australasian Psychiatry* 2009;17:291-4.
31. Addington J, Addington D. Patterns, predictors and impact of substance use in early psychosis: a longitudinal study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2007;115:304-9.
32. Lambert M, Conus P, Lubman DI, Wade D, Yuen H, Moritz S, et al. The impact of substance use disorders on clinical outcome in 643 patients with first-episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2005;112:141-14.
33. Cantwell R, Brewin J, Glazebrook C, Dalkin T, Fox R, Medley, et al. Prevalence of substance misuse in first episode psychosis. *Br J Psych* 1999;174:150-3.
34. Barnett JH, Werners U, Secher SM, Hill KE, Brazil R, Masson K, et al. Substance use in a population-based clinic sample of people with first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 2007;190:515-20.
35. Wade D, Harrigan S, McGorry PD, Burgess PM, Whelan G. Impact of severity of substance use disorder on symptomatic and functional outcome in young individuals with first-episode psychosis. *J Clin Psychiatry* 2007;68:767-74.
36. Sorbara F, Liraud F, Assens F, Abalan F, Verdoux H. Substance use and the course of early psychosis: a 2-year follow-up of first-admitted subjects. *Eur Psychiatry* 2003;18:133-6.
37. Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychological Medicine* 2005;33:15-21.
38. van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiology* 2002;156:319-27.
39. Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987; 26;2: 1483-5.
40. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002;325:1212-3.

41. Sevy S, Robinson DG, Napolitano B, Patel RC, Gunduz-Bruce H, Miller R, et al. Are cannabis use disorders associated with an earlier age at onset of psychosis? A study in first episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;120:101-7.
42. Imade AG, Ebie JC. A retrospective study of symptom patterns of cannabis-induced psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 1991;83:134-6.
43. Van Mastrigt S, Addington J, Addington D. Substance misuse at presentation to an early psychosis program. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 2004;39:69- 72.
44. Mahoney JJ, Kalechstein AD, La Garza R, Newton TF. Presence and persistence of psychotic symptoms in cocaine- versus methamphetamine-dependent participants. *Am J Addict* 2008;17:83-98.
45. Chen CK, Lin SK, Sham PC, Ball D, Loh EW, Hsiao CC, et al. Pre-morbid characteristics and comorbidity of methamphetamine users with and without psychosis. *Psychol Med*. 2003;33:1407-14.
46. Rosse RB, Collins JP Jr, Fay-McCarthy M, Alim TN, Wyatt RJ, Deutsch SI. Phenomenologic comparison of the idiopathic psychosis of schizophrenia and drug-induced cocaine and phencyclidine psychoses: a retrospective study. *Clin Neuropharmacol* 1994;17:359-69.
47. Curran C, Neetha B, McBride A. Stimulant psychosis: systematic review. *Br J Psychiatry* 2004;185:196-204.
48. Darke S, Kaye S, McKetin R, Dufflou J. Major physical and psychological harms of methamphetamine use. *Drug Alcohol Rev*. 2008;27:253-62
49. Perälä J, Kuoppasalmi K, Pirkola S, Härkänen T, Saarni S, Tuulio-Henriksen A, et al. Alcohol-induced psychotic disorder and delirium in the general population. *Br J Psychiatry* 2010;197:200-6.
50. Zhang N, Walberg F, Laake JH, Meldrum BS, Ottersen OP. Aspartate-like and glutamate-like immunoreactivities in the inferior olive and climbing fibre system: a light microscopic and semiquantitative electron microscopic study in rat and baboon (*Papio anubis*). *Neuroscience* 1990;38:61-80.
51. Jordaan GP, Nel DG, Hewlett RH, Emsley R. Alcohol-induced psychotic disorder: a comparative study on the clinical characteristics of patients with alcohol dependence and schizophrenia. *J Stud Alcohol Drugs* 2009;70:870-6.
52. Del-Ben CM, Rodrigues CR, Zuardi AW. Reliability of the Portuguese version of the structured clinical interview for DSM-III-R (SCID) in a Brazilian sample of psychiatric outpatients. *Braz J Med Biol Res* 1996;29:1675-82.
53. Saunders JB, Aasland OG, Amundsen A, Grant M. Alcohol consumption and related problems among primary health care patients: WHO collaborative project on early detection of persons with har-

- mfal alcohol consumption--I. Addiction. 1993;88:349-62.
54. Li X, Cooley BC, Gould JS. Ex vivo perfusion with anticoagulated blood decreases ischemia/reperfusion injury. *J Hand Surg Am* 1993;18:629-34.
55. Gómez Arnáiz A, Conde Martela A, Alberto Aguiar Bautista J, Manuel Santana Montesdeoca J, Jorrín Moreno A, Betancor León P. Diagnostic usefulness of Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) for detecting hazardous alcohol consumption in primary care settings. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:121-4.
56. Piontek D, Kraus L, Klempova D. Short scales to assess cannabis-related problems: a review of psychometric properties. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2008;3:25.
57. Møller T, Linaker OM. Using brief self-reports and clinician scales to screen for substance use disorders in psychotic patients. *Nord J Psychiatry* 2010;64:130-5.
58. Cassidy CM, Schmitz N, Malla A. Validation of the alcohol use disorders identification test and the drug abuse screening test in first episode psychosis. *Can J Psychiatry* 2008;53:26-33.
59. Hides L, Cotton SM, Berger G, Gleeson J, O'Donnell C, Proffitt T, et al. The reliability and validity of the Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST) in first-episode psychosis. *Addict Behav* 2009;34:821-5.
60. Henrique IF, De Micheli D, Lacerda RB, Lacerda LA, Formigoni ML. Validation of the Brazilian version of Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST)]. *Rev Assoc Med Bras* 2004;50:199-206.
61. Peters BD, Dingemans PM, Dekker N, Blaas J, Akkerman E, van Amelsvoort TA, et al. White matter connectivity and psychosis in ultra-high-risk subjects: a diffusion tensor fiber tracking study. *Psychiatry Res* 2010;181:44-50.
62. Kuzman MR, Medved V, Terzic J, Krainc D. Genome-wide expression analysis of peripheral blood identifies candidate biomarkers for schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2009;43:1073-7.
63. Holmes E, Tsang TM, Huang JT, Leweke FM, Koethe D, Gerth CW, Nolden BM, Gross S, Schreiber D, Nicholson JK, Bahn S. Metabolic profiling of CSF: evidence that early intervention may impact on disease progression and outcome in schizophrenia. *PLoS Med* 2006;3:e327.
64. Arranz B, Rosel P, Ramírez N, Dueñas R, Fernández P, Sanchez JM, et al. Insulin resistance and increased leptin concentrations in noncompliant schizophrenia patients but not in antipsychotic-naive first-episode schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1335-42.
65. Ramirez N, Arranz B, Martín C, San L. Combined use of platelet serotonergic markers and psychopathological scales as diagnostic screening of a psychotic versus

- a depressive disorder. *Eur Psychiatry*. 2003;18:369-71.
66. Avissar S, Barki-Harrington L, Netchamkin Y, Roitman G, Schreiber G. Elevated dopamine receptor-coupled G(s) protein measures in mononuclear leukocytes of patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;47:37-47.
67. Micó JA, Rojas-Corrales MO, Gibert-Rahola J, Parellada M, Moreno D, Fraguas D, Graell M, et al. Reduced antioxidant defense in early onset first-episode psychosis: a case-control study. *BMC Psychiatry* 2011;14:11-26.
68. González-Pinto A, Mosquera F, Palomino A, Alberich S, Gutiérrez A, Haidar K, et al. Increase in brain-derived neurotrophic factor in first episode psychotic patients after treatment with atypical antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25:241-5.
69. Crespo-Facorro B, Roiz-Santiañez R, Pérez-Iglesias R, Rodríguez-Sánchez JM, Mata I, Tordesillas-Gutiérrez D, et al. Global and regional cortical thinning in first-episode psychosis patients: relationships with clinical and cognitive features. *Psychol Med* 2011;41:1449-60.
70. Adriano F, Caltagirone C, Spalletta G. Hippocampal volume reduction in first-episode and chronic schizophrenia: a review and meta-analysis. *Neuroscientist*. 2012;18:180-200.
71. van Veelen NM, Vink M, Ramsey NF, Kahn RS. Left dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in medication-naive schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;123:22-9.
72. Harrison BJ, Yücel M, Shaw M, Brewer WJ, Nathan PJ, Strother SC, et al. Dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in antipsychotic-naive schizophreniform psychosis. *Psychiatry Res* 2006;148:23-31.
73. Pérez-Iglesias R, Tordesillas-Gutiérrez D, Barker GJ, McGuire PK, Roiz-Santiañez R, Mata I, et al. White matter defects in first episode psychosis patients: a voxelwise analysis of diffusion tensor imaging. *Neuroimage* 2010;49:199-204.
74. Takayanagi Y, Kawasaki Y, Nakamura K, Takahashi T, Orikabe L, Toyoda E, et al. Differentiation of first-episode schizophrenia patients from healthy controls using ROI-based multiple structural brain variables. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:10-7.
75. Lambert M, Conus P, Cotton S, Robinson J, McGorry PD, Schimmelmann BG. Prevalence, predictors, and consequences of long-term refusal of antipsychotic treatment in first-episode psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:565-72.
76. Samuels SC, Evers MM. Delirium: pragmatic guidance for managing a common, confounding, and sometimes lethal condition. *Geriatrics* 2002; 57:32-8.

77. Gleason OC. Delirium. *American family Physician* 2003;67:1027-34.
78. Lewis LM, Miller DK, Morley JE, Nork MJ, Lasater LC. Unrecognized delirium in ED geriatric patients. *Am J Emerg Med* 1995;13:142-5.
79. Friedman JH. Parkinson's disease psychosis 2010: A review article. *Parkinsonism Related Disord* 2010;16:553-60.
80. Fenelon G, Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010; 289:12-7.
81. Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000;123:733-45.
82. Dotchin CL, Jusabani A, Walker RW. Non-motor symptoms in a prevalent population with Parkinson's disease in Tanzania. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:457-60.
83. Sachdev PS. Alternating and Postictal Psychoses: Review and a Unifying Hypothesis. *Schizophrenia Bulletin* 2007; 33:1029-37.
84. Elliott B, Joyce E, Shorvon S. Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy: 1. Elementary phenomena. *Epilepsy Research* 2009; 85:162-71.
85. Savard G, Andermann F, Olivier A, Remillard GM. Postictal psychosis after partial complex seizures: a multiple case study. *Epilepsia* 1991; 32:225-31.
86. Kanner AM, Stagno S, Kotagal P, Morris HH. Postictal psychiatric events during prolonged video-electroencephalographic monitoring studies. *Arch Neurol* 1996; 53:258-63.
87. Logsdail SJ, Toone BK. Postictal psychosis: a clinical and phenomenological description. *Br J Psychiatry* 1988;152:246-52.
88. Fujii D, Ahmed I. Characteristics of psychotic disorder due to traumatic brain injury: An analysis of case studies in the literature. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14:130-40.
89. Fujii DE, Ahmed I. Risk factors in psychosis secondary to traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001;13:61-9.
90. Fujii D, Ahmed I. Psychotic disorder following traumatic brain injury: a conceptual framework. *Cognitive Neuropsychiatry* 2002;7:41-62.
91. Brenner LA, Carlson NE, Harrison-Felix C, Ashman T, Hammond FM, Hirschberg RE. Self-inflicted traumatic brain injury: Characteristics and outcomes. *Brain Inj.* 2009;23:991-8.
92. Alamowitch S, Graus F, Uchuya M, Reñé R, Bescansa E, Delattre JY. Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features. *Brain* 1997;120:923-8.

93. Kayser MS, Kohler CG, Dalmau J. Psychiatric manifestations of paraneoplastic disorders. *Am J Psychiatry* 2010;167:1039-50.
94. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, Dessain SK, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Lynch DR. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurology* 2008;7:1091-8.
95. Neuropsychiatric aspects of HIV-1 infection. *Bull World Health Organ* 1990;68:671-3.
96. Goodkin K. Update on the Neuropsychiatric Aspects of HIV-1 Infection. *CNS Spectr* 2000;5:23.
97. Cavalcante GI, Capistrano VL, Cavalcante FS, Vasconcelos SM, Macêdo DS, Sousa FC, et al. Implications of efavirenz for neuropsychiatry: a review. *Int J Neurosci* 2010;120:739-45.
98. Fong KY, Thumboo J. Neuropsychiatric lupus: clinical challenges, brain-reactive autoantibodies and treatment strategies. *Lupus* 2010;19:1399-403.
99. Sanz M, Constable G, Lopez-Ibor I, Kemp R, David AS. A comparative study of insight scales and their relationship to psychopathological and clinical variables. *Psychol Med*. 1998;28:437-46.
100. Mojtabai R, Bromet EJ, Harvey PD, Carlson GA, Craig TJ, Fennig S. Neuropsychological differences between first-admission schizophrenia and psychotic affective disorders. *Am J Psychiatry* 2000;157:1453-60.
101. Green MF, Nuechterlein KH. Cortical oscillations and schizophrenia: timing is of the essence. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1007-8.
102. Erlenmeyer-Kimling L, Rock D, Roberts SA, Janal M, Kestenbaum C, Cornblatt B, et al. Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York High-Risk Project. *Am J Psychiatry* 2000;157:1416-22.
103. Blumberg HP, Stern E, Ricketts S, Martinez D, de Asis J, White T, et al. Rostral and orbital prefrontal cortex dysfunction in the manic state of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:1986-8.
104. Ali SO, Denicoff KD, Altshuler LL, Hauser P, Li X, Conrad AJ, et al. A preliminary study of the relation of neuropsychological performance to neuroanatomic structures in bipolar disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2000 Jan;13:20-8.
105. Gallhofer B, Lis S, Meyer-Lindenberg A, Krieger S. Cognitive dysfunction in schizophrenia: a new set of tools for the assessment of cognition and drug effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1999;395:118-28.
106. Reichenberg A, Harvey PD, Bowie CR, Mojtabai R, Rabinowitz J, Heaton RK,

- Bromet E. Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. *Schizophr Bull.* 2009;35:1022-9.
107. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: implications for DSM-V criteria and beyond. *Schizophr Bull* 2010;36:36-42.
108. Segal SP, Egle L, Watson MA, Goldfinger SM. The quality of psychiatric emergency evaluations and patient outcomes in county hospitals. *Am J Public Health* 1995;85:1429-31
109. Castro-Fornieles J, Parellada M, Gonzalez-Pinto A, Moreno D, Graell M, Baeza I, et al. The child and adolescent first-episode psychosis study (CAFEPS): design and baseline results. *Schizophr Res* 2007;91(1-3):226-37.
110. Spencer EK, Campbell M. Children with schizophrenia: diagnosis, phenomenology, and pharmacotherapy. *Schizophr Bull* 1994;20:713-25.
111. Asarnow RF, Asamen J, Granholm E, Sherman T, Watkins JM, Williams ME. Cognitive/neuropsychological studies of children with a schizophrenic disorder. *Schizophr Bull* 1994;20:647-69.
112. Russell A. The Clinical Presentation of Childhood-onset Schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994;20:631-46.
113. Pavuluri MN, Herbener ES, Sweeney JA. Psychotic symptoms in pediatric bipolar disorder. *J Affect Disord* 2004;80:19-28.
114. Sala R, Axelson D, Birmaher B. Phenomenology, longitudinal course and outcome of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2009;18:273-vii.
115. Malhotra S, Das PP. Understanding childhood depression. *Indian J Med Res* 2007;125:115-28.
116. Matese M, Matson JL, Sevin J. Comparison of psychotic and autistic children using behavioral observation. *J Autism Dev Disord* 1994;24:83-94.
117. Gartner J, Weintraub S, Carlson GA. Childhood-onset psychosis: evolution and comorbidity. *Am J Psychiatry* 1997;154:256-61.
118. Goldberg B, Soper HH. Childhood psychosis or mental retardation: a diagnostic dilemma. I. Psychiatric and psychological aspects. *Can Med Assoc J* 1963;89:1015-9.
119. Lauterbach MD, Stanislawski-Zygaj AL, Benjamin S. The differential diagnosis of childhood- and young adult-onset disorders that include psychosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008;20:409-18
120. Joshi CN, Booth FA, Sigurdson ES, Bolton JM, Shah NS. Postictal psychosis in a child. *Pediatr Neurol* 2006;34:388-91.
121. Kanner AM, Dunn DW. Diagnosis and Management of Depression and Psychosis

- in Children and Adolescents With Epilepsy. *J Child Neurol* 2004;19 (Suppl 1):S65-S72.
122. Miyamoto T, Kohsaka M, Koyama T. Psychotic episodes during zonisamide treatment. *Seizure* 2000;9:65-70.
123. Tsuji M, Hori S, Asai N, Hamanaka T, Ishikawa T, Hiyoshi T, et al. Two epileptics showing antiepileptic drug-induced psychoses. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1993;47:298-9.
124. Broadway J, Mintzer J. The many faces of psychosis in the elderly. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20: 551-8.
125. Karim S, Burns A. The biology of psychosis in older people. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003;16:207-12.
126. Mitford E, Reay R, McCabe K, Paxton R, Turkington D. Ageism in first episode psychosis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010;25:1112-8.
127. Soares JC, Gershon S. Therapeutic targets in late-life psychoses: review of concepts and critical issues. *Schizophr Res* 1997;27:227-39.
128. Holroyd S, Laurie S. Correlates of psychotic symptoms among elderly outpatients. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:379-84.
129. Kessing LV. Differences in diagnostic subtypes among patients with late and early onset of a single depressive episode. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21:1127-31.
130. Shulman KI, Herrmann N. Bipolar disorder in old age. *Can Fam Physician* 1999: 1229-37.
131. Almeida OP, Fenner S. Bipolar disorder: similarities and differences between patients with illness onset before and after 65 years of age. *Int Psychogeriatr* 2002;14:311-22.
132. Cassidy F, Carroll BJ. Hypocholesterolemia during mixed manic episodes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002;252:110-4.
133. Vasudev A, Palmer T, Thomas A, Burn D, Barker W. Factors predicting discharge of Huntington's disease patients from a neuropsychiatry unit. *Int Psychogeriatr* 2010;22:489-92.
134. Schürhoff F, Bellivier F, Jouvent R, Mouren-Siméoni MC, Bouvard M, Allilaire JF, et al. Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness? *J Affect Disord* 2000;58:215-21.
135. Hays JC, Krishnan KR, George LK, Blazer DG. Age of first onset of bipolar disorder: demographic, family history, and psychosocial correlates. *Depress Anxiety* 1998;7:76-82.
136. Fujikawa T, Yamawaki S, Touhoda Y. Silent cerebral infarctions in patients with late-onset mania. *Stroke* 1995;26:946-9.
137. Howard R, Rabins PV, Seeman MV, Jeste DV. Late-onset schizophrenia and very-

- late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. The International Late-Onset Schizophrenia Group. *Am J Psychiatry* 2000; 157:172-8.
138. Hassett A. A descriptive study of first presentation psychosis in old age. *Aust N Z J Psychiatry* 1999;33:814-24.
139. Castle DJ, Murray RM. The epidemiology of late-onset schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1993;19:691-700.
140. Castle DJ, Wessely S, Howard R, Murray RM. Schizophrenia with onset at the extremes of adult life. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12:712-7.
141. Proctor SE, Mitford E, Paxton R. First episode psychosis: a novel methodology reveals higher than expected incidence; a reality-based population profile in Northumberland, UK. *J Eval Clin Pract* 2004;10:539-47.
142. Santos ME, do Amor JA, Del-Ben CM, Zuardi AW. Psychiatric emergency service in a university general hospital: a prospective study. *Rev Saude Publica* 2000;34:468-74.
143. Oliveira AM, Menezes PR, Busatto GF, McGuire PK, Murray RM, Scazufca M. Family context and duration of untreated psychosis (DUP): results from the Sao Paulo Study. *Schizophr Res* 2010;119:124-30.
144. Somes J, Donatelli NS, Barrett J. Sudden confusion and agitation: causes to investigate! Delirium, dementia, depression. *J Emerg Nurs* 2010;36:486-8.
145. Shafiei T, Gaynor N, Farrell G. The characteristics, management and outcomes of people identified with mental health issues in an emergency department, Melbourne, Australia. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2011;18:9-16.
146. Elliott B. Psychosis and status epilepticus: Borderland or hidden cause? *Epilepsia* 2009;50 Suppl 12:70-2.
147. Navelet Y, Nedelcoux H, Teszner D, Hort-Legrand C, Delanoe C, Devictor D. Emergency pediatric EEG in mental confusion, behavioral disorders and vigilance disorders: a retrospective study. *Neurophysiol Clin* 1998;28:435-43.
148. Goulet K, Deschamps B, Evoy F, Trudel JF. Use of brain imaging (computed tomography and magnetic resonance imaging) in first-episode psychosis: review and retrospective study. *Can J Psychiatry* 2009;54:493-501.
149. Adams M, Kutcher S, Antoniw E, Bird D. Diagnostic utility of endocrine and neuroimaging screening tests in first-onset adolescent psychosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:67-73.
150. Strahl B, Cheung YK, Stuckey SL. Diagnostic yield of computed tomography of the brain in first episode psychosis. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2010;54:431-4.