

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Psicose: relação com Eventos Adversos em fases precoces do desenvolvimento

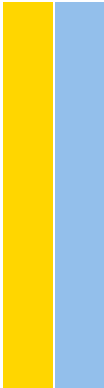
Jéssica Coelho Alves

M

2023



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR



Psicose: relação com Eventos Adversos em fases precoces do desenvolvimento

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Estudante: Jéssica Coelho Alves

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço de correio eletrónico: jessica.alves.7@hotmail.com

Orientadora: Sofia Gomes

Assistente Hospitalar de Psiquiatria, Hospital de Magalhães Lemos, CHUdSA

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço de correio eletrónico: sofiagomes@hmlemos.min-saude.pt

Coorientadora: Liliana Correia de Castro

Assistente Hospitalar Graduada de Psiquiatria, Hospital de Magalhães Lemos, CHUdSA

Professora Auxiliar Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço de correio eletrónico: lilianacastro@hmlemos.min-saude.pt

Maio, 2023

Psicose: relação com Eventos Adversos em fases precoces do desenvolvimento

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Aluna: Jéssica Coelho Alves

Jéssica Coelho Alves

Sob a orientação de:

Assinado por: **SOFIA MANUELA CARVALHO
GOMES**
Num. de Identificação: 12419882
Data: 2023.05.27 17:34:18+01'00'



Sob a coorientação de:

Assinado por: **LILIANA CORREIA DE CASTRO**
Num. de Identificação: 11778923
Data: 2023.05.27 18:12:14 +0100



Resumo

Introdução: A psicose corresponde a uma alteração da percepção da realidade, manifestando-se por delírios, alucinações e desorganização do pensamento, do discurso e do comportamento, diminuição da expressão emocional, da sociabilidade, avolia e anedonia. A interação complexa de vários fatores de risco genéticos e socioambientais em “períodos-chave” do neurodesenvolvimento culmina no surgimento de psicose. Vários estudos apontam para o aumento do risco, frequência e severidade dos sintomas psicóticos em jovens adultos sujeitos a vivências adversas na infância.

Objetivo: Esta dissertação pretende realizar uma revisão bibliográfica sobre a associação entre eventos adversos em fases precoces do desenvolvimento humano e o surgimento de psicose no adulto jovem, possíveis mecanismos neurobiológicos subjacentes e estratégias de prevenção e intervenção.

Metodologia: Procedeu-se à pesquisa e seleção de artigos científicos e outras publicações consideradas importantes com recurso à base bibliográfica *PubMed*, no período temporal de 2000 a 2022, redigidos em língua portuguesa e inglesa, utilizando as palavras-chave: Psicose, Alto risco clínico, Trauma na Infância e Vivências adversas na Infância. Recorreu-se ainda a livros técnicos e a informações da Organização Mundial de Saúde. Foram incluídos no total 119 artigos. Como critérios de inclusão definiram-se as seguintes condições: artigos relativos à prevalência de eventos adversos na infância em indivíduos de alto risco clínico de psicose ou com psicose; à distribuição dos tipos de eventos adversos na infância por género, em indivíduos com alto risco clínico ou com psicose; a mecanismos neurobiológicos explicativos dessa relação; a estratégias de prevenção e intervenção; a desafios éticos. Excluíram-se os artigos que estudam a relação entre eventos adversos na infância e outras doenças psiquiátricas ou não psiquiátricas que não psicose.

Discussão: A história de eventos adversos na infância é frequente em indivíduos com alto risco clínico e em doentes com psicose. Os estudos divergem quanto ao papel isolado destes eventos no desenvolvimento de psicose na idade adulta. Contudo, verifica-se uma relação dose-efeito entre o número de eventos experienciados e a severidade da psicopatologia, com pior funcionamento social e pior prognóstico, mesmo em indivíduos que não transitam para psicose. Vários mecanismos psicológicos, biológicos e genéticos contribuem para o estabelecimento desta relação. Programas de prevenção, rastreio e intervenção precoce em vários domínios permitem

alterar o prognóstico destes indivíduos. Colocam-se algumas questões éticas na gestão destes indivíduos, devido fundamentalmente ao estigma associado à doença mental.

Conclusão: O rastreio de sintomatologia prodrómica em indivíduos com história de eventos adversos em fases precoces do desenvolvimento permite uma atuação precoce, nomeadamente através de terapia cognitivo-comportamental em indivíduos de alto risco clínico de psicose, que se associa a uma redução da taxa de conversão para psicose. Nos indivíduos com psicose estabelecida, os eventos adversos na infância associam-se a pior prognóstico e pior resposta ao tratamento. A família/ cuidadores e o ambiente profissional ou escolar devem ser também alvo de intervenção, para uma melhor integração social destes indivíduos.

Palavras-chave: Psicose, Alto risco clínico, Trauma na Infância, Vivências adversas na Infância

Abstract

Introduction: Psychosis is a change in the perception of reality, manifested by delusions, hallucinations and disorganization of thought, speech and behavior, decreased emotional expression, sociability, avolition and anhedonia. The complex interaction of several genetic and socio-environmental risk factors in “key periods” of neurodevelopment culminates in the onset of psychosis. Several studies point to an increased risk, frequency and severity of psychotic symptoms in young adults that suffered adverse childhood experiences.

Objective: This dissertation aimed to conduct a literature review on the association of adverse life events on early stages of human development and the onset of psychosis in young adults, possible underlying neurobiological mechanisms and prevention and intervention strategies.

Methodology: For this review, we searched for scientific articles using the PubMed bibliographical database, in the period from 2000 to 2022, written in Portuguese and English, based on the keywords Psychosis, Clinical high risk, Childhood trauma and Adverse childhood experiences. Technical books and information from the World Health Organization were also used. A total of 119 scientific articles were included. As inclusion criteria, the following conditions were defined: studies related to the prevalence of adverse childhood experiences in individuals with clinical high risk of psychosis or patients with psychosis; the distribution of adverse childhood experiences by gender, in individuals with clinical high risk of psychosis or patients with psychosis; the explanatory neurobiological mechanisms of this relationship; prevention and intervention strategies; to ethical challenges. Articles related to the linkage between adverse childhood experiences and other psychiatric or non-psychiatric illnesses other than psychosis were excluded.

Discussion: Adverse childhood experiences are frequent in individuals with clinical high risk of psychosis and in patients with psychosis, compared to the general population. Studies differ as to the isolated role of these events in converting clinical high risk individuals to psychosis. However, there is a dose-effect relationship between the number of events experienced and the severity of psychopathology, with worse social functioning and prognosis, even in individuals with no transition to psychosis. Several factors involved in the response to stressful events, namely the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, inflammatory response and epigenetic changes contribute to the establishment of this relationship. Prevention, screening and early intervention programs in various domains allow changing the prognosis of these individuals. Some ethical questions arise in the management of these individuals, mainly due to the stigma associated with mental illness.

Conclusion: Screening for prodromal symptoms in individuals with a history of adverse events in early stages of development allows for early intervention, namely through cognitive-behavioral therapy in individuals at high clinical risk of psychosis, which shows a reduction in the rate of conversion to psychosis. In individuals with established psychosis, adverse events in childhood are associated with worse prognosis and worse response to treatment. The family/caregivers and the professional or school environment should also be a target of intervention, for a better social integration of these individuals.

Keywords: Psychosis, Clinical high risk, Childhood trauma, Adverse childhood experiences

Lista de abreviaturas

ACTH – *Adrenocorticotropic hormone* (hormona adrenocorticotrófica)

BDNF – *Brain-derived neurotrophic factor* (Fator Neurotrófico Cerebral)

CHR – *Clinical High Risk* (alto risco clínico)

CTQ – *Childhood Trauma Questionnaire*

EAI – Eventos Adversos na Infância

EMDR- *Eye Movement Desensitization and Reprocessing* (Dessensibilização e Reprocessamento através dos movimentos oculares)

HHA – (eixo) hipotálamo-hipófise-adrenal

ISRS – Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina

PEP – Primeiro episódio psicótico

PSPT – Perturbação de *Stress* Pós-Traumático

SIPS – *Structured Interview for Psychosis Risk Syndromes*

TCC- Terapia Cognitivo-Comportamental

WHO – *World Health Organization*

Índice

Resumo	<i>i</i>
Abstract	<i>iii</i>
Lista de abreviaturas	<i>v</i>
Introdução.....	<i>1</i>
Objetivos.....	<i>3</i>
Metodologia.....	<i>4</i>
Desenvolvimento.....	<i>6</i>
Evidência da associação entre Eventos Adversos na infância e Psicose.....	<i>6</i>
A influência do gênero	<i>7</i>
O tipo de evento adverso.....	<i>8</i>
Mecanismos envolvidos na relação Eventos Adversos na Infância – Psicose.....	<i>10</i>
Genética e Epigenética.....	<i>10</i>
Eixo Hipotálamo – Hipófise – Adrenal (HHA).....	<i>11</i>
Mecanismos psicológicos.....	<i>13</i>
O ciclo de Eventos Adversos, Psicose e o Futuro risco de Experiências adversas	<i>15</i>
Prevenção e Intervenção	<i>16</i>
Papel da Família e do Suporte Social.....	<i>18</i>
Implicações para a política de saúde.....	<i>19</i>
Intervenções no ambiente de ensino e trabalho.....	<i>20</i>
Desafios éticos.....	<i>21</i>
Conclusão.....	<i>23</i>
Bibliografia	<i>25</i>

Introdução

A psicose corresponde a uma alteração da percepção da realidade caracterizada por disrupção de funções cerebrais importantes, nomeadamente a cognição e emoções. Manifesta-se por delírios, alucinações e desorganização do pensamento, do discurso e do comportamento, para além da sintomatologia designada negativa, com diminuição da expressão emocional, da sociabilidade, avolia e anedonia.¹⁻³ A prevalência das perturbações psicóticas em Portugal, englobando a esquizofrenia, perturbação afetiva bipolar ou formas graves de perturbações depressivas, é de 3-4%. Manifesta-se principalmente no final da adolescência ou no adulto jovem,² estando descrita como uma das principais causas de incapacidade a nível mundial.^{1,3} A interação complexa de vários fatores de risco genéticos e socioambientais em “períodos-chave” do neurodesenvolvimento culmina no surgimento de psicose. Está descrita uma fase prodrómica desta perturbação, verificada em indivíduos com alto risco clínico de psicose (CHR – *clinical high risk*), que pode estender-se durante meses a anos.⁴ Estes indivíduos surgem com síndrome psicótico atenuado, com sintomas menos graves e menos persistentes: sobrevalorização das ideias, desconfiança, alterações da percepção e alterações subtis da fala e da linguagem, associados a distímia e ansiedade. Contrariamente ao que se verifica na psicose, nos indivíduos CHR o *insight* mantém-se relativamente intacto.⁴ A população CHR providencia a oportunidade de um estudo prospetivo e longitudinal do desenvolvimento de psicose, dos fatores de risco associados e dos mecanismos que podem mediar a associação. Estima-se que, entre os adolescentes e adultos jovens que cumprem critérios para CHR, um terço desenvolverá psicose nos próximos 3 anos, o que corresponde a um risco 10 vezes superior ao verificado na população geral (1-3%).^{5, 6}

Os eventos adversos e o trauma na infância correspondem a experiências disruptivas, geradoras de *stress*, desestabilizadoras, que estão além da capacidade de *coping* ou de controlo da criança, com impacto significativo no trajeto típico do desenvolvimento neurológico, biológico e social até à idade adulta.⁷ Inclui experiências de abuso (físico, sexual e psicológico), maus-tratos e negligência em casa ou na comunidade, catástrofes naturais, acidentes, separação ou perda de parentes próximos, rapto e outros eventos negativos e stressantes com grande impacto para a criança, podendo estar envolvida diretamente no acontecimento, ou ser apenas testemunha.⁷ Os eventos adversos na infância (EAI) associam-se a aumento do risco de comportamentos prejudiciais para a saúde - tabagismo, consumo de álcool e drogas -, aumento da criminalidade, baixo nível educacional mas também a aumento do risco de doença física e mental, com alterações comportamentais e emocionais, desenvolvimento de sintomas depressivos ou ansiosos, dificuldades nas relações sociais e perda de habilidades já adquiridas.⁸⁻¹³

O estudo dos fatores envolvidos no desenvolvimento de patologia mental tem como objetivo a identificação precoce de indivíduos em risco. Vários estudos associam os EAI ao desenvolvimento de psicose, apontando para o aumento do risco, frequência e severidade dos sintomas psicóticos em adultos com história de vivências adversas na infância.^{8-10, 14-16} Uma melhor compreensão desta relação, assim como dos mecanismos biológicos e psicológicos subjacentes, permitirá atuar no sentido de prevenir os efeitos negativos destas experiências, rastrear a presença de sintomatologia psicótica e desenvolver estratégias de intervenção.

Objetivos

A psicose, pelas suas manifestações a nível cognitivo e emocional, tem um grande impacto negativo em vários domínios da vida dos doentes. Sendo esta perturbação resultado da interação de fatores genéticos com a exposição ambiental, a intervenção terapêutica deve ser ajustada às vivências de cada indivíduo. O reconhecimento das experiências adversas em fases precoces do desenvolvimento como fator de risco para a psicopatologia e fator modificador do curso da doença, é essencial para uma identificação precoce de indivíduos em risco. Esta dissertação tem como objetivo uma melhor compreensão desta relação através de uma revisão da literatura existente sobre a evidência da associação, a influência do género e do tipo de experiência e os mecanismos neurobiológicos implicados. Adicionalmente, serão alvo de estudo estratégias preventivas e terapêuticas que melhoram o prognóstico destes indivíduos.

Metodologia

Para a elaboração desta revisão bibliográfica, foi realizada a pesquisa e a seleção de artigos científicos e outras publicações consideradas importantes, correspondentes ao período temporal de 2000 a 2022, publicados em língua portuguesa e inglesa. A pesquisa foi efetuada com o recurso à base bibliográfica *Pubmed*. Foram também consultados livros técnicos, nomeadamente a 5ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais, e informações da Organização Mundial de Saúde.

Os artigos foram selecionados com base na leitura do título e *abstract*, tendo em conta os critérios de inclusão e exclusão a seguir definidos, seguida da leitura do texto integral. Em vários casos considerados pertinentes, foi analisada a bibliografia dos artigos selecionados, de forma a identificar outras fontes com informação relevante para a realização da presente revisão bibliográfica. Foram incluídos no total 119 artigos.

A seleção de artigos teve por base as palavras-chave “*Psychosis*”, “*Clinical high risk*”, “*Childhood Trauma*”, “*Adverse childhood experiences*”.

Os critérios de inclusão considerados foram:

- Artigos relativos à prevalência de eventos adversos na infância (EAI), podendo incluir amostras da população geral, indivíduos com alto risco clínico de psicose (CHR) ou com psicose estabelecida;
- Artigos relativos à distribuição dos tipos de EAI por género, em indivíduos CHR ou com psicose;
- Artigos relativos a mecanismos neurobiológicos explicativos da relação entre EAI e o desenvolvimento de psicose na idade adulta;
- Artigos sobre estratégias de rastreio de sintomatologia prodrómica em indivíduos com história de EAI, prevenção de transição em indivíduos CHR, e intervenção em indivíduos com psicose estabelecida;
- Artigos relativos a desafios éticos na gestão de indivíduos CHR ou doentes com psicose e história de EAI.

Os critérios de exclusão considerados foram:

- Artigos que estudam a relação entre eventos adversos na infância e outras doenças psiquiátricas ou não psiquiátricas que não psicose.

Desenvolvimento

Evidência da associação entre Eventos Adversos na infância e Psicose

Atualmente, é consensual que a psicose resulta da interação complexa de múltiplos fatores, quer do foro ambiental e social, quer do foro genético.³ Contudo, os estudos divergem quando se trata de estabelecer uma relação causal entre o trauma na infância e a psicose. Em 2009, *Fisher et al*, num estudo que envolveu 390 doentes em primeiro episódio psicótico (PEP), concluiu que não existia significância estatística suficiente para demonstrar que o trauma na infância aumentasse o risco de psicose.¹⁷ Nos anos que se seguiram, vários estudos demonstraram que os EAI constituem um dos fatores de risco ambientais mais robustos para o desenvolvimento de psicose no adulto.^{8-10, 18} *Trauelson et al.*, num estudo que envolveu 101 participantes com diagnóstico de PEP, verificaram que 89% dos mesmos reportaram história de trauma na infância, em comparação com 37% do grupo controlo.¹⁰ Várias meta-análises da literatura que estuda a magnitude e consistência dos efeitos dos diferentes tipos de trauma e adversidades, concluíram que os EAI, independentemente da natureza da exposição e do tipo de adversidade, aumentam substancialmente o risco de psicose no adulto e que se estes fatores de risco fossem eliminados, o número de doentes com psicose seria reduzido em 33%. Além disso, em estudos que controlaram potenciais confundidores como o uso de canábis, predisposição genética, nível educacional e outras patologias psiquiátricas, o efeito dos EAI mantém-se significativo no desenvolvimento de psicose, o que sugere que esta relação é, pelo menos, parcialmente independente destes fatores.¹⁹⁻²¹ *Bechdolf et al* concluíram que o abuso sexual na infância prediz a transição dos indivíduos CHR para PEP.²² Contrastando com estes resultados, uma meta-análise publicada em 2015 que analisou a prevalência de EAI em indivíduos CHR, concluiu que apesar de muito prevalente nesta população, os eventos adversos não contribuem substancialmente para a transição para psicose, uma vez que esta apenas ocorre em 10-20% dos indivíduos.²³ Adicionalmente, alguns estudos demonstram que os EAI são preditores significativos de conversão dos indivíduos CHR para psicose apenas quando associados a outros preditores como a severidade dos sintomas prodrómicos, o declínio do funcionamento social, dificuldades na aprendizagem verbal e alterações da memória.²⁴

Os estudos reportaram também uma relação dose-efeito: o risco de desenvolver perturbação psicótica é maior se houver história de exposição a vários tipos de trauma ou se a exposição for mais severa.^{9, 10, 15, 25} *Trauelson et al* concluíram que o risco de psicose aumentou 2,5 vezes por cada experiência adversa adicional.¹⁰ Além disso, a cessação da exposição traumática diminui a

incidência de psicose, comparando com indivíduos sujeitos a eventos traumáticos de forma contínua.²⁶

Apesar da divergência dos resultados, alguns estudos demonstram que a exposição traumática está associada a maior severidade dos sintomas psicóticos positivos^{16, 27, 28} - delírios, alucinações, interpretações errôneas da realidade, discurso desorganizado -, à diminuição da performance cognitiva e à associação com distúrbios afetivos na população CHR para psicose.²⁸ *Bailey et al* demonstraram, numa metanálise, que o número total de acontecimentos traumáticos, nomeadamente abuso físico e sexual, se relaciona com um quadro de psicose com sintomas positivos mais marcados, não existindo relação com os sintomas negativos.²⁹ As experiências adversas contribuem ainda para um curso de doença mais prolongada, refratária, hospitalização mais prolongada e menor adesão ao tratamento.^{30, 31}

Existe evidência de que a exposição traumática precede temporalmente a experiência psicótica. Apesar do sentido oposto desta relação ser também possível, excluindo os indivíduos com experiências psicóticas anteriores ao início do estudo, continuamos a verificar que o trauma é altamente preditivo de psicose, e que a ocorrência de eventos adversos tende a preceder o desenvolvimento de psicopatologia.²⁶ Alguns autores mostraram-se céticos relativamente à credibilidade dos estudos que estabelecem uma relação entre a exposição traumática e o desenvolvimento de psicose pelo facto de grande parte destes se basearem em referências retrospectivas de trauma em doentes com psicose, que poderiam procurar que esta exposição constituísse uma justificação para a sua condição, ou que a descrição da experiência traumática fosse fruto do pensamento delirante inerente. Contudo, *Chatziioannidis et al* demonstraram que estes dados retrospectivos são credíveis³² e uma meta-análise concluiu que este método poderia mesmo subestimar a taxa de incidência de trauma na infância. A probabilidade de desenvolver psicose parece semelhante independentemente da menção de história traumática antes ou depois do desenvolvimento de psicose.⁸

A influência do género

A epidemiologia da esquizofrenia é bem conhecida. Esta patologia é mais incidente no sexo masculino, com o sexo feminino apresentando tipicamente uma idade de aparecimento ligeiramente mais tardia.⁴ Os sintomas negativos são mais severos nos homens, com pior funcionamento social e maior associação com consumo de substâncias, enquanto no sexo feminino são mais proeminentes os delírios, as alucinações, mas também a depressão e a baixa autoestima, apesar de se apresentarem normalmente com melhores relações sociais.^{4, 33, 34} Vários autores

estudaram as diferenças de gênero na relação entre as vivências adversas e o surgimento de sintomatologia psicótica, não existindo consenso em diversos parâmetros. *Fisher et al* demonstraram que as mulheres com PEP apresentam o dobro da probabilidade de exposição a abuso físico ou sexual no passado, comparativamente aos controles do sexo feminino, eliminando potenciais confundidores como história familiar ou outra doença mental.¹⁷ Em relação ao sexo masculino, estes autores não verificaram qualquer tipo de experiência adversa que fosse mais comum nos homens que desenvolveram psicose, em relação ao grupo controle.¹⁷ Vários outros estudos concluíram que o abuso físico e sexual, separadamente ou em conjunto, são mais prevalentes nas mulheres do que nos homens^{17, 35, 36}, e que as mulheres obtêm mais pontuação nos questionários referentes a EAI.³⁷ Contudo, *Pruessner et al* compararam diferentes tipos de trauma na infância entre os dois sexos e concluíram que os doentes do sexo masculino reportam maiores taxas de negligência física e emocional do que o sexo oposto. Já o sexo feminino, associa-se mais frequentemente a abuso emocional. Este estudo demonstrou ainda uma percentagem de trauma total superior no sexo masculino.³⁴ Um outro estudo demonstrou que o abuso físico na infância antecipa o surgimento de psicose no sexo feminino, deixando de se verificar, nas mulheres, a idade de aparecimento tipicamente mais tardia – sugerindo que o fator que confere alguma proteção ao sexo feminino, atribuindo-lhe um maior período de vida sem sintomatologia, fosse eliminado pelas consequências do trauma na infância.³⁸ O sexo masculino apresenta, ainda assim, pior prognóstico a longo prazo, com mais sintomas positivos e negativos e pior funcionamento social ao fim de 2 anos de *follow-up*.³⁴

O tipo de evento adverso

Os eventos adversos infantis mais frequentemente reportados são o abuso sexual, físico, emocional e a negligência. A maioria dos estudos demonstra que o tipo de trauma não é determinante na relação exposição traumática – psicose.⁸ Contudo, os eventos adversos intencionais, isto é, com intenção de lesar, estão associados a perturbação psicótica com pior prognóstico.³⁹

Os estudos divergem quanto ao tipo de trauma mais prevalente nos indivíduos com perturbações psicóticas. *Duhig et al* concluíram que o abuso e a negligência emocional são os tipos de trauma mais comuns nestes indivíduos.²⁷ Outros estudos concluem que os eventos mais prevalentes são o abuso físico e emocional.⁴⁰ No entanto, o abuso físico e sexual são os principais traumas preditores de transição para psicose em indivíduos CHR.^{22, 41} Comparativamente a estes, a negligência está menos associada à transição para psicose, mas é fortemente preditiva de défices psicossociais por privação de estímulos positivos (aos quais está exposta uma criança com um desenvolvimento normal). Estes mecanismos diferem do abuso físico e sexual, que desencadeiam uma resposta

anormal ao *stress*.⁴² O abuso parece, ainda, ser o tipo de trauma mais fortemente preditivo de sintomas positivos. Já a negligência não parece correlacionar-se com sintomas específicos (positivos ou negativos).²⁵ Relativamente ao *bullying*, os estudos são consistentes na associação deste tipo de evento traumático com o desenvolvimento de sintomas psicóticos.⁴³

Alguns autores defendem ainda que o estudo dos efeitos do trauma segundo o tipo de evento pode subvalorizar a carga traumática¹⁰ uma vez que, como já foi constatado acima, se verificou uma relação dose-efeito entre a exposição traumática e o desenvolvimento de psicose.

Mecanismos envolvidos na relação Eventos Adversos na Infância – Psicose

Genética e Epigenética

Além de todos os fatores ambientais e sociais, mais recentemente tem sido considerada a genética e a sua interação com estes mesmos fatores no desenvolvimento da psicose. O BDNF corresponde a um dos fatores genéticos mais estudados neste âmbito. Trata-se de uma proteína envolvida na proliferação, regeneração e sobrevivência dos neurónios, nomeadamente em resposta ao *stress*, e na regulação da função cognitiva.⁴⁴ É comum encontrarmos o polimorfismo Val66Met em doentes com esquizofrenia, responsável por diminuir a disponibilidade da proteína na fenda sináptica.⁴⁴⁻⁴⁶ Estudos realizados em animais demonstram que o *stress* crónico diminui os níveis de BDNF no hipocampo.⁴⁷ Níveis elevados de corticóides e citocinas pró inflamatórias (dois marcadores de resposta ao *stress*), nomeadamente a IL-6 (interleucina 6) relacionam-se com baixos níveis de BDNF em indivíduos em PEP.^{44, 48} Deste modo, as vivências adversas na infância surgem como fatores de *stress* psicossocial, que se relacionam com elevados níveis de cortisol e citocinas pró-inflamatórias⁴⁹ que, por sua vez, se mostraram estar associadas à diminuição dos níveis de BDNF. As alterações descritas associam-se a diminuição do volume do hipocampo verificado nos doentes com perturbações psicóticas.^{44, 50-52} Aas *et al* demonstraram que os doentes com psicose portadores do polimorfismo val66met com história de abuso na infância apresentavam défices cognitivos mais marcados comparativamente aos participantes que não experienciaram abuso.⁵¹ A exposição traumática associa-se também a maior expressividade de sintomas positivos nos indivíduos portadores do polimorfismo val66met, comparativamente aos indivíduos com genótipo val/val.¹⁰

Um estudo publicado em 2019, obteve resultados discordantes das relações descritas. Foram avaliados os efeitos (individuais ou por interação) da psicose e do trauma na infância nos níveis séricos de BDNF e IL-6. Contudo, não se verificaram efeitos estatisticamente significativos nas concentrações de citocinas ou fatores de crescimento.⁵³

A enzima COMT apresenta um papel importante no metabolismo da dopamina no sistema nervoso central. O polimorfismo Val158Met condiciona variação da atividade desta enzima, com o genótipo Val/Val associado à diminuição da neurotransmissão da dopamina no córtex pré-frontal. Apesar de não existir consenso, alguns estudos demonstram que indivíduos portadores deste polimorfismo sujeitos a EAI apresentam maior probabilidade de desenvolver experiências psicóticas.⁵⁴ Um outro estudo concluiu que indivíduos com esquizofrenia com genótipo Val/Met e história de abuso físico na infância apresentam sintomas positivos mais severos, ao passo que a história de negligência emocional se associa a maior gravidade da sintomatologia negativa.⁵⁵ Apesar de obterem

resultados discrepantes, os estudos demonstram que polimorfismos deste gene influenciam a relação EAI e psicose.

Um estudo mais recente, publicado em 2021, demonstrou que a hipermetilação do BDNF se associa à psicose apenas na presença de vivências adversas em fases precoces do desenvolvimento.⁴⁹ Outros estudos tinham já sugerido que as experiências traumáticas seriam responsáveis por alterar a programação epigenética do cérebro.⁵⁶ Um outro achado interessante deste estudo foi que o trauma na infância estava mais fortemente associado a hipermetilação do BDNF quando se tratava de abuso emocional, sexual e negligência física; considerando o envolvimento do hipocampo na regulação emocional e comportamental, e a elevada concentração de BDNF nesta estrutura, estes tipos de abuso poderão justificar uma maior hipermetilação. Este estudo corroborou, assim, o princípio de que um dos mecanismos subjacentes à relação entre o trauma na infância e a doença mental no adulto poderá corresponder à diminuição da concentração do BDNF⁴⁹, podendo este constituir um biomarcador dos efeitos das vivências adversas na infância na plasticidade do cérebro humano.⁵⁷

As vivências adversas predis põem a alterações epigenéticas que culminam num fenótipo pró-inflamatório. Vários estudos verificaram hipometilação dos genes responsáveis pela resposta inflamatória nos doentes em PEP que sofreram trauma na infância. *Janusek et al* avaliaram a relação entre trauma na infância e os níveis de cortisol e IL6. Concluíram que os indivíduos com maior exposição a trauma apresentaram maior resposta inflamatória quando expostos a situações de *stress* agudo.⁵⁸

Em suma, apesar da evidência da contribuição genética para o desenvolvimento de doença mental, alterações epigenéticas parecem surgir como resposta às vivências adversas na infância, aumentando o risco de perturbações psicóticas no adulto.

Eixo Hipotálamo – Hipófise – Adrenal (HHA)

O cortisol possui um ritmo circadiano bem conhecido, caracterizado por um pico matinal no momento de acordar, um pico de libertação logo após o acordar, seguido por uma descida dos níveis ao longo do dia até ao momento de ir dormir. Em indivíduos saudáveis, um aumento importante dos níveis de cortisol logo após acordar associa-se a menor sofrimento em resposta a estímulos stressantes do dia a dia.⁵⁹ Contudo, a exposição a stressores promove picos temporários de cortisol entre os picos já definidos fisiologicamente.

Os picos temporários de cortisol traduzem a resposta humana normal ao *stress*, que cursa com alterações fisiológicas (aumento da pressão arterial, da frequência cardíaca e respiratória) e cognitivas (hipervigilância). Estas alterações são adaptativas no adulto, que possui capacidade de agir, de se proteger ou defender, mas não na criança. Durante a infância, este mecanismo pode mostrar-se prejudicial quando se trata de uma resposta contínua a um estímulo fortemente desestabilizador, mesmo quando este é descontinuado.⁶⁰ Os EAI têm a capacidade de “modelar” o cérebro em fases do desenvolvimento consideradas “janelas” que se caracterizam pela maleabilidade, plasticidade cerebral e pela capacidade de integração de estímulos ambientais e biológicos.^{37, 61} Uma das consequências dos EAI neste período são as alterações no desenvolvimento do eixo HHA. Apesar deste eixo se autorregular por feedback negativo, é também controlado pelo sistema límbico e pelo córtex pré-frontal, estruturas que possuem um papel central na resposta emocional ao *stress*.⁶² Uma resposta maladaptativa a eventos stressantes, por alterações do eixo HHA, surge como um potencial mecanismo psicobiológico explicativo da relação entre EAI e o desenvolvimento de psicose na vida adulta. Este efeito tardio de experiências que ocorrem numa idade precoce é explicado pela maturação cerebral que ocorre na adolescência e no início da vida adulta, nomeadamente ao nível das áreas envolvidas na regulação emocional e comportamental (córtex pré-frontal).⁶⁰

Alguns estudos demonstram uma concentração de cortisol aumentada nos doentes com esquizofrenia.^{63, 64} É ainda descrito um aumento do volume hipofisário em indivíduos CHR (principalmente nos que transitam para PEP), em PEP e em indivíduos com história familiar de psicose, o que favorece a hipótese de hiperreatividade do eixo HHA nestes indivíduos. Contudo, este aumento não se verificou nos doentes com esquizofrenia.⁶⁵ Estes resultados parecem demonstrar uma hiperatividade do eixo HHA em fases precoces do desenvolvimento de esquizofrenia. Verifica-se ainda um menor pico de libertação ao acordar nos doentes com esquizofrenia ou em PEP, mas não nos indivíduos CHR, podendo constituir um marcador de risco.⁶⁶ Os estudos revelam uma relação sinérgica entre o eixo HHA e os circuitos dopaminérgicos, com o aumento da secreção de cortisol associado ao aumento da atividade da dopamina no sistema mesolímbico.⁶⁷

Relativamente à reatividade do eixo HHA aos EAI, não existe consenso: alguns estudos demonstram hiperatividade do eixo, enquanto outros concluem existir hipoatividade do mesmo ou atividade normal.⁵² O mesmo se verifica relativamente à regulação diurna dos níveis de cortisol. Os autores colocam a possibilidade das anormalidades do eixo serem específicas do tipo ou da severidade do trauma.⁶⁸ Em mulheres sem psicopatologia, *Klaassens et al* demonstraram não existir alterações

nos níveis diurnos de cortisol nas participantes com história de EAI, comparativamente ao grupo controlo do mesmo sexo sem história de EAI, mas concluíram existir uma hiporeatividade do eixo.⁶⁹ Alguns estudos demonstram que doentes com esquizofrenia com história de trauma na infância apresentam níveis de cortisol mais elevados, comparativamente aos doentes sem história traumática⁶³, enquanto outros estudos apontam níveis mais baixos.⁷⁰ *Mansueto et al* demonstraram que indivíduos em PEP com história de EAI apresentam níveis de cortisol mais elevados.⁷¹ Doentes com esquizofrenia e história de abuso emocional apresentam menor pico de libertação em resposta ao *stress* psicossocial do que os doentes sem esse historial. Contudo, em subgrupos com exposição traumática severa, o pico de libertação em doentes com esquizofrenia aproxima-se dos valores obtidos no grupo controlo.⁷²

Segundo o modelo de sensibilização ao *stress*, uma hiperativação do eixo HHA por exposição a eventos stressantes de forma persistente aumenta a vulnerabilidade para psicopatologia no sentido em que é necessário menos *stress* para atingir um limite suportado que é determinado genética e biologicamente – como se a exposição precoce ao *stress* criasse um novo *set point* para os níveis de cortisol nestes indivíduos.⁶⁰ Assim, alguns autores defendem que os EAI tornam os indivíduos mais suscetíveis ao desenvolvimento de psicopatologia, quando expostos, mais tarde, a fatores de *stress* que atuam como desencadeadores.⁷³ O menor pico de libertação ao acordar ou em resposta ao *stress* psicossocial, aparentemente incongruente, pode ser explicado por uma pequena reserva de cortisol para gerar uma resposta robusta a um evento stressante agudo, já que o eixo está cronicamente hiperativado e sobrecarregado. No entanto, os estudos não são consistentes relativamente ao papel dos EAI sobre o eixo HHA, constituindo este modelo um possível mecanismo explicativo da relação EAI – psicose.

Mecanismos psicológicos

Mais do que alterações biológicas explicativas da relação eventos adversos na infância e psicose na vida adulta, os estudos debruçam-se ainda em mecanismos psicológicos envolvidos neste processo.

Os eventos traumáticos alteram de forma importante o esquema cognitivo das crianças, promovendo distorções do pensamento que originam uma visão do mundo como perigoso; do próprio como vulnerável, humilhado e subordinado; e dos que o rodeiam como ameaças. Estas alterações do esquema cognitivo promovem o desenvolvimento de locus de controlo externo ou vieses de atribuição causal.¹⁴ Vários estudos concluíram que estas crenças negativas e maladaptativas são mediadores dos delírios persecutórios, alucinações e interpretações erróneas da realidade experienciados pelos doentes com perturbações psicóticas.⁷⁴ *Kilcommons and*

Morrison demonstraram existir uma relação entre o tipo de trauma e o tema dos delírios e alucinações experienciados.⁷⁵

Alguns autores referem que as intrusões, consistindo na invasão do pensamento do indivíduo de forma repetida e involuntária por memórias indesejadas de um evento traumático, com envolvimento de componentes sensoriais, emocionais ou fisiológicas⁴, podem ser mediadoras da relação entre EAI e os sintomas positivos na psicose, desviando a atenção para o estímulo ameaçador e originando inferências incorretas.⁷⁶

A regulação emocional é altamente influenciada pelo ambiente em que a criança se desenvolve. Experiências traumáticas diretamente relacionadas com este ambiente (como violência doméstica) dificultam as estratégias de regulação emocional e a formação de representações internas seguras, e facilitam a atribuição de significado negativo a um estímulo neutro.^{77, 78} *Wigman et al* demonstraram que a desregulação emocional e a avaliação negativa da realidade, quando prolongados, se associam a aumento do risco de psicose.⁷⁹ Doentes com psicose e história de EAI apresentam maior sensibilidade emocional e mais sentimentos de culpa, insegurança e solidão associados a eventos adversos diários.⁸⁰

A teoria da vinculação define que as experiências com os conviventes da criança durante o seu desenvolvimento precoce geram representações mentais de si próprio e dos outros que contribuem para o desenvolvimento de comportamentos orientativos das interações sociais ao longo da vida. Os maus-tratos infantis são considerados uma das principais causas de vinculação insegura, aumentando a probabilidade de baixa autoestima e de dificuldade em confiar nos conviventes.⁸¹ Uma vinculação insegura pode ser a base para a associação entre trauma e psicose.⁸² Um estudo que investigou a associação entre maus-tratos infantis e sintomas psicóticos, concluiu que a relação é parcialmente mediada pelo tipo de vinculação, principalmente nos indivíduos CHR, o que sugere que a vinculação poderá ter um papel mais marcado em fases subclínicas.⁸¹

A exposição a eventos traumáticos tem sido fortemente associada à indução de experiências dissociativas. A dissociação consiste na disrupção da integração normal de funções como a consciência, memória, identidade, emoção, percepção, representação corporal, controlo motor e comportamento.⁴ Esta distorção cognitiva facilita o surgimento de sintomatologia psicótica.⁷⁵ Um estudo que explorou as associações entre trauma na infância e dissociação em doentes em PEP, doentes psicóticos crónicos e no grupo controlo não psicótico concluiu que a maior severidade do trauma se associa a sintomas dissociativos mais marcados e que os doentes crónicos reportaram maior grau de dissociação quando expostos a abuso emocional.⁸³

O ciclo de Eventos Adversos, Psicose e o Futuro risco de Experiências adversas

Os EAI associam-se a alterações do desenvolvimento neurocognitivo, social e emocional, com alterações da percepção do próprio, promovendo comportamentos maladaptativos, diminuindo a capacidade de *coping* e de regulação emocional e aumentando a vulnerabilidade ao *stress*.⁸⁴ Todo este processo é causa de isolamento da criança por dificuldades de integração social. Constituindo a capacidade de resolução de problemas e o suporte social importantes fatores protetores de doença mental, os EAI surgem como base para a psicopatologia.⁸⁵ Além disso, a exposição traumática atribui um pior prognóstico aos indivíduos CHR e aos doentes com psicose, associando-se desde logo a maior complexidade e severidade dos sintomas à apresentação e pior *outcome* funcional a longo prazo, assim como a comorbilidades.^{84, 86, 87} A hipervigilância, as alterações cognitivas e do funcionamento social e os comportamentos de alto risco como o uso de substâncias e o crime culminam na vulnerabilização do indivíduo para outras experiências traumáticas no futuro.

Prevenção e Intervenção

Tal como a doença cardiovascular pode ser prevenida tratando fatores de risco como hipertensão e dislipidemia, e tal como as doenças oncológicas têm melhor prognóstico quando detetadas precocemente, a doença mental é passível de prevenção e/ou de atuação precoce, no sentido de melhorar o *outcome* destes indivíduos.⁸⁸⁻⁹⁰ Dada a relação entre EAI e o risco de psicopatologia na idade adulta, é relevante que as crianças com história de trauma sejam avaliadas e tratadas adequadamente. A TCC focada no trauma constitui a intervenção que demonstrou maior evidência na redução da sintomatologia pós traumática^{91, 92}, sendo ainda utilizadas outras formas de tratamento como a Dessensibilização e Reprocessamento através dos movimentos oculares (EMDR).⁹³ É importante referir que os EAI associam-se a pobre funcionamento social persistente, independentemente da presença de sintomas psicóticos atenuados no futuro, pelo que é importante intervir.⁸⁹ Em indivíduos com história de exposição traumática na infância, a pesquisa de sintomas prodrómicos é pertinente dada a prevalência destes acontecimentos em indivíduos CHR: 86,8% apresentam história de EAI, sendo esta percentagem muito superior à apresentada pela população geral (42,7 a 60%) e semelhante à verificada nos doentes com psicose.²³ São utilizadas ferramentas de rastreio, como o questionário prodrómico – PQ-16 – e de diagnóstico, como CAARMS – *Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State* – e SIPS – *Structured Interview for Psychosis Risk Syndromes*.⁹⁰

Os indivíduos CHR apresentam *insight* relativamente preservado e, por isso, é mais provável que procurem ajuda médica, constituindo uma janela de oportunidade de tratamento com maior flexibilidade cognitiva, comparativamente aos doentes com psicose, reforçando a pertinência da pesquisa de sintomas atenuados em indivíduos com história de EAI, permitindo atuação nesta fase de maior aceitabilidade do tratamento por parte do indivíduo. O risco de transição para psicose depende de vários fatores: idade, história pessoal e familiar, severidade dos sintomas, atingimento cognitivo, declínio do funcionamento social, natureza do tratamento instituído, instrumentos diagnósticos utilizados e período de follow-up, o que explica as divergências entre os diferentes estudos relativamente à proporção de indivíduos que transita, que varia de 10 a 70%.²⁴ Um estudo longitudinal que envolveu 291 indivíduos CHR, utilizando a SIPS para avaliação de conversão para psicose, obteve um risco de 35% aos 3 anos.⁵ Contudo, foi demonstrada uma diminuição do risco de transição para psicose em indivíduos CHR submetidos a estratégias de prevenção.⁹⁴ A TCC é considerada, segundo as *guidelines* europeias, a intervenção de primeira linha na prevenção de transição para psicose, podendo ser complementada com antipsicóticos de 2ª geração em baixa dose para estabilização dos sintomas, principalmente se estes interferirem com a terapia.⁸⁹ Os

antipsicóticos não são considerados mais eficazes do que a TCC, em parte devido à menor tolerância provocada pelos efeitos laterais.⁹⁴

Em doentes com psicose estabelecida, o trauma associa-se a pior prognóstico e pior resposta ao tratamento^{84, 87} e aumenta o risco de PSPT em resposta ao PEP.⁹⁵ Num estudo que investigou a evolução sintomática de indivíduos com perturbações do espectro da esquizofrenia durante 52 semanas de tratamento com antipsicóticos, os doentes com história de EAI revelaram uma resposta inicial mais demorada aos fármacos.⁹⁶ Deste modo, nos indivíduos com história traumática na infância, pode ser válido um período de avaliação mais longo antes de considerar alterar o fármaco utilizado. Os autores concluíram ainda que a olanzapina apresenta uma eficácia menor comparativamente à amisulprida e ao aripiprazol.⁹⁶ Nos indivíduos com psicose e PSPT, as intervenções baseadas no trauma representam uma estratégia terapêutica. Os estudos demonstram resultados promissores quando implementada terapia baseada no trauma em doentes com perturbações do espectro da esquizofrenia, incluindo a TCC e Dessensibilização e Reprocessamento através dos movimentos oculares (EMDR).⁹⁷ Alguns autores mostram-se relutantes à aplicação destas intervenções pelo risco de dano iatrogénico provocado pelo processamento de memórias traumáticas, mecanismo chave na terapia focada no trauma.^{91, 98} Contudo, os estudos têm demonstrado que estes tratamentos são seguros, diminuindo as exacerbações da doença e reduzindo o risco de revictimização.^{93, 95, 97} A associação entre EAI e os sintomas psicóticos é útil na normalização das experiências destes doentes, na redução do seu sofrimento e na perceção de controlo da sua condição.

Papel da Família e do Suporte Social

Nas famílias com historial de abuso, é importante a implementação de programas de intervenção, prevenindo a perpetuação do mesmo, melhorando a relação pais-filhos e diminuindo o risco de doença mental, incluindo doença psicótica.^{99, 100} A população CHR é caracteristicamente jovem e, assim sendo, é comum que habitem ainda com os progenitores. *McMahon et al* concluíram que o suporte familiar possui um papel importante no estabelecimento da relação entre EAI e experiências psicóticas em adolescentes. Um maior suporte social e familiar associa-se a maior reconhecimento de doença mental e maior facilidade em procurar ajuda psiquiátrica.¹⁰¹ Outros estudos estabelecem a relação entre o trauma na infância e um suporte familiar pobre.¹⁰² *Miklowitz et al* demonstraram que programas de intervenções focados na família possuem eficácia profilática nos indivíduos CHR, com diminuição da sintomatologia positiva atenuada.¹⁰³ Estes programas devem incluir educação parental, aconselhamento sobre saúde mental e referência para serviços de ação social. Em crianças com exposição traumática, os cuidadores devem ser também avaliados principalmente por sentimentos de culpa, incapacidade de proteger os seus filhos, por eles próprios desenvolverem *stress* pós traumático ou pela forma como abordam a criança sobre o evento.¹⁰⁴

O apoio a um doente com psicose pode ser desafiante para os cuidadores, sendo causa de sofrimento emocional pela grande disponibilidade física e mental necessária. Neste sentido, poderá também ter interesse o acesso a grupos de suporte, psicoeducação, terapia individual ou para os cuidadores. Estas intervenções têm como objetivo melhorar a relação familiar, promovendo a perceção do doente sobre o apoio do cuidador e a comunicação entre ambos, capacitando-os para a resolução de eventuais problemas ou conflitos, e ainda o reconhecimento precoce de surtos.^{103, 105} Ao nível do cuidador, os estudos demonstram que nas famílias sujeitas a psicointervenção se verificam níveis menores de sensação de sobrecarga e angústia e maior perceção de apoio profissional e social.^{105, 106} Ao nível do doente, a estabilidade emocional da família é importante para um melhor curso da doença, aumentando a adesão à terapêutica, diminuindo os níveis de *stress*, as taxas de exacerbações e hospitalização.¹⁰⁵ Um estudo comparou o *outcome* dos doentes tratados com antipsicóticos e psicoeducação familiar, apenas antipsicótico e sem qualquer intervenção, concluindo que os indivíduos que cumpriram a terapia familiar e o antipsicótico apresentaram menos exacerbações da doença do que os restantes grupos.¹⁰⁷

Implicações para a política de saúde

A história de EAI em indivíduos CHR associa-se a mais gastos em saúde devido, principalmente, à sintomatologia negativa.¹⁰⁸ A deteção de sintomatologia prodrómica em indivíduos com história de EAI permite economizar custos na saúde mental. *Ising et al* concluíram que a adição da TCC aos cuidados de rotina prestados na prevenção da transição para psicose é viável e mais económica por cada transição prevenida.¹⁰⁹ A transição para psicose piora o prognóstico dos doentes, o que se traduz num pico de custos de tratamento e diminui a sua produtividade (em grande parte) para o resto da vida, o que se repercute a nível da economia.^{109, 110} Estes resultados mantiveram-se ao fim de 4 anos de seguimento.¹¹⁰ É importante ter em conta que a maioria dos indivíduos que não transitam para psicose apresentam, ainda assim, um pobre funcionamento social, e desenvolvem outras comorbilidades como depressão e ansiedade. Os EAI associam-se a maior desemprego nos indivíduos CHR e a mau funcionamento social.¹¹¹ Neste sentido, a TCC melhora o prognóstico dos indivíduos CHR, com diminuição da incidência de comorbilidades e aumento do número de indivíduos com remissão completa dos sintomas prodrómicos e ainda se mostrou mais económica a curto e a médio prazo.¹¹⁰

Intervenções no ambiente de ensino e trabalho

As crianças sujeitas a EAI, com repercussões a nível do seu normal desenvolvimento cognitivo e social, apresentam elevada probabilidade de dificuldades no seguimento do percurso escolar preconizado. Neste sentido, pode ser necessário um plano educacional específico. Um estudo demonstrou a importância e o papel dos professores na identificação de dificuldades sociais em crianças em idade escolar, pois estas parecem representar um marcador de vulnerabilidade para perturbações psicóticas. Para além disso, é importante estar atento a possíveis fatores stressantes no ambiente escolar, como o *bullying*, que pode desencadear ou agravar a sintomatologia psicótica.¹¹²

Nos indivíduos que desenvolvem perturbações psicóticas na idade adulta, a PORT (*Patient Outcomes Research Teams*) recomenda o auxílio de qualquer doente com esquizofrenia que expresse interesse na procura e na manutenção de emprego.¹⁰⁵ Não existe evidência de que o envolvimento dos doentes no trabalho seja responsável por qualquer *outcome* negativo (exacerbação dos sintomas ou aumento do *stress*). Além disso, os estudos demonstram que os doentes que possuem suporte são capazes de trabalhar mais horas e de ter salários mais elevados.¹⁰⁵ *Dixon et al* sugerem que estes indivíduos sejam inseridos no mercado de trabalho competitivo (vs protegido) e reforçam a necessidade de integração dos serviços de saúde mental e do emprego. Apesar deste modelo de suporte ser o mais recomendado, não existe evidência de que os doentes alcancem a independência financeira ou que mantenham o emprego a longo prazo.¹⁰⁵

Desafios éticos

Estando já esclarecida a relação entre eventos impactantes ao nível do desenvolvimento da criança e o surgimento de sintomatologia psicótica na vida adulta, é relevante ter em consideração as consequências de um rastreio apertado ou mesmo de um diagnóstico. Os instrumentos utilizados na identificação de indivíduos CHR apresentam uma elevada sensibilidade, mas uma baixa especificidade – 2/3 dos indivíduos não irão desenvolver psicose nos próximos 3 anos.^{5, 6} Ainda assim, este “rótulo” não deixa de se associar ao estigma atribuído à esquizofrenia, podendo desta forma ter consequências nos jovens que se vêm classificados neste termo: estes podem pensar que a (possível) doença definirá quem serão, reduzindo as suas expectativas ou desejos em termos de educação, emprego e vida pessoal, com receio de que a exposição a fatores de *stress* desencadeie ou agrave os seus sintomas.¹¹³ Num estudo que comparou o estigma associado a várias perturbações mentais entre estudantes universitários, verificou-se que o desejo de distanciamento social demonstrado sobre indivíduos com diagnóstico de esquizofrenia e CHR era semelhante e que diminuía quando acrescida a informação sobre o verdadeiro risco de psicose. As perturbações psicóticas despertaram mais repulsão do que outras doenças psiquiátricas.¹¹⁴ Estes resultados reforçam a necessidade de educar a população sobre saúde e doença mental. Por outro lado, a verdadeira etiologia da sensação de estigmatização foi já questionada em alguns estudos: será esta percepção verdadeiramente provocada por atitudes das pessoas que rodeiam o indivíduo, ou será consequência da sua sintomatologia, com ideias de referência e suspeição?¹¹⁵ Mais, o estigma não se desenvolve apenas com o “rótulo” mas também com comportamentos do indivíduo que proporcionam situações sociais consideradas embaraçosas, já que muitos doentes reportam estigma sem nunca terem recebido qualquer diagnóstico ou procurado ajuda psiquiátrica.¹¹³ Independentemente destas questões, os riscos emocionais associados ao estigma são reais.

Nos indivíduos com historial de EAI, é ainda mais relevante a evicção de mais um fator de *stress*, neste caso, uma classificação de risco que poderá não se revelar verdadeira. Por outro lado, a percepção do estigma associa-se a redução do bem-estar¹¹⁶ e aumento da ideação suicida¹¹⁷, mas o autorreconhecimento como doente psiquiátrico prediz maior empenho no tratamento¹¹⁷.

Na tentativa de evitar toda esta cadeia de consequências que um diagnóstico clínico pode acarretar, colocou-se a hipótese de selecionar a informação fornecida, quer aos indivíduos que procuram ajuda, quer aos cuidadores, limitando o uso dos termos “psicose” e “esquizofrenia”. No entanto, esta prática suscita questões éticas, nomeadamente ao nível da limitação da autonomia destes

indivíduos, ainda que para o seu próprio bem – paternalismo. Além disso, a evicção destes termos reforça a ideia de que esta patologia deve manter-se em segredo, que é motivo de vergonha.¹¹³

Uma possível abordagem será informar os indivíduos que procuram ajuda com sintomatologia psicótica atenuada que ter um diagnóstico significa ter uma explicação para os sintomas experienciados e ainda uma intervenção mais direcionada de modo a diminuir o risco de transição para psicose manifesta. Além disso, capacita o indivíduo e os cuidadores para procura de tratamentos e para evicção de possíveis fatores exacerbantes, como o consumo de drogas.^{113, 118}

A compreensão da sua própria condição é essencial para enfrentar as consequências da mesma, pelo que o direito a ser informado e o respeito pela autonomia do doente se parecem sobrepor à proteção conferida pelo desconhecimento do diagnóstico. Vários aspetos deverão ser considerados, como outras comorbilidades, o *insight*, o contexto social e a cultura em que estão inseridos, assim como as capacidades cognitivas do indivíduo.^{113, 118} Além disso, atualmente considera-se a TCC como a forma de intervenção mais eficaz no CHR, distinguindo-se da terapêutica farmacológica que apresenta efeitos secundários consideráveis que são causa de má adesão terapêutica.⁹⁴

A decisão de informar sobre o diagnóstico levanta, assim, várias questões éticas. Contudo, é consensual que, perante a decisão de informar, o médico deve fornecer informação clara e cuidada e providenciar suporte quer ao doente, quer aos familiares.

Conclusão

Os EAI são considerados, por muitos autores, fator de risco para o desenvolvimento futuro de sintomatologia psicótica.^{8-10, 18-21} Sendo um fator de risco, não constitui um motivo essencial nem suficiente, atuando sinergicamente com a suscetibilidade genética do indivíduo e outros fatores ambientais, culminando no surgimento de psicopatologia. Ainda assim, é possível estabelecer esta associação, com evidência de uma relação dose-efeito^{9, 10, 15, 25} entre a exposição traumática e o surgimento de psicose e estabelecimento de uma relação temporal²⁶. Os mecanismos pelos quais os EAI facilitam a psicopatologia são complexos e ainda não totalmente conhecidos, envolvendo fundamentalmente mecanismos psicológicos^{14, 74-83}, alterações da resposta ao *stress*^{52, 63, 68, 71-73} e alterações genéticas e epigenéticas^{47, 49, 51, 54, 55, 119}.

A pesquisa de sintomatologia prodrômica em indivíduos com história de vivências adversas na infância permite uma atuação precoce, numa fase em que o indivíduo se apresenta com *insight* relativamente preservado e mais recetivo a ajuda médica. É ainda relevante ter em conta que os EAI são muito frequentes entre a população CHR²³ e atribuem um pior prognóstico⁸⁹. O risco de transição para psicose depende de vários fatores, de entre os quais o tipo de tratamento instituído - a TCC constitui a intervenção com maior evidência de melhoria da sintomatologia psicótica em indivíduos CHR.⁸⁹ A história de EAI tem implicações no tratamento dos doentes com psicose^{84, 87}, sendo expectável uma resposta mais demorada aos antipsicóticos⁹⁶, e associa-se a maior risco de PSPT no seguimento do PEP⁹⁵. Em indivíduos com psicose e PSPT, as terapias baseadas no trauma mostraram-se seguras e eficazes.^{93, 95, 97} Sendo a psicose uma condição que afeta o indivíduo em vários domínios, são ainda relevantes as intervenções ao nível da família¹⁰³⁻¹⁰⁷, assim como no trabalho¹⁰⁵ ou ambiente escolar¹¹².

A história de EAI em indivíduos CHR associa-se a mais gastos em saúde.¹⁰⁸ O rastreio de sintomatologia prodrômica permite economizar custos, uma vez que a TCC se mostrou viável e económica a curto e médio prazo na prevenção de transição para psicose e na promoção de um melhor funcionamento social.^{109, 110} A transição piora consideravelmente o prognóstico destes doentes, traduzindo-se em necessidade de tratamentos mais dispendiosos e diminuição da sua produtividade.^{90, 109, 110}

A atribuição do “rótulo” de CHR a indivíduos já expostos a um elevado grau de *stress* durante a infância levanta algumas questões éticas. Além do elevado grau de incerteza sobre a probabilidade de transição para psicose^{5, 6}, o estigma surge como um fator de *stress* adicional para estes

indivíduos^{113, 114}. Por outro lado, ocultar o diagnóstico e o prognóstico limita a sua autonomia¹¹³. O conhecimento da sua condição permite enquadrar os sintomas experienciados e possibilita uma intervenção direcionada.^{94, 113, 117, 118} Assim, a decisão de informar deve ser ponderada tendo em conta comorbilidades, *insight* e contexto social.^{113, 118}

A revisão da literatura permite apontar algumas limitações dos estudos publicados. Alguns autores referem a necessidade de definir mais concretamente alguns termos no momento da entrevista ou realização de questionários, dadas as diferenças culturais que dificultam a definição de “abuso”. Para além disso, os estudos são inconsistentes na distinção entre eventos adversos e traumáticos e na definição da severidade dos mesmos, assim como no período temporal em que ocorrem. Por este motivo, seria importante considerar o impacto pessoal do evento e não somente o acontecimento em si. Para compreender melhor o papel dos EAI e a interação destes com outros fatores de risco ou protetores, seria ainda necessário controlar algumas variáveis como o uso de substâncias e o suporte social, respetivamente.

Outra limitação prende-se com a evidência limitada sobre a eficácia das intervenções precoces baseadas na história traumática em indivíduos CHR, comparando as taxas de transição entre indivíduos tratados e não tratados. Múltiplos preditores de psicose, nomeadamente os EAI, estão também envolvidos no surgimento de outras doenças psiquiátricas, como perturbações do humor. Deste modo, seria relevante a inclusão de grupos-controlo psiquiátricos para delinear que fatores são específicos ou partilhados com outras patologias e por que motivo se desenvolve uma patologia em detrimento de outra.

Em suma, a relação demonstrada, apesar de ainda não totalmente compreendida, pretende alertar os profissionais de saúde para o risco de desenvolvimento de sintomatologia psicótica em indivíduos expostos a EAI, com implicações ao nível do tratamento e do prognóstico. Numa população caracteristicamente jovem, a melhoria das capacidades cognitivas e comportamentais, com promoção da integração social e da capacidade de resolução de problemas é imperativa.

Bibliografia

1. World Health Organization. Mental Disorders 2022 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>].
2. Coentre R, Levy P. [Early Intervention in Psychosis in Portugal: Where Are We?]. *Acta Med Port*. 2020;33(9):540-2.
3. Association AP. What is Schizophrenia? 2022 [Available from: <https://www.psychiatry.org/patients-families/schizophrenia/what-is-schizophrenia>].
4. Association AP. Diagnostic and Statistical manual of mental disorders DSM-5. fifth ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
5. 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(1):28-37.
6. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsä E, Pirkola S, et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(1):19-28.
7. Folcarelli EGaaC. Child Traumatic Stress: What Every Policymaker Should Know. Durham, NC and Los Angeles: The National Traumatic Stress Network; 2008.
8. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieveise R, Lataster T, Viechtbauer W, et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull*. 2012;38(4):661-71.
9. Croft J, Heron J, Teufel C, Cannon M, Wolke D, Thompson A, et al. Association of Trauma Type, Age of Exposure, and Frequency in Childhood and Adolescence With Psychotic Experiences in Early Adulthood. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(1):79-86.
10. Trauelsen AM, Bendall S, Jansen JE, Nielsen HG, Pedersen MB, Trier CH, et al. Childhood adversity specificity and dose-response effect in non-affective first-episode psychosis. *Schizophr Res*. 2015;165(1):52-9.
11. Hughes K, Ford K, Bellis MA, Glendinning F, Harrison E, Passmore J. Health and financial costs of adverse childhood experiences in 28 European countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2021;6(11):e848-e57.
12. Campbell JA, Walker RJ, Egede LE. Associations Between Adverse Childhood Experiences, High-Risk Behaviors, and Morbidity in Adulthood. *Am J Prev Med*. 2016;50(3):344-52.
13. What is a traumatic event? Los Angeles: The National Child Traumatic Stress Network; [updated 05/04/2023. Available from: <https://www.nctsn.org/what-is-child-trauma/about-child-trauma>].
14. Croft J, Martin D, Madley-Dowd P, Strelchuk D, Davies J, Heron J, et al. Childhood trauma and cognitive biases associated with psychosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246948.
15. Janssen I, Krabbendam L, Bak M, Hanssen M, Vollebergh W, de Graaf R, et al. Childhood abuse as a risk factor for psychotic experiences. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;109(1):38-45.
16. Falukozi E, Addington J. Impact of Trauma on Attenuated Psychotic Symptoms. *Psychosis*. 2012;4(3):203-12.
17. Fisher H, Morgan C, Dazzan P, Craig TK, Morgan K, Hutchinson G, et al. Gender differences in the association between childhood abuse and psychosis. *Br J Psychiatry*. 2009;194(4):319-25.
18. Alemany S, Arias B, Aguilera M, Villa H, Moya J, Ibáñez MI, et al. Childhood abuse, the BDNF-Val66Met polymorphism and adult psychotic-like experiences. *Br J Psychiatry*. 2011;199(1):38-42.
19. Spauwen J, Krabbendam L, Lieb R, Wittchen HU, van Os J. Impact of psychological trauma on the development of psychotic symptoms: relationship with psychosis proneness. *Br J Psychiatry*. 2006;188:527-33.

20. Whitfield CL, Dube SR, Felitti VJ, Anda RF. Adverse childhood experiences and hallucinations. *Child Abuse Negl.* 2005;29(7):797-810.
21. Alemany S, Goldberg X, van Winkel R, Gastó C, Peralta V, Fañanás L. Childhood adversity and psychosis: examining whether the association is due to genetic confounding using a monozygotic twin differences approach. *Eur Psychiatry.* 2013;28(4):207-12.
22. Bechdolf A, Thompson A, Nelson B, Cotton S, Simmons MB, Amminger GP, et al. Experience of trauma and conversion to psychosis in an ultra-high-risk (prodromal) group. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;121(5):377-84.
23. Kraan T, Velthorst E, Smit F, de Haan L, van der Gaag M. Trauma and recent life events in individuals at ultra high risk for psychosis: review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2015;161(2-3):143-9.
24. Cannon TD, Yu C, Addington J, Bearden CE, Cadenhead KS, Cornblatt BA, et al. An Individualized Risk Calculator for Research in Prodromal Psychosis. *Am J Psychiatry.* 2016;173(10):980-8.
25. van Dam DS, van Nierop M, Viechtbauer W, Velthorst E, van Winkel R, Bruggeman R, et al. Childhood abuse and neglect in relation to the presence and persistence of psychotic and depressive symptomatology. *Psychol Med.* 2015;45(7):1363-77.
26. Kelleher I, Keeley H, Corcoran P, Ramsay H, Wasserman C, Carli V, et al. Childhood trauma and psychosis in a prospective cohort study: cause, effect, and directionality. *Am J Psychiatry.* 2013;170(7):734-41.
27. Duhig M, Patterson S, Connell M, Foley S, Capra C, Dark F, et al. The prevalence and correlates of childhood trauma in patients with early psychosis. *Aust N Z J Psychiatry.* 2015;49(7):651-9.
28. Loewy RL, Corey S, Amirfathi F, Dabit S, Fulford D, Pearson R, et al. Childhood trauma and clinical high risk for psychosis. *Schizophr Res.* 2019;205:10-4.
29. Bailey T, Alvarez-Jimenez M, Garcia-Sanchez AM, Hulbert C, Barlow E, Bendall S. Childhood Trauma Is Associated With Severity of Hallucinations and Delusions in Psychotic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophr Bull.* 2018;44(5):1111-22.
30. Aas M, Andreassen OA, Aminoff SR, Færden A, Romm KL, Nesvåg R, et al. A history of childhood trauma is associated with slower improvement rates: Findings from a one-year follow-up study of patients with a first-episode psychosis. *BMC Psychiatry.* 2016;16:126.
31. Trotta A, Murray RM, David AS, Kolliakou A, O'Connor J, Di Forti M, et al. Impact of Different Childhood Adversities on 1-Year Outcomes of Psychotic Disorder in the Genetics and Psychosis Study. *Schizophr Bull.* 2016;42(2):464-75.
32. Chatziioannidis S, Agorastos A, Kaprinis S, Bozikas VP. Short-term reliability of retrospective childhood trauma reports in schizophrenia spectrum psychosis. *Psychiatriki.* 2021;32(3):241-6.
33. Thorup A, Petersen L, Jeppesen P, Ohlenschlaeger J, Christensen T, Krarup G, et al. Gender differences in young adults with first-episode schizophrenia spectrum disorders at baseline in the Danish OPUS study. *J Nerv Ment Dis.* 2007;195(5):396-405.
34. Pruessner M, King S, Vracotas N, Abadi S, Iyer S, Malla AK, et al. Gender differences in childhood trauma in first episode psychosis: Association with symptom severity over two years. *Schizophr Res.* 2019;205:30-7.
35. Alameda L, Ferrari C, Baumann PS, Gholam-Rezaee M, Do KQ, Conus P. Childhood sexual and physical abuse: age at exposure modulates impact on functional outcome in early psychosis patients. *Psychol Med.* 2015;45(13):2727-36.
36. Addington J, Stowkowy J, Cadenhead KS, Cornblatt BA, McGlashan TH, Perkins DO, et al. Early traumatic experiences in those at clinical high risk for psychosis. *Early Interv Psychiatry.* 2013;7(3):300-5.
37. Vila-Badia R, Butjosa A, Del Cacho N, Serra-Arumí C, Esteban-Sanjusto M, Ochoa S, et al. Types, prevalence and gender differences of childhood trauma in first-episode psychosis. What is the evidence that childhood trauma is related to symptoms and functional outcomes in first episode psychosis? A systematic review. *Schizophr Res.* 2021;228:159-79.

38. Kocsis-Bogár K, Mészáros V, Perczel-Forintos D. Gender differences in the relationship of childhood trauma and the course of illness in schizophrenia. *Compr Psychiatry*. 2018;82:84-8.
39. van Nierop M, Lataster T, Smeets F, Gunther N, van Zelst C, de Graaf R, et al. Psychopathological mechanisms linking childhood traumatic experiences to risk of psychotic symptoms: analysis of a large, representative population-based sample. *Schizophr Bull*. 2014;40 Suppl 2(Suppl 2):S123-30.
40. Bonoldi I, Simeone E, Rocchetti M, Codjoe L, Rossi G, Gambi F, et al. Prevalence of self-reported childhood abuse in psychosis: a meta-analysis of retrospective studies. *Psychiatry Res*. 2013;210(1):8-15.
41. Shevlin M, Dorahy MJ, Adamson G. Trauma and psychosis: an analysis of the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry*. 2007;164(1):166-9.
42. Heins M, Simons C, Lataster T, Pfeifer S, Versmissen D, Lardinois M, et al. Childhood trauma and psychosis: a case-control and case-sibling comparison across different levels of genetic liability, psychopathology, and type of trauma. *Am J Psychiatry*. 2011;168(12):1286-94.
43. van Dam DS, van der Ven E, Velthorst E, Selten JP, Morgan C, de Haan L. Childhood bullying and the association with psychosis in non-clinical and clinical samples: a review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2012;42(12):2463-74.
44. Mondelli V, Cattaneo A, Murri MB, Di Forti M, Handley R, Hepgul N, et al. Stress and inflammation reduce brain-derived neurotrophic factor expression in first-episode psychosis: a pathway to smaller hippocampal volume. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(12):1677-84.
45. Harrisberger F, Smieskova R, Schmidt A, Lenz C, Walter A, Wittfeld K, et al. BDNF Val66Met polymorphism and hippocampal volume in neuropsychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;55:107-18.
46. Fernandes BS, Berk M, Turck CW, Steiner J, Gonçalves CA. Decreased peripheral brain-derived neurotrophic factor levels are a biomarker of disease activity in major psychiatric disorders: a comparative meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2014;19(7):750-1.
47. Murakami S, Imbe H, Morikawa Y, Kubo C, Senba E. Chronic stress, as well as acute stress, reduces BDNF mRNA expression in the rat hippocampus but less robustly. *Neurosci Res*. 2005;53(2):129-39.
48. Mondelli V, Dazzan P, Hepgul N, Di Forti M, Aas M, D'Albenzio A, et al. Abnormal cortisol levels during the day and cortisol awakening response in first-episode psychosis: the role of stress and of antipsychotic treatment. *Schizophr Res*. 2010;116(2-3):234-42.
49. Fachim HA, Corsi-Zuelli F, Loureiro CM, Iamjan SA, Shuhama R, Joca S, et al. Early-life stress effects on BDNF DNA methylation in first-episode psychosis and in rats reared in isolation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;108:110188.
50. Aas M, Haukvik UK, Djurovic S, Tesli M, Athanasiu L, Bjella T, et al. Interplay between childhood trauma and BDNF val66met variants on blood BDNF mRNA levels and on hippocampus subfields volumes in schizophrenia spectrum and bipolar disorders. *J Psychiatr Res*. 2014;59:14-21.
51. Aas M, Haukvik UK, Djurovic S, Bergmann Ø, Athanasiu L, Tesli MS, et al. BDNF val66met modulates the association between childhood trauma, cognitive and brain abnormalities in psychoses. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;46:181-8.
52. Ciufolini S, Gayer-Anderson C, Fisher HL, Marques TR, Taylor H, Di Forti M, et al. Cortisol awakening response is decreased in patients with first-episode psychosis and increased in healthy controls with a history of severe childhood abuse. *Schizophr Res*. 2019;205:38-44.
53. Counotte J, Bergink V, Pot-Kolder R, Drexhage HA, Hoek HW, Veling W. Inflammatory cytokines and growth factors were not associated with psychosis liability or childhood trauma. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219139.
54. Ramsay H, Kelleher I, Flannery P, Clarke MC, Lynch F, Harley M, et al. Relationship between the COMT-Val158Met and BDNF-Val66Met polymorphisms, childhood trauma and psychotic experiences in an adolescent general population sample. *PLoS One*. 2013;8(11):e79741.

55. Green MJ, Chia TY, Cairns MJ, Wu J, Tooney PA, Scott RJ, et al. Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotype moderates the effects of childhood trauma on cognition and symptoms in schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2014;49:43-50.
56. Kundakovic M, Gudsnuk K, Herbstman JB, Tang D, Perera FP, Champagne FA. DNA methylation of BDNF as a biomarker of early-life adversity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(22):6807-13.
57. Theleritis C, Fisher HL, Schäfer I, Winters L, Stahl D, Morgan C, et al. Brain derived Neurotrophic Factor (BDNF) is associated with childhood abuse but not cognitive domains in first episode psychosis. *Schizophr Res.* 2014;159(1):56-61.
58. Janusek LW, Tell D, Gaylord-Harden N, Mathews HL. Relationship of childhood adversity and neighborhood violence to a proinflammatory phenotype in emerging adult African American men: An epigenetic link. *Brain Behav Immun.* 2017;60:126-35.
59. Powell DJ, Schlotz W. Daily life stress and the cortisol awakening response: testing the anticipation hypothesis. *PLoS One.* 2012;7(12):e52067.
60. Murphy F, Nasa A, Cullinane D, Raajakesary K, Gazzaz A, Sooknarine V, et al. Childhood Trauma, the HPA Axis and Psychiatric Illnesses: A Targeted Literature Synthesis. *Front Psychiatry.* 2022;13:748372.
61. Ismail FY, Fatemi A, Johnston MV. Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017;21(1):23-48.
62. DeRosse P, Barber AD. Overlapping Neurobiological Substrates for Early-Life Stress and Resilience to Psychosis. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2021;6(2):144-53.
63. Aas M, Pizzagalli DA, Laskemoen JF, Reponen EJ, Ueland T, Melle I, et al. Elevated hair cortisol is associated with childhood maltreatment and cognitive impairment in schizophrenia and in bipolar disorders. *Schizophr Res.* 2019;213:65-71.
64. Girshkin L, Matheson SL, Shepherd AM, Green MJ. Morning cortisol levels in schizophrenia and bipolar disorder: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2014;49:187-206.
65. Nordholm D, Krogh J, Mondelli V, Dazzan P, Pariante C, Nordentoft M. Pituitary gland volume in patients with schizophrenia, subjects at ultra high-risk of developing psychosis and healthy controls: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38(11):2394-404.
66. Berger M, Kraeuter AK, Romanik D, Malouf P, Amminger GP, Sarnyai Z. Cortisol awakening response in patients with psychosis: Systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;68:157-66.
67. Bernardo M, Bioque M, Cabrera B, Lobo A, González-Pinto A, Pina L, et al. Modelling gene-environment interaction in first episodes of psychosis. *Schizophr Res.* 2017;189:181-9.
68. Kuhlman KR, Geiss EG, Vargas I, Lopez-Duran NL. Differential associations between childhood trauma subtypes and adolescent HPA-axis functioning. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;54:103-14.
69. Klaassens ER, van Noorden MS, Giltay EJ, van Pelt J, van Veen T, Zitman FG. Effects of childhood trauma on HPA-axis reactivity in women free of lifetime psychopathology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33(5):889-94.
70. Braehler C, Holowka D, Brunet A, Beaulieu S, Baptista T, Debruille JB, et al. Diurnal cortisol in schizophrenia patients with childhood trauma. *Schizophr Res.* 2005;79(2-3):353-4.
71. Mansueto G, Tosato S, Brondino N, Bonetto C, Tomassi S, Politi P, et al. Childhood adversity, symptoms, and cortisol in first episode psychosis: a cross-sectional, secondary, observational analysis of a subsample of FEP patients. *Nord J Psychiatry.* 2022:1-8.
72. Lange C, Huber CG, Fröhlich D, Borgwardt S, Lang UE, Walter M. Modulation of HPA axis response to social stress in schizophrenia by childhood trauma. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;82:126-32.
73. van Winkel R, van Nierop M, Myin-Germeyns I, van Os J. Childhood trauma as a cause of psychosis: linking genes, psychology, and biology. *Can J Psychiatry.* 2013;58(1):44-51.

74. Gracie A, Freeman D, Green S, Garety PA, Kuipers E, Hardy A, et al. The association between traumatic experience, paranoia and hallucinations: a test of the predictions of psychological models. *Acta Psychiatr Scand.* 2007;116(4):280-9.
75. Kilcommons AM, Morrison AP. Relationships between trauma and psychosis: an exploration of cognitive and dissociative factors. *Acta Psychiatr Scand.* 2005;112(5):351-9.
76. Bendall S, Hulbert CA, Alvarez-Jimenez M, Allott K, McGorry PD, Jackson HJ. Testing a model of the relationship between childhood sexual abuse and psychosis in a first-episode psychosis group: the role of hallucinations and delusions, posttraumatic intrusions, and selective attention. *J Nerv Ment Dis.* 2013;201(11):941-7.
77. van Rossum I, Dominguez MD, Lieb R, Wittchen HU, van Os J. Affective dysregulation and reality distortion: a 10-year prospective study of their association and clinical relevance. *Schizophr Bull.* 2011;37(3):561-71.
78. Lataster T, Collip D, Lardinois M, van Os J, Myin-Germeys I. Evidence for a familial correlation between increased reactivity to stress and positive psychotic symptoms. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;122(5):395-404.
79. Wigman JT, van Nierop M, Vollebergh WA, Lieb R, Beesdo-Baum K, Wittchen HU, et al. Evidence that psychotic symptoms are prevalent in disorders of anxiety and depression, impacting on illness onset, risk, and severity--implications for diagnosis and ultra-high risk research. *Schizophr Bull.* 2012;38(2):247-57.
80. Lardinois M, Lataster T, Mengelers R, Van Os J, Myin-Germeys I. Childhood trauma and increased stress sensitivity in psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;123(1):28-35.
81. van Dam DS, Korver-Nieberg N, Velthorst E, Meijer CJ, de Haan L. Childhood maltreatment, adult attachment and psychotic symptomatology: a study in patients, siblings and controls. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2014;49(11):1759-67.
82. Misiak B, Kreff M, Bielawski T, Moustafa AA, Sqsadek MM, Frydecka D. Toward a unified theory of childhood trauma and psychosis: A comprehensive review of epidemiological, clinical, neuropsychological and biological findings. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;75:393-406.
83. Braehler C, Valiquette L, Holowka D, Malla AK, Joobar R, Ciampi A, et al. Childhood trauma and dissociation in first-episode psychosis, chronic schizophrenia and community controls. *Psychiatry Res.* 2013;210(1):36-42.
84. Schenkel LS, Spaulding WD, DiLillo D, Silverstein SM. Histories of childhood maltreatment in schizophrenia: relationships with premorbid functioning, symptomatology, and cognitive deficits. *Schizophr Res.* 2005;76(2-3):273-86.
85. Palmier-Claus J, Berry K, Darrell-Berry H, Emsley R, Parker S, Drake R, et al. Childhood adversity and social functioning in psychosis: Exploring clinical and cognitive mediators. *Psychiatry Res.* 2016;238:25-32.
86. Yung AR, Cotter J, Wood SJ, McGorry P, Thompson AD, Nelson B, et al. Childhood maltreatment and transition to psychotic disorder independently predict long-term functioning in young people at ultra-high risk for psychosis. *Psychol Med.* 2015;45(16):3453-65.
87. Conus P, Cotton S, Schimmelmann BG, McGorry PD, Lambert M. Pretreatment and outcome correlates of sexual and physical trauma in an epidemiological cohort of first-episode psychosis patients. *Schizophr Bull.* 2010;36(6):1105-14.
88. Gutermann J, Schreiber F, Matulis S, Schwartzkopff L, Deppe J, Steil R. Psychological Treatments for Symptoms of Posttraumatic Stress Disorder in Children, Adolescents, and Young Adults: A Meta-Analysis. *Clin Child Fam Psychol Rev.* 2016;19(2):77-93.
89. Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, Maric NP, Salokangas RK, Riecher-Rössler A, et al. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry.* 2015;30(3):388-404.
90. Rietdijk J, Klaassen R, Ising H, Dragt S, Nieman DH, van de Kamp J, et al. Detection of people at risk of developing a first psychosis: comparison of two recruitment strategies. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;126(1):21-30.

91. Hardy A, Good S, Dix J, Longden E. "It hurt but it helped": A mixed methods audit of the implementation of trauma- focused cognitive-behavioral therapy for psychosis. *Front Psychiatry*. 2022;13:946615.
92. Morina N, Koerssen R, Pollet TV. Interventions for children and adolescents with posttraumatic stress disorder: A meta-analysis of comparative outcome studies. *Clin Psychol Rev*. 2016;47:41-54.
93. Swan S, Keen N, Reynolds N, Onwumere J. Psychological Interventions for Post-traumatic Stress Symptoms in Psychosis: A Systematic Review of Outcomes. *Front Psychol*. 2017;8:341.
94. van der Gaag M, Smit F, Bechdolf A, French P, Linszen DH, Yung AR, et al. Preventing a first episode of psychosis: meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups. *Schizophr Res*. 2013;149(1-3):56-62.
95. Bendall S, Alvarez-Jimenez M, Hulbert CA, McGorry PD, Jackson HJ. Childhood trauma increases the risk of post-traumatic stress disorder in response to first-episode psychosis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2012;46(1):35-9.
96. Mørkved N, Johnsen E, Kroken RA, Winje D, Larsen TK, Thimm JC, et al. Impact of childhood trauma on antipsychotic effectiveness in schizophrenia spectrum disorders: A prospective, pragmatic, semi-randomized trial. *Schizophr Res*. 2022;246:49-59.
97. van den Berg DP, de Bont PA, van der Vleugel BM, de Roos C, de Jongh A, van Minnen A, et al. Trauma-Focused Treatment in PTSD Patients With Psychosis: Symptom Exacerbation, Adverse Events, and Revictimization. *Schizophr Bull*. 2016;42(3):693-702.
98. Tong J, Simpson K, Alvarez-Jimenez M, Bendall S. Distress, Psychotic Symptom Exacerbation, and Relief in Reaction to Talking about Trauma in the Context of Beneficial Trauma Therapy: Perspectives from Young People with Post-Traumatic Stress Disorder and First Episode Psychosis. *Behav Cogn Psychother*. 2017;45(6):561-76.
99. Marie-Mitchell A, Kostolansky R. A Systematic Review of Trials to Improve Child Outcomes Associated With Adverse Childhood Experiences. *Am J Prev Med*. 2019;56(5):756-64.
100. Bellis MA, Hughes K, Ford K, Ramos Rodriguez G, Sethi D, Passmore J. Life course health consequences and associated annual costs of adverse childhood experiences across Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2019;4(10):e517-e28.
101. McMahon EM, Corcoran P, Keeley H, Clarke M, Coughlan H, Wasserman D, et al. Risk and protective factors for psychotic experiences in adolescence: a population-based study. *Psychol Med*. 2021;51(7):1220-8.
102. Catalan A, Angosto V, Díaz A, Valverde C, de Artaza MG, Sesma E, et al. Relation between psychotic symptoms, parental care and childhood trauma in severe mental disorders. *Psychiatry Res*. 2017;251:78-84.
103. Miklowitz DJ, O'Brien MP, Schlosser DA, Addington J, Candan KA, Marshall C, et al. Family-focused treatment for adolescents and young adults at high risk for psychosis: results of a randomized trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(8):848-58.
104. Prinz RJ. Parenting and family support within a broad child abuse prevention strategy: Child maltreatment prevention can benefit from public health strategies. *Child Abuse Negl*. 2016;51:400-6.
105. Dixon LB, Dickerson F, Bellack AS, Bennett M, Dickinson D, Goldberg RW, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychosocial treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull*. 2010;36(1):48-70.
106. Magliano L, Fiorillo A, Malangone C, De Rosa C, Maj M. Patient functioning and family burden in a controlled, real-world trial of family psychoeducation for schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2006;57(12):1784-91.
107. Ran MS, Xiang MZ, Chan CL, Leff J, Simpson P, Huang MS, et al. Effectiveness of psychoeducational intervention for rural Chinese families experiencing schizophrenia--a randomised controlled trial. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2003;38(2):69-75.

108. Kraan TC, Ising HK, Fokkema M, Velthorst E, van den Berg DPG, Kerkhoven M, et al. The effect of childhood adversity on 4-year outcome in individuals at ultra high risk for psychosis in the Dutch Early Detection Intervention Evaluation (EDIE-NL) Trial. *Psychiatry Res.* 2017;247:55-62.
109. Ising HK, Smit F, Veling W, Rietdijk J, Dragt S, Klaassen RM, et al. Cost-effectiveness of preventing first-episode psychosis in ultra-high-risk subjects: multi-centre randomized controlled trial. *Psychol Med.* 2015;45(7):1435-46.
110. Ising HK, Lokkerbol J, Rietdijk J, Dragt S, Klaassen RM, Kraan T, et al. Four-Year Cost-effectiveness of Cognitive Behavior Therapy for Preventing First-episode Psychosis: The Dutch Early Detection Intervention Evaluation (EDIE-NL) Trial. *Schizophr Bull.* 2017;43(2):365-74.
111. Cotter J, Lin A, Drake RJ, Thompson A, Nelson B, McGorry P, et al. Long-term employment among people at ultra-high risk for psychosis. *Schizophr Res.* 2017;184:26-31.
112. Tsuji T, Kline E, Sorensen HJ, Mortensen EL, Michelsen NM, Ekstrom M, et al. Premorbid teacher-rated social functioning predicts adult schizophrenia-spectrum disorder: a high-risk prospective investigation. *Schizophr Res.* 2013;151(1-3):270-3.
113. Corcoran CM. Ethical and Epidemiological Dimensions of Labeling Psychosis Risk. *AMA J Ethics.* 2016;18(6):633-42.
114. Yang LH, Anglin DM, Wonpat-Borja AJ, Opler MG, Greenspoon M, Corcoran CM. Public stigma associated with psychosis risk syndrome in a college population: implications for peer intervention. *Psychiatr Serv.* 2013;64(3):284-8.
115. Salokangas RK, Heinimaa M, Svirskis T, Laine T, Huttunen J, Ristkari T, et al. Perceived negative attitude of others as an early sign of psychosis. *Eur Psychiatry.* 2009;24(4):233-8.
116. Rüsch N, Corrigan PW, Heekeren K, Theodoridou A, Dvorsky D, Metzler S, et al. Well-being among persons at risk of psychosis: the role of self-labeling, shame, and stigma stress. *Psychiatr Serv.* 2014;65(4):483-9.
117. Xu Z, Müller M, Heekeren K, Theodoridou A, Metzler S, Dvorsky D, et al. Pathways between stigma and suicidal ideation among people at risk of psychosis. *Schizophr Res.* 2016;172(1-3):184-8.
118. Corcoran C, Malaspina D, Hercher L. Prodromal interventions for schizophrenia vulnerability: the risks of being "at risk". *Schizophr Res.* 2005;73(2-3):173-84.
119. Misiak B, Szmida E, Karpiński P, Loska O, Sqiadek MM, Frydecka D. Lower LINE-1 methylation in first-episode schizophrenia patients with the history of childhood trauma. *Epigenomics.* 2015;7(8):1275-85.