

# ESQUIZOFRENIA COM INICIO NA INFÂNCIA E ADOLESCENCIA

**Prof. Dr. Itiro Shirakawa**

**Professor Titular da UNIFESP-EPM**

**Vice-presidente da Associação Brasileira de  
Psiquiatria-ABP (2010-16)**

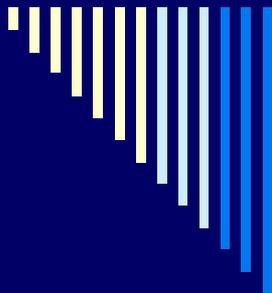
---

---



# ESQUIZOFRENIA NA INFÂNCIA

- COS—Childhood On set Schizophrenia
-



# COS

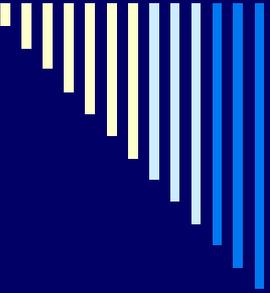
- ❑ Estudo conduzido no NIMH desde 1990, sobre COS refratários ao tratamento com idade de início antes dos 12 anos
- ❑ Prevalência de 1/50 com relação ao início no adulto, e representa uma forma mais grave da doença
- ❑ Reflete uma predisposição biológica maior e uma forma geneticamente mais homogênea



---

# COS – ASPECTOS CLINICOS

- Pode ser diagnosticado com os mesmos critérios para os adultos
  - É rara em crianças pequenas
  - A incidência aumenta após os 12 anos
  - O início é insidioso e os sintomas mais prevalentes são as alucinações e delírios, a alteração formal do pensamento é variável
-



# COS E MDI

## MDI – Multidimensionally Impaired Syndrome

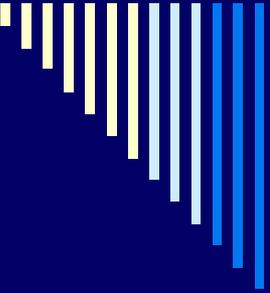
- ❑ Não preenchem critérios para esquizofrenia
  - ❑ Crianças com sintomas psicóticos transitórios, com comportamento disruptivo, distúrbios da percepção e déficits de aprendizado
  - ❑ Representa um fenótipo mais amplo do que o da esquizofrenia
  - ❑ Representa um fator de risco para transtorno esquizofreniforme no adulto
-



---

# COS E MDI

- MDI apresenta padrão similar ao COS com relação a dificuldade do desenvolvimento, déficits cognitivos, diminuição das habilidades cognitivas, anormalidades em neuroimagem por RMN, anormalidades citogenéticas e aumento da frequência de transtornos do espectro da esquizofrenia em parentes de 1º grau
-

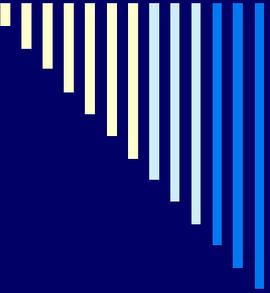


---

# COS E MDI

MDI – ocorre mais no sexo masculino e apresenta dificuldades cognitivas e comportamentais mais cedo que na COS

- ❑ Início dos sintomas psicóticos mais cedo
  - ❑ Depressão mais grave
  - ❑ Distraibilidade maior medida pelo WISC-R (Wechster Intelligence Scale for Children)
  - ❑ Padrão menor de alteração autonômica (ex. condutância de pele)
-



---

# COS E MDI

MDI – seria uma manifestação alternativa das COS ou variante de outra manifestação

- Padrão de alteração do desenvolvimento premórbido semelhante aos COS
  - Parece dividir os mesmos fatores etiológico com COS
  - Follow-up de 4 anos: 4 (21% de 19 desenvolveram transtorno esquizoafetivo)
-



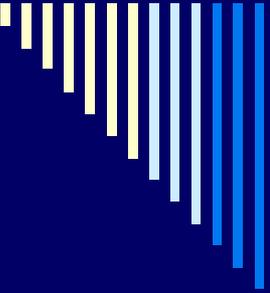
# COS – ESTUDOS NEUROBIOLÓGICOS

<b>Esquizofrenia de início na infância: continuidade com início no adulto</b>	
<b>COS</b>	<b>CONTINUIDADE E SEMELHANÇA COM ESQUIZOFRENIA NO ADULTO COM DESFECHO RUIM (VÁRIOS ESTUDOS)</b>
Apresentação clínica	+
Função premórbida	+
Neuropsicológica	+
Funcionamento autonômico	+
SPEM-movimentos sacádicos	+
Alteração anatômicas (RMN)	+



# COS – ESTUDOS NEUROBIOLÓGICOS

- ❑ Déficits cognitivos (atenção), aprendizado verbal e funções executivas em COS, são semelhantes aos adultos
- ❑ A habilidade de leitura de palavras soltas está preservada
- ❑ Déficits cognitivos na memória verbal e atenção auditiva em COS ocorrem em parentes e descendentes de pacientes com esquizofrenia e no 1º episódio psicótico
- ❑ Déficits de memória e de vigilância podem retardar o ajustamento psicossocial e escolaridade das crianças com COS e devem ser tratadas
- ❑ Os déficits neuropsicológicos são estáveis



---

# ESTUDOS COM RMN

- 35 COS X 57 controles: aumento dos ventrículos laterais, redução do volume do cerebelo e do tálamo
  - Não foi encontrado alteração do lobo temporal mesial
  - Redução do hipocampo e núcleos da base
  - Redução do NAA-N-acetyl aspartato, marcador da integridade neuronal do córtex pré-frontal dorso-lateral e hipocampo
-



---

# COS E ESTUDOS NEUROFISIOLÓGICOS

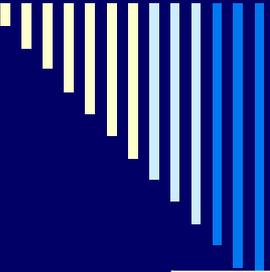
- Anormalidades nos indicadores de atividade autonômica periférica (condutância da pele e frequência cardíaca)
  - Hiporesponsividade na condutância dérmica (relacionada com gravidade dos sintomas positivos e negativos) comparável aos adultos com esquizofrenia crônica de desfecho ruim
-



---

# COS E SPEM (Smooth Pursuit Eye Moviments)

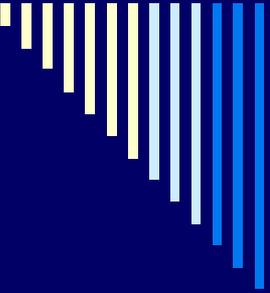
- ❑ Anormalidade encontrada nos adultos: 40% a 80%
  - ❑ Presente em 30% a 50% dos parentes de 1º grau
  - ❑ COS – anormalidades presentes como nos adultos
  - ❑ Nos parentes de 1º graus: fenótipo da esquizofrenia
  - ❑ Pode ser um marcador genético de vulnerabilidade à doença
-



# COS E FATORES GENÉTICOS

**Frequência de transtornos do espectro da esquizofrenia em parentes de primeiro grau de COS (NIMH) e AOS**

DIAGNÓSTICO	PARENTES DE PACIENTES COS	PARENTES DE PACIENTES AOS	PARENTES DE CONTROLES SADIOS
Esquizofrenia	3/92 – 3,3%	6,5%	0,5%
Transtorno esquizoafetivo	1/89 – 1,1%	2,3%	0,7%
Transtorno personalidade	10/90 – 11,1%	6,9%	1,4%
Transtorno personalidade paranóide	9/80 – 11,3%	1,4%	0,4%
Espectro esquizofrenia	23/92 -25%	16,1%	



---

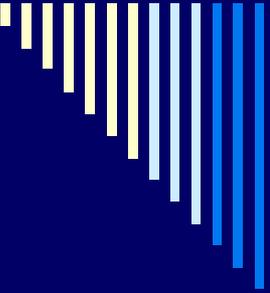
# COS E FATORES GENÉTICOS

- Transtornos do espectro em parentes do 1º grau correlacionam-se com anormalidades premórbidas em COS
  - 72% com transtornos do espectro em parentes apresentaram anormalidades premórbidas de linguagem
  - 32% - sem história familiar
  - SPEM – presente em familiares
-



# COS E MANIFESTAÇÕES PRE-MÓRBIDAS

- ❑ Atraso no desenvolvimento, comportamento disruptivo
  - ❑ Déficits de linguagem expressiva e receptiva
  - ❑ Dificuldades motoras grosseiras e problemas no aprendizado e escolaridade
  - ❑ Sintomas transitórios de transtorno invasivo do desenvolvimento
  - ❑ QI limítrofe ou menor
  - ❑ Comprometimento da linguagem e sintomas transitórios como no autismo aparecem como sintomas não específicos
-



# COS E MANIFESTAÇÕES PRE-MÓRBIDAS

NIMH – 41 pacientes estudados

- 44% - anormalidades sociais
  - 49% - linguagem
  - 32% - motoras
  - 50% - alterações de comportamento e linguagem transitórias semelhantes ao que ocorrem com autistas ou MDI
-



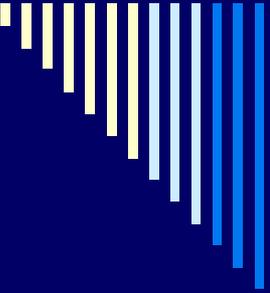
# COS E MANIFESTAÇÕES PRE-MÓRBIDAS

- Dificuldade de comunicação na área pragmática
    - Relacionar-se com ouvinte, estabelecer tópicos do discurso, organizar a sequência de eventos, voltar-se ao interlocutor
  - Alteração de prosódia, do processamento auditivo e da expressão e recepção da linguagem
  - São sintomas não específicos de comprometimento precoce do cérebro e sinais de vulnerabilidade e de risco aumentado para vários transtornos
-



# COS E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

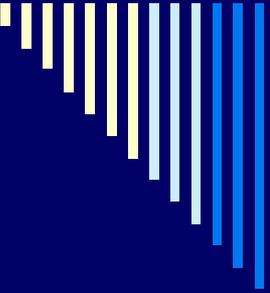
- Prognóstico e desfecho ruim, pior do que no adulto
  - 3 estudos de 5 anos de seguimento, remissão de 3 a 30%
  - Schmidt et al (1995), início antes dos 18 anos, follow-up de 7,4anos, n=118
    - 2/3 – novos episódios
    - Comprometimento no auto-cuidado e contato social
  - Outros 2 estudos, follow-up de 15 e 16 anos, remissão de 5 e 20% a maioria permaneceu com sintomas contínuos
-



---

# COS E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- Eggers e Bunk (1997)
    - Seguimento de 42 anos, n= 44
    - 50% - sintomas contínuos
    - 25% - remissão parcial
    - Idade de início antes dos 12 anos, ajustamento premórbido anormal e início dos sintomas psicóticos aparecem como os melhores preditores de desfecho ruim
-

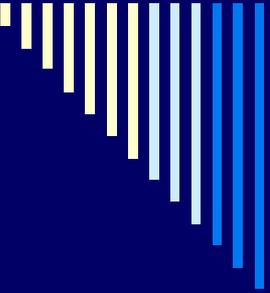


---

# COS E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

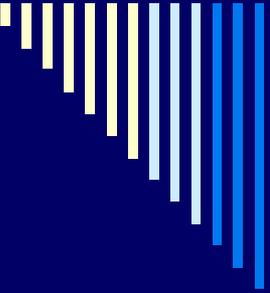
Lauretta Bender, 1947:

- “entidade clínica que aparece em criança antes dos 11 anos de idade e que provoca uma patologia em todas as áreas de integração do sistema nervoso central nas áreas vegetativa, motora, perceptiva, intelectual, emocional e social”
-



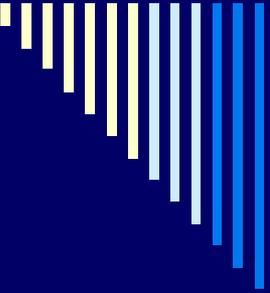
# COS E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- Antes dos 10 anos, predomínio de sintomas negativos
  - Isolamento social progressivo
  - Perda do interesse por atividades habituais
  - Alterações da comunicação verbal (laconismo, solilóquios, fala estridente, ecolalia, tendência ao mutismo)
  - Maneirismos, estereotipia, autismo, afeto inapropriado, pouco contato visual, atos bizarros
  - Queda do rendimento escolar
  - Alteração da sensopercepção pouco frequente



# COS E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

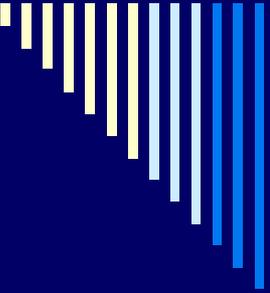
- Crianças maiores de 10 anos:
  - Predomínio de sintomas paranoides e alucinatórios
  - Delírios menos frequentes do que as alucinações, tendendo a ser menos sistematizados
  - Conteúdo dos delírios e das alucinações variam de acordo com a idade da criança
  - Alucinações auditivas mais frequentes



---

# COS E AUTISMO

- Eisenberg, 1956: o autismo infantil inicia-se em torno do primeiro ano de vida e a esquizofrenia infantil após os 8 anos de idade
  - Controvérsia, alguns autores consideram possível a evolução para a esquizofrenia e outras não
  - Tendência atual: autismo é um distúrbio do desenvolvimento e não uma psicose
-



---

# COS E ESTUDOS LONGITUDINAIS DE RMN

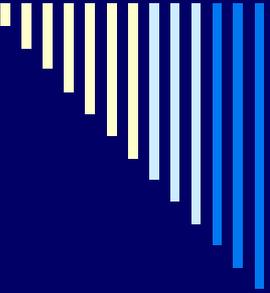
- ❑ NIMH – estudo prospectivo longitudinal
  - ❑ Alargamento dos ventrículos e redução da substância cinzenta maiores e mais consistentes do que nos adultos
  - ❑ Alargamento ventricular progressivo sem influência do tratamento com antipsicóticos
  - ❑ Comprometimento progressivo do lobo temporal e hipocampo
  - ❑ Sem deterioração cognitiva progressiva
-



---

# CONCLUSÕES

- Evidências clínicas e biológicas de uma continuidade entre COS e adulto
  - Diagnóstico estabelecido de forma semelhante
  - Aspectos neuropsicológicos: comprometimento cognitivo semelhante
  - Morfologia cerebral: achados semelhantes (↑ volume dos ventrículos laterais, do volume cerebelar e área talâmica média sagital); a alteração dos ventrículos foi mais pronunciada nos COS e a ↓ da substância cinzenta também
  - Funcionamento autonômico: ↓ condutância dérmica e a alteração do SPEM semelhantes
  - complicações obstétricas semelhantes
-



---

# CONCLUSÕES

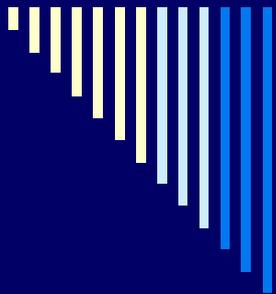
- COS têm anormalidades premórbidas mais graves, mais anormalidades citogenéticas e histórico familiar maior do que no adulto
  - COS têm uma vulnerabilidade genética maior que resulta no início mais precoce dos sintomas
  - Os MDI apresentam semelhanças fenomenológicas e podem trazer esclarecimentos em futuros estudos genéticos
-



---

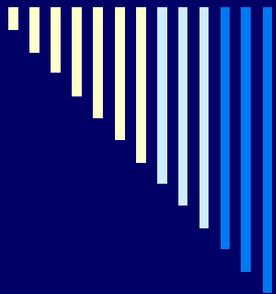
# CONCLUSÕES

- O transtorno do espectro em parentes de COS e dificuldades na linguagem expressiva e receptiva na idade de 7 a 11 anos foram preditivos para esquizofrenia tardia.
  - COS pode ter uma patogênese diferente com marcadores biológicos semelhantes; há necessidade de se pesquisar a relação entre estrutura e função
  - Alterações citogenéticas sugerem um estudo melhor do cromossomo X para esclarecer manifestações semelhantes ao autismo
-



# TRATAMENTO

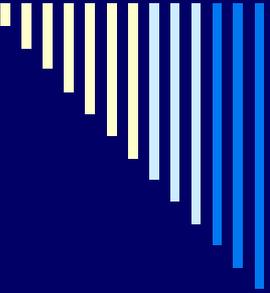
- Início precoce está associado a resposta menor aos AP
- NIMH – 30 pacientes com pouca resposta aos 18 – 2/3 início insidioso
- 27 COS refratários:
  - em início dos sintomas antes dos 12 anos
  - Em estudo comparativo com haloperidol a clozapina (média 150mg/dia) foi superior em follow-up de 2 anos
- 7 retirados do estudo
  - 2 neutropenia; 3 convulsões persistentes; 1 ganho de peso excessivo; 1 aumento das enzimas hepáticas



# TRATAMENTO

- Turetz et al (1997)– 11 COS, estudo aberto com clozapina
    - Melhora nos sintomas positivos em 6 – 8 semanas
    - Principais efeitos colaterais: sonolência e hipersalivação
  - NIMH – 10 COS intolerantes à clozapina → olanzapina: 3 boa melhora; 4 pouca melhora; 1 sem melhora; 1 pouco pior; 1 muito pior (dosagem média 17,5mg/dia)
  - COS: iniciar com doses baixas
    - Clozapina: 6,5 a 25mg/dia, aumento a cada 3-4 dias
    - Olanzapina: dose inicial 2,5mg/dia, aumento a cada 5-9 dias
-

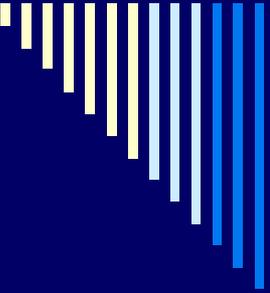
---



# REFERÊNCIAS

- Kumra S, Nicolson R e Rapoport JL: Childhood-Onset Schizophrenia: Research Update, in Zipursky RB e Schulz SC: The Stages of Schizophrenia, American Psychiatric Publishing, Inc, 2002: 161-190
-

---



# **ESQUIZOFRENIA NA ADOLESCENCIA**

---

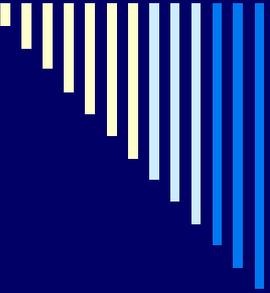


---

# EPIDEMIOLOGIA

□ Loranger, 1984

- Início antes dos 19 anos:
    - 39% dos homens
    - 23% das mulheres
    - homens, 4 anos antes das mulheres (efeito protetor do estrógeno)
  - não é raro
-



---

# ESTUDO DE NEUROIMAGEM

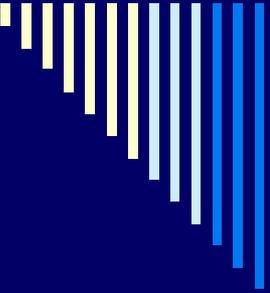
- Johnstone (1976); Weinberger (1979)
  - Ventrículos aumentados e alterações no lobo temporal no 1º episódio
  - Rapoport (1997) o aumento dos ventrículos ao longo do tempo indica uma interação entre alteração do neurodesenvolvimento e progressão das alterações do cérebro com a evolução da doença
  - Alterações estruturais e funcionais semelhantes ao adulto
-



---

# TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

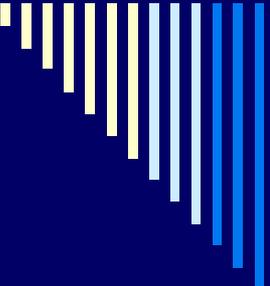
- Grcevich et al, 1996
    - 16 adolescentes, idade média de 15 anos, boa resposta à risperidona até 6mg/dia
  - Schulz, 1999, olanzapina até 15mg/dia
  - Szighety, 1998, quetiapina até 200mg/dia
  - Iniciar com dose baixa, monitorar efeitos colaterais que podem levar a não adesão
-



---

# FAMÍLIA

- ❑ Pais jovens, 1º contato com serviços de SM
  - ❑ Estresse psicológico
  - ❑ Desorganização familiar e social
  - ❑ Ter doença física
  - ❑ Comprometimento econômico
  - ❑ Atitudes de angústia, negligência e indecisão
  - ❑ Dificuldade de lidar com a agressividade ou ameaça de suicídio do paciente
  - ❑ Queda do rendimento escolar e futuro do paciente
-



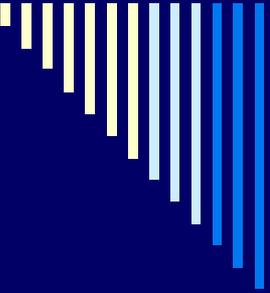
---

# FAMÍLIA

## □ Necessitam:

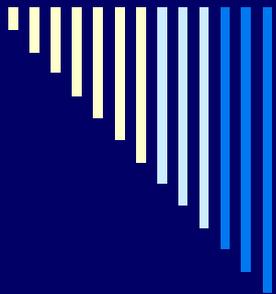
- psicoeducação sobre a natureza da doença em comparação com os problemas normais da adolescência
  - O que esperar do curso e evolução da doença
  - Saber separar seus problemas dos problemas do paciente
  - Saber lidar com a crise
  - Como procurar serviços adequados para o tratamento
-

---



# FAMÍLIA

- Grupos suportivos, auto-ajuda
  - Estigma
  - TCC
  - EE
  - Famílias disfuncionais: terapia familiar
-



# COS – UMA PESQUISA BRASILEIRA

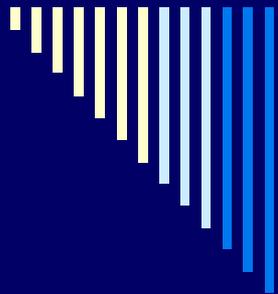
Maria Cristina Ferrari, 1998

COS (6 a 11) = 20

Adolescência (12 a 17) = 25

Critérios de inclusão

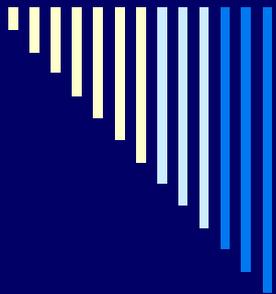
- ❑ Uma fase psicótica (delírios, alucinações, alterações do pensamento)
- ❑ Deterioração do nível prévio de funcionamento
- ❑ Sinais contínuos por 6 meses + fase prodrômica ou residual
- ❑ Ausência de alterações do humor concomitantes



# COS – UMA PESQUISA BRASILEIRA

## Critérios de exclusão

- Problemas orgânicos sugerindo psicose orgânica
- Uso de substâncias
- Histórico de crises convulsivas
- Deficiência mental comprovada, anterior ao início dos transtornos de esquizofrenia



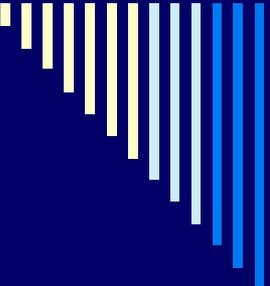
# COS – UMA PESQUISA BRASILEIRA

## Avaliação Psicopatológica

- K-SADS-E – Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children Epidemiologic Version, 1988
- PANSS

## Investigação pela Neuroimagem

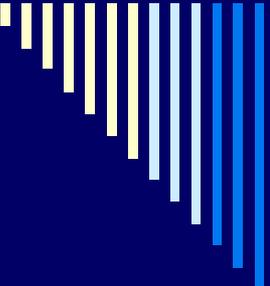
- Tomografia computadorizada



# COS – UMA PESQUISA BRASILEIRA (CONCLUSÕES)

## GRUPO DAS CRIANÇAS

- ❑ Sintomas positivos: raros
  - ❑ Sintomas negativos: embotamento afetivo grave, conteúdo do pensamento empobrecido e comprometimento da volição e sociabilidade > adolescentes
  - ❑ Sintomas de desorganização: incoerência, distúrbios de linguagem, da fala, afeto inapropriado e conduta bizarra
-

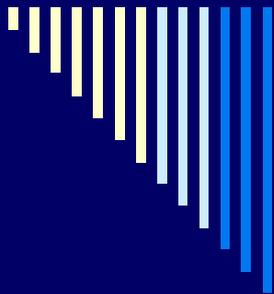


---

# COS – UMA PESQUISA BRASILEIRA (CONCLUSÕES)

## GRUPO DOS ADOLESCENTES

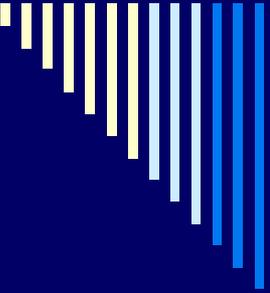
- ❑ Sintomas positivos: alucinações auditivas, sintomas schneiderianos e delírios predominantes
  - ❑ Sintomas negativos: raros
  - ❑ Sintomas de desorganização, pouco presentes e menos graves do que nos COS
-



# COS – UMA PESQUISA BRASILEIRA

## ACHADOS TOMOGRÁFICOS

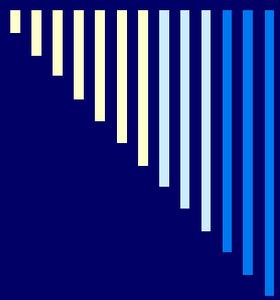
- Adolescentes: dilatação dos ventrículos maior do que no G.Controle mas sem significância estatística
- COS: dilatação dos ventrículos cerebrais maior do que no G.Controle com significância estatística



---

# REFERÊNCIA

- Schulz SC, Findling RL, Davies MA: Schizophrenia During Adolescence, in Zipursky RB, Schulz SC: The Early Stages of Schizophrenia, American Psychiatric Publishing, Inc, 2002: 191-204
-



*Itiro Shirakawa*

*Homenagem ao nosso mestre*

08/12/2009