

As Alterações de Humor como Manifestações Precoces de Doenças Físicas – Uma Revisão

Mood Changes as Early Manifestations of Physical Illnesses – A Review

Guadalupe Marinho*✉, Raquel Serrano**, Diogo Almeida***, Maria do Carmo Cruz****

RESUMO

Introdução: As alterações do humor e dos afetos têm sido relacionadas com várias doenças físicas, afigurando-se, em muitos casos, os primeiros sintomas destas. Um diagnóstico precoce destas doenças tem impacto na sua evolução e prognóstico, sendo por isso crucial estar atento aos quadros clínicos que cursam com alterações do humor e saber quando suspeitar de outras causas não psiquiátricas.

Objetivos: Os autores pretendem rever a associação entre alterações do humor e doenças médicas não-psiquiátricas, destacando as suas particularidades e os sinais que poderão alertar os clínicos para a presença destas doenças.

Métodos: Foi efetuada uma revisão não sistemática da literatura através de pesquisa na base de dados *PubMed / Medline* utilizando as palavras-chave *medical illness, anxiety, irritability, depression* e *affective disorder*. Os artigos foram posteriormente selecionados tendo em conta a sua relevância para o objeto de estudo.

Resultados: São várias as doenças físicas que estão associadas, de forma consistente, ao aparecimento precoce de alterações do humor, nomeadamente doenças metabólicas, endócrinas, neoplásicas, neurológicas, infecciosas, vasculares e autoimunes. As alterações do humor mais frequentemente associadas a doenças somáticas são a depressão e a ansiedade, seguidas da irritabilidade e da mania. Estas alterações precedem frequentemente o diagnóstico de doença física e costumam ser refratárias ao tratamento psiquiátrico preconizado.

Conclusões: O médico psiquiatra deverá estar familiarizado com as possíveis manifestações psiquiátricas das doenças físicas, nomeadamente alterações do humor e dos afetos, e investigar uma possível etiologia orgânica para os sintomas psiquiátricos, sobretudo quando existe refratariedade à terapêutica psicofarmacológica. Isto assume particular relevância no diagnóstico e tratamento precoces, num melhor prognóstico e numa melhoria da qualidade de vida do doente.

* Serviço de Psiquiatria, Centro Hospitalar Universitário do Algarve; ✉glupe.marinho@gmail.com

** Serviço de Psiquiatria, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, E.P.E.

*** Serviço de Psiquiatria, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, E.P.E.

**** Centro Hospitalar Universitário do Algarve.

 <https://orcid.org/0000-0001-8810-7790>

Recebido / Received: 31/07/2018 - Aceite / Accepted: 29/12/2018

Palavras-chave: Alterações do Humor; Doença Física; Sintomas Prodrômicos.

ABSTRACT

Background: *Mood changes have been related to several physical illnesses and, in many cases, they are their first symptoms. An early diagnosis can improve their course and prognosis, so it is important to be aware of the psychiatric manifestations of medical diseases and to know how to suspect of other causes beyond the psychiatric ones.*

Aims: *The authors aim to review the relationship between mood changes and physical illnesses, highlighting their particularities and the signs that may inform clinicians about the presence of an underlying medical disease.*

Methods: *Non-systematic review through literature research in PubMed/Medline database, using the key-words medical illness, anxiety, irritability, depression and affective disorders. The articles were selected according to their relevance to the topic.*

Results: *There are many physical illnesses that are consistently associated to the early occurrence of mood disorders, namely the metabolic, endocrine, neoplastic, neurologic, infectious, vascular and autoimmune disorders. Mood changes that are frequently related to physical illnesses are depression and anxiety, followed by irritability and mania. These often precede the diagnosis of a medical disease and they are frequently refractory to psychiatric treatment.*

Conclusions: *Psychiatrist should be familiarized with the possible psychiatric mani-*

festations of physical illnesses, particularly mood changes, and investigate a possible organic cause to them, mainly when they are refractory to psychiatric treatment. This approach can contribute to an early diagnosis and treatment, a better prognosis and an improvement of quality of life.

Key-Words: *Mood Changes; Physical illnesses; Prodromal Symptoms.*

INTRODUÇÃO

A doença física pode provocar alterações do humor através da indução de lesão cerebral estrutural (p.e. acidente vascular cerebral) ou da alteração dos mecanismos dos neurotransmissores (p.e. síndrome de Cushing). Tanto as doenças metabólicas, como as doenças endócrinas, neoplásicas, neurológicas, infecciosas e vasculares têm sido associadas a alterações do humor, que, em muitos casos, até podem ser os primeiros sintomas de tais doenças¹.

As alterações do humor e dos afetos mais frequentemente associadas a doenças físicas são a depressão e a ansiedade, seguidas da irritabilidade e da mania¹.

A quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Perturbações Mentais (DSM-5)² identifica algumas perturbações psiquiátricas (como a perturbação bipolar, a perturbação depressiva e a perturbação de ansiedade) devidas a outras condições médicas não psiquiátricas e específica, ainda, que um episódio depressivo pode aparecer no curso de uma doença médica, o qual precede muitas vezes os seus principais sintomas e que, por outro lado, um quadro maniaco ou hipomaniaco pode ocorrer durante a apresentação inicial de uma

doença médica, no primeiro mês de sintomas³. Não elenca, contudo, a irritabilidade como um sintoma passível de ser atribuível a uma outra doença médica, apesar da sua presença ser comum em quadros médicos não-psiquiátricos^{3,4}.

Os sintomas depressivos são frequentemente encontrados em várias patologias médicas, mas apenas consubstanciam um diagnóstico de perturbação depressiva major, num número limitado de casos^{3,5}.

A ansiedade, manifestada por uma sensação de antecipação de um perigo iminente, pode estar relacionada a várias doenças não-psiquiátricas. Pode manifestar-se como recorrente, através de episódios de início súbito e limitados no tempo ou como ansiedade generalizada durante todo o dia^{3,5,6}.

Episódios maníacos podem também ser provocados por várias doenças médicas. Contudo, a inquietação, o aumento do débito do discurso e as alterações do humor significativas, para além da euforia e irritabilidade ocasional, foram consideradas como sintomas prodrômicos apenas na doença de Wilson^{7,8}.

Pelo exposto, é fundamental que os clínicos e, em particular os psiquiatras, estejam atentos aos quadros clínicos que cursam com alterações do humor e que saibam quando suspeitar de outras causas (para além das psiquiátricas) que possam estar na origem dos mesmos, uma vez que o diagnóstico precoce das doenças subjacentes pode ter impacto na sua evolução e prognóstico¹.

OBJETIVOS

Os autores pretendem analisar a associação entre alterações do humor e o aparecimento

de outras doenças médicas não-psiquiátricas, destacando as suas particularidades e os sinais que poderão alertar os clínicos para a presença de outra doença médica subjacente à manifestação psiquiátrica.

MÉTODOS

Foi efetuada uma revisão não sistemática da literatura através da pesquisa na base de dados *Pubmed/Medline* e que abrangeu os artigos publicados até Março de 2018. As palavras-chave usadas foram: “*medical illness*”, combinada através do operador booleano “AND” com “*anxiety/irritability/depression/affective disorders*”. Estas palavras-chave foram procuradas no título e no resumo dos artigos. Os critérios de inclusão definidos para seleção dos artigos foram os seguintes: artigos originais indexados até 31 de Março de 2018; escritos em língua inglesa, portuguesa, castelhana ou francesa; e que relatam a associação entre alterações do humor e doenças médicas não-psiquiátricas.

Os títulos e os resumos dos artigos obtidos na pesquisa foram analisados e aqueles que cumpriram os critérios de inclusão foram examinados na íntegra, tendo sido posteriormente selecionados aqueles com maior relevância científica para a revisão em questão. Os artigos selecionados foram classificados de acordo com as patologias médicas encontradas na literatura que estavam associadas a alterações do humor, nomeadamente: doenças metabólicas, doenças endócrinas, neoplasias, doenças neurológicas, infeção por VIH, enfarte do miocárdio e doenças autoimunes. Alguns foram classificados com mais do que uma patologia, visto abordarem diferentes doenças.

RESULTADOS

A pesquisa na base de dados originou 16658 citações. Após a revisão dos títulos e dos resumos para exclusão dos artigos que não cumpriam os critérios de inclusão, 171 artigos foram selecionados para análise integral. Destes, verificou-se que 107 não cumpriam os critérios de inclusão. Um total de 64 artigos cumpria estes critérios, tendo sido estes os incluídos na presente revisão. Dos 64 artigos selecionados, 10 referiam-se a doenças metabólicas, 10 a doenças endócrinas, 22 a neoplasias, 13 a doenças neurológicas, 2 a infecção por VIH, 2 a enfarte do miocárdio e 6 a doenças autoimunes.

Doenças Metabólicas

Défice de Vitamina B12

O défice de vitamina B12 (cobalamina) é geralmente causado por uma absorção reduzida da mesma, como no caso da anemia perniciosa ou de outras perturbações gástricas ou do intestino delgado. Este pode provocar uma grande variedade de sintomas psiquiátricos, incluindo depressão, ansiedade, mania e insónia. Tais manifestações podem ocorrer na ausência de qualquer evidência hematológica de anemia megaloblástica ou de outras condições associadas ao défice de vitamina B12. A sua gravidade está inversamente relacionada com a gravidade da anemia megaloblástica^{9,10}.

As manifestações psiquiátricas do défice de cobalamina revertem habitualmente nos primeiros três meses de tratamento de reposição, sendo que cerca de metade dos doentes tem uma recuperação completa. A extensão da recuperação está relacionada com a gravidade da doença e da duração dos sintomas¹.

Perturbações no Metabolismo do Cálcio

Quer a hipocalcemia, quer a hipercalcemia podem provocar alterações ao nível dos afetos. A hipocalcemia pode causar instabilidade emocional, depressão e ansiedade. A hipercalcemia pode causar depressão, letargia e fraqueza generalizada. Tais sintomas neuropsiquiátricos geralmente desaparecem com a correção da anomalia hidroeletrolítica subjacente^{1,11}.

Doença de Wilson

A doença de Wilson é uma doença rara, autossômica recessiva, em que há uma alteração no transporte de cobre nas células do corpo. Para além da insuficiência hepática, que é a manifestação mais conhecida desta doença, os pacientes podem também apresentar sintomas psiquiátricos, cuja prevalência é amplamente variável⁸. Relativamente às manifestações psiquiátricas, um estudo revelou que em cerca de 42% dos pacientes diagnosticados com doença de Wilson a depressão foi uma manifestação precoce da doença, surgindo antes do diagnóstico de doença de Wilson propriamente dito, sendo grave o suficiente para justificar uma intervenção psiquiátrica em quase metade dos casos¹². A ansiedade também tem sido observada na fase prodrômica da doença de Wilson, embora apenas em 12,5% dos casos¹². Sintomas de mania, irritabilidade e agressividade podem também preceder o diagnóstico desta doença³.

Porfirias

As Porfirias agudas são patologias raras que resultam de alterações na biossíntese do heme nos glóbulos vermelhos e que podem

causar sintomas neuropsiquiátricos. Os sintomas psiquiátricos estão presentes em mais de metade dos pacientes com porfiria aguda sintomática e geralmente incluem sintomas psicóticos, mas também depressão e ansiedade¹³⁻¹⁵.

Doenças Endócrinas Síndrome de Cushing

A síndrome de Cushing acontece num estado de hipercortisolismo e provoca sintomas neuropsiquiátricos em mais de metade dos pacientes, sendo que os sintomas psiquiátricos mais comuns são o humor disfórico, a irritabilidade, a ansiedade, a mania, bem como as alterações de apetite e do sono^{16,17}. A depressão é a manifestação psiquiátrica mais comum desta síndrome, ocorrendo em mais de metade dos pacientes¹⁸.

Os sintomas neuropsiquiátricos associados a esta síndrome normalmente melhoram com o tratamento desta, mas, em muitos casos, não há remissão total, permanecendo os doentes com sintomas residuais¹.

Doença de Addison

A doença de Addison, também conhecida como insuficiência supra-renal primária, é uma perturbação endócrina em que as glândulas supra-renais não produzem hormonas esteróides em quantidade suficiente. A depressão, a ansiedade e a irritabilidade são sintomas psiquiátricos que podem ocorrer nesta doença e até, por vezes, preceder este diagnóstico^{3,19}.

Hipotiroidismo

O hipotiroidismo é uma doença do sistema endócrino em que a glândula tiroide não

produz hormonas em quantidade suficiente e pode cursar com sintomas de depressão, que geralmente coexistem com outros sintomas sistémicos de hipotiroidismo, como a fadiga, o ganho ponderal e a letargia²⁰. Os episódios maníacos também podem anteceder o diagnóstico de hipotiroidismo²¹.

Hipertiroidismo

O hipertiroidismo ocorre quando existe produção excessiva de hormonas da tiroide e pode ter manifestações ao nível do sistema nervoso central (SNC). Estas podem incluir sintomas psiquiátricos como irritabilidade, mania e ansiedade e, especialmente no idoso, depressão e letargia^{3,18}.

A perturbação de pânico com ou sem agorafobia, bem como a agorafobia na ausência de uma perturbação de pânico, podem preceder o diagnóstico de hipertiroidismo³. A depressão surge na fase prodrómica da doença de Graves em 14% dos pacientes¹⁸. Alguns relatos de casos clínicos sugerem que os pacientes denominados “melancólicos da tiroide” são geralmente mais velhos, apresentam um mal-estar generalizado, perda ponderal e não demonstram os sinais e sintomas habituais da doença de Graves³.

A maioria das manifestações psiquiátricas da doença respondem ao tratamento desta e tendem a resolver ou, pelo menos, a melhorar na fase de eutiroidismo¹.

Hiperparatiroidismo e Hipoparatiroidismo

O hiperparatiroidismo é uma entidade clínica caracterizada pela produção excessiva de paratormona por uma, ou mais, glândulas paratiroideias. No hiperparatiroidismo, ocorre uma

produção insuficiente desta hormona pelas mesmas glândulas²².

Num estudo em que se avaliaram 25 pacientes com hiperparatiroidismo primário ligeiro, foram detetadas as seguintes manifestações e respetiva prevalência: depressão (52%), fadiga (68%), défices mnésicos (76%), diminuição da concentração (72%), mal-estar generalizado (60%) e insónia (56%). Neste grupo, os sintomas psiquiátricos não melhoraram significativamente após a paratiroidectomia. Contudo, metade dos pacientes referiu uma melhoria no seu estado geral de saúde. Verificou-se ainda que a irritabilidade precedia em 48% dos casos o diagnóstico de hiperparatiroidismo primário e que também esta não parecia melhorar após a paratiroidectomia²².

Relativamente ao hipoparatiroidismo, um estudo sugeriu que as perturbações de ansiedade, nomeadamente a perturbação de pânico, podem ser manifestações precoces desta patologia³.

Diabetes mellitus

Um estudo epidemiológico recente revelou que a depressão foi mais prevalente em pessoas com diabetes, independentemente do fato desta estar diagnosticada ou não. O mesmo estudo demonstrou que a ansiedade foi mais prevalente apenas nos participantes que estavam conscientes do diagnóstico de diabetes²³. Uma possível explicação poderá relacionar-se com a consciência de se estar doente e das suas implicações, que poderá desencadear uma reação maladaptativa com sintomas de ansiedade e de depressão.

Outros estudos confirmam que a prevalência de depressão é moderadamente aumentada

em pacientes pré-diabéticos e em pacientes diabéticos não diagnosticados, e gravemente aumentada em pacientes diabéticos previamente diagnosticados, em comparação com indivíduos com metabolismo normal da glicose²⁴. As taxas de prevalência de depressão podem ser até três vezes mais elevadas em pacientes com diabetes tipo 1 e duas vezes superiores em pessoas com diabetes tipo 2 comparativamente com a população geral. A ansiedade aparece em 40% dos pacientes com diabetes tipo 1 ou 2. Por outro lado, a depressão surge antes do desenvolvimento da diabetes tipo 2 em 60% dos casos²⁴.

Parece existir uma associação bidirecional entre diabetes e depressão, com uma relação complexa que aparenta compartilhar mecanismos biológicos e cuja compreensão poderá proporcionar um melhor tratamento para ambas as patologias. Estudos apontam para o papel do stress crónico, que ativa o eixo hipotálamo - hipófise – supra-renal (eixo HPA) e o sistema nervoso simpático (SNS), aumentando a produção de cortisol, adrenalina e noradrenalina na glândula supra-renal. A hipercortisolemia crónica e a ativação prolongada do SNS promovem resistência à insulina, obesidade visceral, síndrome metabólica e diabetes tipo 2. Por outro lado, o stress crónico tem consequências comportamentais: a noradrenalina e o cortisol contribuem para a ansiedade, anorexia ou hiperfagia; os mesmos mediadores atuam também no sistema de recompensa, que promove os sintomas depressivos e o desejo por comida. O excesso de cortisol perturba ainda a neurogênese no hipocampo, uma região envolvida tanto na depressão como na diabetes²⁴.

Neoplasias

Neoplasia do Pâncreas

Em 1931, foram descritos, pela primeira vez, sintomas de depressão e de ansiedade, bem como de insônia e perda ponderal, como os primeiros sintomas de doentes com neoplasia do pâncreas²⁵. Jacobsson *et al* (1971) verificaram que a ansiedade patológica estava presente em cerca de 12% dos pacientes com um diagnóstico mais tardio de neoplasia do pâncreas²⁵. Posteriormente, vários estudos comprovaram que a depressão era um pródromo desta doença²⁶⁻²⁷ e que a inquietação, a agitação e a ansiedade, eram os sintomas mais comuns, juntamente com a ansiedade generalizada e a perturbação de pânico²⁸⁻²⁹. Fras *et al* (1968) descobriram ainda que os sintomas depressivos surgiam como os primeiros sintomas em cerca de 38-45% dos doentes com neoplasia do pâncreas e que estes pacientes tinham, na sua maioria, uma idade avançada. A depressão nestes pacientes era caracterizada principalmente por um quadro de desesperança, avolia e desmotiveção²⁵. Já num estudo posterior, a irritabilidade foi observada no período prodromico da neoplasia do pâncreas em cerca de 30% dos pacientes e a ansiedade em 12% dos casos²⁶.

Outras Neoplasias

Os sintomas de depressão major podem preceder o diagnóstico de neoplasia do pulmão^{3,30}. Também a ansiedade se constitui como uma manifestação precoce desta neoplasia³¹. Relativamente à neoplasia do estômago, a irritabilidade foi observada em cerca de 44% dos pacientes no período prodromico desta doença²⁵. Em alguns relatos de casos clínicos, a depressão surgiu como um pródromo de feocromo-

citoma, de tumores cerebrais e de linfoma do sistema nervoso central³²⁻³⁷. Episódios maníacos foram também relatados em pacientes com diferentes tumores cerebrais³⁸⁻⁴².

Síndromes Paraneoplásicas

As síndromes paraneoplásicas podem ser observadas em pacientes com neoplasias já diagnosticadas ou preceder o seu diagnóstico. Os sintomas podem variar desde neuropatias periféricas com sintomas neuropsiquiátricos, incluindo perturbações do humor ou alterações cognitivas, bem como alterações do estado de consciência¹. As manifestações psiquiátricas mais frequentemente associadas a estas síndromes são: a depressão, a irritabilidade, a agitação psicomotora, a perturbação de pânico, os sintomas obsessivo-compulsivos, as alterações da personalidade, as perturbações do sono, a psicose e a apatia^{1,43,44}.

Doenças Neurológicas

A depressão tem sido comumente observada na apresentação de meningiomas. Os sintomas psiquiátricos foram considerados, aliás, as únicas manifestações iniciais em cerca de 20% dos casos que surgem na quinta década de vida. Assim, estes doentes devem ser investigados através de estudos de neuroimagem, mesmo na ausência de sinais ou sintomas neurológicos⁴⁵⁻⁴⁷.

Alguns autores sugerem que a depressão pode preceder o diagnóstico de doença de Parkinson em cerca de 37% dos casos^{48,49}. A maior prevalência de depressão ocorre em mulheres, sendo os sintomas depressivos geralmente de intensidade moderada⁴⁸. Os pacientes com um diagnóstico de depressão prodromico eram

sobretudo mais jovens e tinham significativamente menos sinais da doença de Parkinson do que aqueles sem uma história de depressão, embora a duração de sintomas de parkinsonismo fosse comparável⁴⁸. Noutro estudo, a depressão e a ansiedade foram observadas em 47% dos pacientes no período de 10 anos antes do diagnóstico de doença de Parkinson⁴⁹.

Em relatos de casos clínicos, a depressão surgiu também como um pródromo de hidrocefalia de pressão normal⁵⁰, de encefalite límbica⁵¹ e de meningoencefalite⁵².

A mania foi relatada em pacientes com angioma venoso do lobo frontal⁵³, hidrocefalia⁵⁴, esclerose múltipla⁴⁷, encefalite⁵⁵ e criptococose meníngea⁵⁶.

Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH)

O Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) pode causar manifestações neuropsiquiátricas, como resultado da doença primária do VIH, de infeções oportunistas, de doenças malignas, de efeitos colaterais dos medicamentos, bem como das consequências psicossociais e do estigma associado à infeção pelo VIH. As manifestações neuropsiquiátricas que comumente estão associadas à infeção por VIH incluem as perturbações afetivas, como a depressão major e a perturbação afetiva bipolar^{1,57}.

Enfarte do Miocárdio

Carney *et al* (1990) verificaram que a depressão precedeu o diagnóstico de enfarte do miocárdio em pelo menos 2 semanas, em cerca de 23% dos pacientes⁵⁸. Outro estudo documentou a presença de humor deprimido nos 6 meses antes do diagnóstico de enfarte do miocárdio em cerca de 49% dos pacientes.

Destes, 17% apresentavam sintomas enquadráveis numa perturbação depressiva major. A ansiedade de repercussão somática (38%), a ansiedade generalizada (17%), a perturbação de pânico (14%) e a agorafobia (12%) foram encontradas no período de seis meses antes de um enfarte do miocárdio. Igualmente, a irritabilidade foi observada em 56% dos indivíduos nos 6 meses antes da ocorrência de um enfarte do miocárdio⁵⁹.

Doenças Autoimunes

Lúpus Eritematoso Sistémico

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença autoimune crónica, caracterizada por um envolvimento multisistémico e por múltiplas manifestações clínicas. Pode afetar o sistema nervoso central ou periférico, conduzindo às manifestações neuropsiquiátricas do LES (NPLES). Estudos recentes relatam uma prevalência de manifestações neuropsiquiátricas de 27-80% em adultos e de 22-95% em crianças. As manifestações NPLES podem surgir a qualquer momento durante o curso da doença, mas alguns estudos relatam uma tendência para ocorrerem no início do quadro e, em 39 a 50% dos pacientes, constituem o sintoma de apresentação do LES^{60,61}.

As perturbações de humor e ansiedade são duas das cinco manifestações psiquiátricas descritas no LES. Estas manifestações estão entre as mais prevalentes no LES, tendo um impacto importante na qualidade de vida, morbilidade e mortalidade destes pacientes^{60,61}.

Esclerose Múltipla

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória crónica do sistema nervoso central,

mediada por linfócitos T, dirigida contra o sistema nervoso central e em particular contra as bainhas de mielina. Está associada a uma série de manifestações psiquiátricas, das quais se destaca: depressão, perturbação afetiva bipolar e ansiedade. A manifestação mais comum é a depressão, com uma prevalência ao longo da vida que se aproxima de 50%. Esta apresentação pode representar um desafio diagnóstico, porque os sintomas como insónia e fadiga tanto podem ser atribuídos à depressão como à EM⁶². A perturbação afetiva bipolar ocorre duas vezes mais em pacientes com EM do que na população geral⁶². A irritabilidade, como sintoma isolado, também tem sido associada à EM⁶³.

Byatt *et al* (2011) referem que 75% dos seus pacientes com EM apresentaram um atraso no diagnóstico da doença devido ao facto de apresentarem sintomas de perturbação depressiva major. Este atraso é clinicamente relevante, pois pode adiar o tratamento, aumentar a gravidade da doença e reduzir a qualidade de vida⁶⁴.

Os relatos de casos clínicos sugerem que quando existem sintomas afetivos prodrómicos os seguintes aspetos, quando presentes, podem ajudar na formulação de um diagnóstico correto: a impossibilidade de atingir resultados positivos com tratamentos psicoterapêuticos e/ou farmacológicos geralmente eficazes, história vaga de alterações sensoriais ou motoras (que pode ser atribuída a várias causas inócuas) e a presença de sinais neurológicos subtis³.

Artrite Reumatóide

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crónica e degenerativa com mani-

festações intra e extra-articulares. Cursa com manifestações psiquiátricas que tanto podem decorrer da atividade inflamatória da doença, como do impacto secundário à alteração do funcionamento global, dos sintomas físicos ou do efeito adverso da farmacoterapia. A prevalência de sintomas ango-depressivos em pacientes com AR varia entre 13% e 48%, sendo as manifestações mais frequentes os ataques de pânico, a depressão e a ideação suicida⁶⁵.

CONCLUSÃO

São várias as doenças físicas que estão associadas de forma consistente ao aparecimento precoce de alterações do humor. O reconhecimento precoce de doenças médicas com sintomas neuropsiquiátricos subjacentes é fundamental, especialmente para os pacientes com outros sinais ou sintomas que possam sugerir uma origem não-psiquiátrica da doença ou uma causa sistémica. O atraso na correta identificação da doença médica que está na origem dos sintomas psiquiátricos implica uma protelação da instituição de um tratamento direcionado para essa doença, o que muitas vezes poderá ter consequências graves e irreversíveis para este tipo de doentes, que foram incorretamente catalogados como “doentes psiquiátricos”. É através de uma cuidada anamnese, de um exame físico detalhado e, quando indicado, da realização de exames complementares de diagnóstico, que estas condições médicas podem ser adequadamente identificadas e tratadas, e assim conduzir a uma melhoria mais rápida do quadro e a um prognóstico mais favorável.

Os clínicos deverão ter em conta que a depressão, a ansiedade, a mania e a irritabilidade

podem anteceder o aparecimento de uma patologia somática, constituindo um pródromo afetivo para o qual é essencial estar alerta. De entre estes quadros, a depressão constitui-se como o pródromo mais comum em várias doenças físicas, sendo consistentemente relatada na síndrome de Cushing, no hipotireoidismo, no hiperparatireoidismo, na diabetes, na neoplasia do pâncreas e do pulmão, no enfarte do miocárdio, na doença de Wilson, nas doenças auto-imunes e na infecção por VIH. A ansiedade e a irritabilidade podem ocorrer juntamente com a depressão, mas são menos frequentes. A mania foi consistentemente associada à doença de Wilson.

A ocorrência de pródromos afetivos deve ser particularmente investigada quando os tratamentos psiquiátricos convencionais não conduzem a uma melhoria nos sintomas psiquiátricos e quando a apresentação é atípica. Assim, em face da refratariedade terapêutica ou atipicidade do quadro, o clínico deverá investigar uma possível etiologia orgânica para os sintomas, para assim contribuir para um diagnóstico e tratamento precoces, bem como para um melhor prognóstico e uma melhoria da qualidade de vida do doente.

Para além das consequências que o atraso no diagnóstico e na instituição da terapêutica podem ter ao nível do prognóstico e qualidade de vida daqueles doentes nos quais o pródromo afetivo não foi valorizado ou detetado precocemente, a própria presença de manifestações psiquiátricas no início do curso de uma patologia médica não-psiquiátrica pode também implicar diferenças ao nível do prognóstico e da abordagem terapêutica. Não só é essencial identificar um pródromo

afetivo e diagnosticar precocemente uma doença médica, mas também detetar e tratar adequadamente os sintomas psiquiátricos a ela associados.

Em conclusão, alerta-se para a importância de olhar para o doente “como um todo” e para a pertinência de considerar causas não-psiquiátricas para as alterações do humor, pelas implicações terapêuticas e prognósticas.

Como possíveis limitações da presente revisão, apontam-se as diferenças ao nível das populações, métodos e instrumentos utilizados entre os diferentes estudos incluídos; e o facto da maioria dos estudos serem retrospectivos.

Conflitos de Interesse / *Conflicting Interests:*

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

The authors have declared that no competing interests exist.

Fontes de Financiamento / *Funding:*

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

The authors have declared that no external funding was received for this study.

Bibliografia / *References*

1. Isaac ML, Larson EB: Medical conditions with neuropsychiatric manifestations. *Med Clin North Am.* 2014; 98(5):1193-208.
2. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. 5th edn. 2013.
3. Cosci F, Fava GA, Sonino N: Mood and anxiety disorders as early manifestations of medical illness: a systematic review. *Psychother Psychosom.* 2015; 84(1):22-9.

4. Mangelli L: Irritable mood in Italian patients with medical disease. *J Nerv Ment Dis.* 2006; 194(3):226-8.
5. Fava GA, Morphy MA, Sonino N. Affective prodromes of medical illness. *Psychother Psychosom.* 1994; 62(3-4):141-5.
6. Fava GA: Irritable mood and physical illness. *Stress Med.* 1987; 54:293-299.
7. Snaith RP, Taylor CM: Irritability: definition, assessment and associated factors. *Br J Psychiatry.* 1985; 147:127-36.
8. Zimbrea PC, Schilsky ML: Psychiatric aspects of Wilson disease: a review. *Gen Hosp Psychiatry.* 2014; 36(1):53-62.
9. Lachner C, Steinle NI, Regenold WT: The neuropsychiatry of vitamin B12 deficiency in elderly patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2012; 24(1):5-15.
10. Stabler S: Cecil textbook of medicine. Saunders: Philadelphia. 2004; 1054-5.
11. Maiti A, Chatterjee S: Neuropsychiatric manifestations and their outcomes in chronic hypocalcaemia. *J Indian Med Assoc.* 2013; 111(3):174-7.
12. Akil M: The psychiatric presentations of Wilson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1991; 3(4):377-82.
13. Tracy JA, Dyck PJ: Porphyrria and its neurologic manifestations. *Handb Clin Neurol.* 2014; 120:839-49.
14. Simon NG, Herkes GK: The neurologic manifestations of the acute porphyrias. *J Clin Neurosci.* 2011; 18(9):1147-53.
15. Balwani M, Desnick RJ: The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. *Blood.* 2012; 120(23):4496-504.
16. Pereira AM, Tiemensma J, Romijn JA: Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology.* 2010; 92(1):65-70.
17. Starkman MN: Neuropsychiatric findings in Cushing syndrome and exogenous glucocorticoid administration. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013; 42(3):477-88.
18. Sonino N, Fallo F, Fava GA: Psychosomatic aspects of Cushing's syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010; 11(2):95-104.
19. Bender SL, Sherry NA, Masia R: Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 16-2013. A 12-year-old girl with irritability, hypersomnia, and somatic symptoms. *N Engl J Med.* 2013; 368(21):2015-24.
20. Gold MS, Pottash AL, Extein I: Hypothyroidism and depression. Evidence from complete thyroid function evaluation. *JAMA.* 1981; 245(19):1919-22.
21. Sathya A: Mania as a presentation of primary hypothyroidism. *Singapore Med J.* 2009; 50(2):e65-7.
22. Tsukahara K: Surgery did not improve the subjective neuropsychological symptoms of patients with incidentally detected mild primary hyperparathyroidism. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008; 265(5):565-9.
23. Meurs M, Roest AM, Wolffenbuttel BH, Stolk RP, de JP, Rosmalen JG: Association of Depressive and Anxiety Disorders With Diagnosed Versus Undiagnosed Diabetes: An Epidemiological Study of 90,686 Participants. *Psychosom Med.* 2016; 78:233-241.
24. SV Bădescu, C Tătaru, L Kobylinska, EL Georgescu, DM Zahiu, AM Zăgrea, Zăgrea L: The association between Diabetes mellitus and Depression. *J Med Life.* 2016; 9(2): 120-125.

25. Fras I, Litin EM, Bartholomew LG: Mental symptoms as an aid in the early diagnosis of carcinoma of the pancreas. *Gastroenterology*. 1968; 55(2):191-8.
26. Mayr M, Schmid RM: Pancreatic cancer and depression: myth and truth. *BMC Cancer*. 2010; 10:569.
27. Carney CP: Relationship between depression and pancreatic cancer in the general population. *Psychosom Med*. 2003; 65(5):884-8.
28. Passik SD, Roth AJ: Anxiety symptoms and panic attacks preceding pancreatic cancer diagnosis. *Psychooncology*. 1999; 8(3):268-72.
29. Griffeth BT, Mehra A: Panic as a harbinger of pancreatic cancer. *Psychosomatics*. 2008; 49(6):538-9.
30. Hughes JE: Depressive illness and lung cancer. Depression before diagnosis. *Eur J Surg Oncol*. 1985; 11(1):15-20.
31. Montazeri A: Anxiety and depression in patients with lung cancer before and after diagnosis: findings from a population in Glasgow, Scotland. *J Epidemiol Community Health*. 1998; 52(3):203-4.
32. Madhusoodanan S: Brain tumor and psychiatric manifestations: a case report and brief review. *Ann Clin Psychiatry*. 2004; 16(2):111-3.
33. Moise D, Madhusoodanan S: Psychiatric symptoms associated with brain tumors: a clinical enigma. *CNS Spectr*. 2006; 11(1):28-31.
34. Bunevicius A: Brain lesions manifesting as psychiatric disorders: eight cases. *CNS Spectr*. 2008; 13(11):950-8.
35. Betul O: Brain Tumor presenting with psychiatric symptoms. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011; 23:E43–E44.
36. Fisher R, Harper C: Depressive illness as a presentation of primary lymphoma of the central nervous system. *Aust N Z J Psychiatry*. 1983; 17(1):84-90.
37. Liu W: Primary central nervous system lymphoma mimicking recurrent depressive disorder: A case report. *Oncol Lett*. 2015; 9(4):1819-1821.
38. Tsai MC, Huang TL: Generalized anxiety disorder in a patient prior to the diagnosis of left temporal lobe meningioma: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009; 33(6):1082-3.
39. Assefa D, Haque FN, Wong AH: Case report: anxiety and fear in a patient with meningioma compressing the left amygdala. *Neurocase*. 2012; 18(2):91-4.
40. Filley CM, Kleinschmidt-DeMasters BK: Neurobehavioral presentations of brain neoplasms. *West J Med*. 1995; 163(1):19-25.
41. Jamieson RC, Wells CE: Manic psychosis in a patient with multiple metastatic brain tumors. *J Clin Psychiatry*. 1979; 40(6):280-3.
42. Binder RL: Neurologically silent brain tumors in psychiatric hospital admissions: three cases and a review. *J Clin Psychiatry*. 1983; 44(3):94-7.
43. Matsunaga M: Hypomanic episode during recurrent gastric cancer treatment: report of a rare case and literature review. *Jpn J Clin Oncol*. 2012; 42(10):961-4.
44. Klein M: A contribution to the psychogenesis of manic-depressive states. *The International Journal of Psychoanalysis*. 1948; 145-174.
45. Gupta RK, Kumar R: Benign brain tumours and psychiatric morbidity: a 5-years retrospective data analysis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2004; 38(5):316-9.
46. Madhusoodanan S, Ting MB, Farah T, Ugur U: Psychiatric aspects of brain tumors: A review. *World J Psychiatry*. 2015; 5(3):273-85.

47. Mardaga S, Al Bassir M, Bracke J, Dutilleux A, Born JD: Which psychiatric symptoms must raise suspicion about a possible brain tumor. *Rev Med Liege*. 2017; 72(9):399-405.
48. Santamaría J, Tolosa E, Valles A: Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology*. 1986; 36(8):1130-3.
49. Gonera EG et al: Symptoms and duration of the prodromal phase in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1997; 12(6):871-6.
50. Rosen H, Swigar ME: Depression and normal pressure hydrocephalus. A dilemma in neuropsychiatric differential diagnosis. *J Nerv Ment Dis*. 1976; 163(1):35-40.
51. Yaluğ I et al: Limbic encephalitis presenting with anxiety and depression: a comprehensive neuropsychological formulation. *World J Biol Psychiatry*. 2009; 10(4):616-9.
52. Doghramji K: Meningoencephalitis presenting as depression. *Hosp Community Psychiatry*. 1985;884-885.
53. Nagaratnam N et al: Psychiatric presentation of a venous angioma of the frontal lobe. *Br J Clin Pract*. 1990; 44(1):34-5.
54. Reisch T, Brekenfeld C, Barth A: A case of hydrocephalus occlusus presenting as bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2005; 112(2):159-62.
55. Koehler K, Guth W: The mimicking of mania in "benign" herpes simplex encephalitis. *Biol Psychiatry*. 1979;14(2):405-11.
56. Thienhaus OJ, Khosla N: Meningeal cryptococcosis misdiagnosed as a manic episode. *Am J Psychiatry*. 1984; 141(11):1459-60.
57. Lyketsos CG et al: Changes in depressive symptoms as AIDS develops. The Multicenter AIDS Cohort Study. *Am J Psychiatry*. 1996; 153(11):1430-7.
58. Carney RM, Freedland KE, Jaffe AS: Insomnia and depression prior to myocardial infarction. *Psychosom Med*. 1990; 52(6):603-9.
59. Ottolini F, Modena MG, Rigatelli M: Prodromal symptoms in myocardial infarction. *Psychother Psychosom*. 2005; 74(5):323-7.
60. Vargas JV, Vaz CJ: Evaluation of central nervous system involvement in SLE patients. Screening psychiatric manifestations--a systematic review. *Acta Reumatol Port*. 2014; 39(3):208-17.
61. Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW, Steup-Beekman GM: Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Perspectives. *Drugs*. 2016; 76(4):459-83.
62. Feinstein A, DeLuca J, Baune BT, Filippi M, Lasmán H: Cognitive and neuropsychiatric disease manifestations in MS. *Mult Scler Relat Disord*. 2013; 2(1):4-12.
63. Asghar-Ali AA: Pure neuropsychiatric presentation of multiple sclerosis. *Am J Psychiatry*. 2004; 161(2):226-31.
64. Byatt N: Relationships between multiple sclerosis and depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011; 23(2):198-200.
65. Abdel-Ahad P, Chammai M, Fneich A, Issa R, Kabbara W, Richa S: Psychiatric aspects of rheumatoid arthritis: Review of literature. *Encephale*. 2016; 42(2):172-6.