

As Doenças Psiquiátricas como Doenças Sistêmicas ^{a)}

Psychiatric Diseases as Systemic Disorders

Susana Oliveira*

RESUMO

Introdução: Nos últimos anos, assiste-se a uma evidência crescente acerca do papel da neuroinflamação nas doenças psiquiátricas, com uma inerente evolução conceptual da relação entre doença psiquiátrica e doença sistémica.

Objectivos: Revisão teórica sobre a relação entre as doenças psiquiátricas e as doenças sistémicas.

Métodos: Revisão não sistemática da literatura através da pesquisa em referências bibliográficas consideradas relevantes pelo autor.

Resultados e Conclusões: O papel da neuroinflamação nas doenças psiquiátricas está bem documentado nas manifestações psiquiátricas das doenças autoimunes sistémicas, mas também nalgumas infeções e neoplasias. Paralelamente, estão presentes anomalias neuroimunológicas nas doenças psiquiátricas clássicas, como a depressão, a doença obsessiva-compulsiva, a doença bipolar e a esquizofrenia.

Palavras-Chave: Doenças Autoimunes; Encefalite Autoimune; Doenças Sistémicas; Manifestações Psiquiátricas.

ABSTRACT

Background: In the past years, there has been a growing body of evidence regarding the pathogenic role of neuroinflammation in psychiatric illness, with consequent conceptual evolution regarding the relationship between psychiatric illness and systemic disease.

Aims: Literature review based on relationship between psychiatric illness and systemic disease.

Methods: Nonsystematic literature review based on selected articles and books deemed relevant by the author.

Results and Conclusions: The role of neuroinflammation in psychiatric illness is well documented in systemic autoimmune diseases associated with psychiatric manifestations, but also in some infectious diseases and cancer. Parallel to this link, neuroimmunological abnormalities occur in classical psychiatric disorders such as depressive and bipolar disorders, obsessive-compulsive disorder and schizophrenia.

Key-Words: Autoimmune Diseases; Autoimmune Encephalitis; Systemic Illness; Psychiatric Manifestations.

* Serviço de Medicina 4 do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE. ✉ susanaoliveira.so@gmail.com.

a) Baseado num trabalho apresentado oralmente no 6º Simpósio do Serviço de Psiquiatria do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca EPE, que teve lugar em 27 e 28 de Fevereiro de 2015.

INTRODUÇÃO

A relação entre o corpo e a mente é descrita desde há muito: Galeno (129-216) afirmava que as mulheres melancólicas tinham maior propensão para tumores mamários do que as com atitude positiva; Ferenc (1680) defendia que quando as partes do corpo e os seus humores não estavam em harmonia, a mente desequilibrava-se e surgia a melancolia, mas por outro lado uma mente sossegada e feliz tornava o corpo saudável^{1,2}.

Do conceito de privilégio imune do sistema nervoso central, defendido durante muito tempo, evoluiu-se para o conceito de interação entre o cérebro e o sistema imunológico. Nos últimos anos, assiste-se a uma evidência crescente do papel da neuroinflamação nas doenças psiquiátricas, com uma inerente evolução conceptual da relação entre doença psiquiátrica e doença sistémica.

OBJECTIVOS

Revisão teórica sobre a relação entre as doenças psiquiátricas e as doenças sistémicas e apresentação de evidências.

MATERIAL E MÉTODOS

Revisão não sistemática da literatura através da pesquisa em referências bibliográficas consideradas relevantes pelo autor.

RESULTADOS

O conceito de cérebro como órgão com privilégio imune foi durante muito tempo considerado como verdade absoluta – o Sistema Nervoso Central estava isolado do Sistema Imune pela barreira hematoencefálica, falta de drenagem

linfática e imunocompetência da microglia. Dados recentes alteraram dramaticamente este ponto de vista, demonstrando que o Sistema Nervoso Central não está isolado nem é passivo nas suas interações com o Sistema Imune, com a neuroinflamação a assumir um papel preponderante num grande número de doenças neuropsiquiátricas.

As células imunológicas periféricas podem atravessar a barreira hematoencefálica e os neurónios e a glia regulam ativamente as respostas dos macrófagos e linfócitos.

A associação entre a autoimunidade e as manifestações psiquiátricas está bem documentada nalgumas doenças autoimunes sistémicas, sendo o exemplo clássico o lupus neuropsiquiátrico, e mais recentemente nas encefalites autoimunes sinápticas. Outras doenças sistémicas, como as infeções e as neoplasias, também se associam a manifestações psiquiátricas. Paralelamente, estão presentes anomalias neuroimunológicas nas doenças psiquiátricas clássicas, como a depressão, a doença obsessivo-compulsiva, a doença bipolar e a esquizofrenia. Está descrita a influência de citocinas Th1 e Th2 geradas pelas células gliais e linfócitos T no metabolismo do triptofano e nas anomalias serotoninérgicas e glutaminérgicas na depressão e esquizofrenia. Também o excesso de glutamato no Sistema Nervoso Central pode contribuir para uma resposta Th1 excessiva que promove a microglia neuroprotectora e inflamação deletéria³.

Sintomas Psiquiátricos nas Doenças Sistémicas

Relacionar sintomas psiquiátricos com doenças sistémicas obriga a um elevado grau de

suspeição. As doenças “médicas” podem apresentar-se com sintomas que sugerem origem psiquiátrica e as doenças “psiquiátricas” podem apresentar-se com sintomas que sugerem origem médica. Alguns doentes psiquiátricos podem apresentar mais do que um diagnóstico psiquiátrico e/ou médico. Karl Bonhoeffer, um dos pais da psiquiatria orgânica, reconheceu há 100 anos atrás que o quadro clínico psiquiátrico produzido por uma condição médica pode ser uniforme e inespecífico, independentemente da etiologia⁴.

Roy R. Reeves *et al.* analisaram os fatores que poderiam contribuir para a não identificação de doença médica em doentes com sintomas psiquiátricos, com base na análise de 1953 registros de doentes admitidos em Unidades Psiquiátricas nos Estados Unidos da América entre 2001 e 2007. Nesta análise, foram encontrados 55 doentes (2.8%), com doença médica previamente não identificada. Foi efetuada uma comparação com admissões em Unidades Médicas, sendo concluído que os doentes admitidos em Unidades Psiquiátricas têm menor taxa de realização de histórias médicas, exame físico, avaliação cognitiva, abordagem

de sinais vitais alterados e pedido de exames complementares de diagnóstico (com exceção dos exames de neuroimagem) do que os admitidos em Unidades Médicas. Os sintomas médicos em doentes com história prévia de doença mental são com maior probabilidade atribuídos à doença psiquiátrica do que os mesmos sintomas em doentes sem essa história. A avaliação cognitiva adequada é o elemento mais negligenciado nas Unidades Psiquiátricas e Médicas⁵.

Sintomas Psiquiátricos e Doenças Infecciosas

São inúmeras as doenças infecciosas, bacterianas, virais ou parasitárias, que podem causar sintomas psiquiátricos agudos ou crônicos (Quadro I). Acompanham-se de manifestações clínicas sistêmicas variáveis, com ou sem febre, por vezes com um contexto epidemiológico subjacente e com elevação dos parâmetros inflamatórios. Algumas destas doenças, nomeadamente a infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), podem originar depressão reativa ou sintomas de pânico ou ansiedade.

Quadro I – Infecções com manifestações psiquiátricas.

Infecções bacterianas	Estreptococos pneumoniae Mycoplasma pneumoniae Doença de Lyme Sífilis Brucelose Febre tifóide Doença de Whipple Leptospirose
Infecções virais	Herpes simplex Hepatites virais (B, C, EBV, CMV) HIV
Infecções parasitárias	Toxoplasmose Malária

Por outro lado, algumas doenças psiquiátricas, como a mania ou a esquizofrenia, estão potencialmente associadas a comportamentos que conferem um risco aumentado de infecções.

Também não deve ser esquecida a associação de sintomas psiquiátricos com terapêuticas utilizadas nas doenças infecciosas, como por exemplo a mefloquina e o interferon.

Apesar desta relação, pode ocorrer a presença simultânea mas independente de doença infecciosa e psiquiátrica⁶.

Relação entre a Autoimunidade e as Manifestações Neuropsiquiátricas

Encefalites Autoimunes

As encefalites límbicas estão associadas à presença de anticorpos antineuronais que atuam sobre proteínas envolvidas na função sináptica. Os principais antígenos alvo são os receptores NMDA, AMPA e GABA_B e LGI1, Caspr2. Até há uns anos, eram consideradas invariavelmente paraneoplásicas (mais frequente-

mente neoplasias da mama, pulmão, teratoma do ovário, timoma), mas atualmente assiste-se a um número crescente de casos sem neoplasia subjacente. Os sintomas evoluem geralmente em dias a semanas, com manifestações psiquiátricas, alterações cognitivas e convulsões. Existe tipicamente uma pleocitose linfocítica no líquido cefalorraquidiano e hiperintensidades no lobo temporal na ressonância magnética. Devem ser suspeitadas se a apresentação psiquiátrica é atípica, num primeiro episódio de psicose ou mania, se existe história pessoal ou familiar de doença autoimune ou de neoplasia, na hiponatremia refratária, se ocorrer agravamento do quadro com terapêutica antipsicótica ou se está presente disfunção neurológica ou autonómica. A terapêutica passa por remoção ou tratamento da neoplasia subjacente, se existir, ou imunoterapia, em que as alternativas são os corticosteroides, imunoglobulina, azatioprina, micofenolato mofetil, ciclofosfamida ou rituximab^{7,8}.

Doenças Automunes Sistêmicas

Os sintomas psiquiátricos estão presentes na maioria das Doenças Autoimunes. Nalgumas doenças, as manifestações psiquiátricas podem ser parte dominante da doença, como o Lupus (incluídas nos critérios de classificação SLICC 2012). Noutras, podem relacionar-se com doença crónica e disfunção associada, como a Artrite reumatoide ou a Esclerose

sistémica. Tal como nas doenças infecciosas, o quadro psiquiátrico pode ainda ser consequência da terapêutica, sendo a corticoterapia frequentemente implicada, ou independente da doença autoimune.

O Lupus Neuropsiquiátrico, englobando dezanove entidades clínicas diferentes (Quadro II), é o paradigma da doença psiquiátrica como doença sistémica.

Quadro II – Lupus Neuropsiquiátrico: manifestações clínicas.

Frequentes (>5%)	Cefaleias Disfunção cognitiva Alterações do comportamento Convulsões Ansiedade Doença cérebro-vascular
Pouco frequentes (1-5%)	Síndrome confusional agudo Psicose Polineuropatia Mielopatia
Raras (<1%)	Neuropatia craniana Mononeuropatia Meningite asséptica Doenças do movimento Síndrome desmielinizante Síndrome Guillain-Barré Doença autonómica Miastenia Gravis Plexopatia

Apesar dos múltiplos avanços no conhecimento da imunopatogénese, o Neurolupus continua a constituir um desafio diagnóstico e terapêutico. Podem distinguir-se dois grupos principais: os *síndromes focais*, dependentes sobretudo de vasculopatia ou fenómenos trombóticos associados a anticorpos antifosfolípidos, e os *síndromes difusos*, nos quais se

incluem os psiquiátricos, dependentes de autoanticorpos (anti receptor NMDA e Anti P ribossómico) e de citocinas inflamatórias (IL1, IL2, IL6, IL10, INF alfa, TNF alfa). O diagnóstico de Lupus neuropsiquiátrico apoia-se numa série de exames (Quadro III), mas também na exclusão de outras causas, nomeadamente metabólicas, infecciosas e fármacos.

Quadro III – Avaliação do Lupus Neuropsiquiátrico.

Autoanticorpos: AntiP ribossômico, antineuronais, antifosfolípidos

Líquido céfalo-raquidiano: barreira hemato-encefálica, mediadores inflamatórios, autoanticorpos

Estudo electrofisiológico

Estudo neuropsicológico

Exames de imagem: TC CE, RM CE, PET, SPECT

As manifestações psiquiátricas dependentes do Lupus Eritematoso Sistémico implicam uma abordagem terapêutica que deve incluir tratamento sintomático (psicotrópicos, ansiolíticos, anticonvulsivantes), a par de imunossupressão (corticosteroides, ciclofosfamida, rituximab). Os quadros focais dependentes de fenómenos trombóticos obrigam a terapêutica anticoagulante⁹⁻¹¹.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A neuroinflamação desempenha um papel importante nas manifestações psiquiátricas, quer nas doenças sistémicas, quer nas doenças psiquiátricas primárias, estando atualmente bem documentada a interação do Sistema Nervoso Central com o Sistema Imunitário.

Os sintomas psiquiátricos não são específicos de doença e podem ser causados por uma série de doenças médicas e psiquiátricas. O reconhecimento de uma doença médica subjacente tem implicações na terapêutica e prognóstico. Tal como em muitas outras áreas da medicina, salienta-se aqui também a importância das equipas multidisciplinares.

Conflitos de Interesse / *Conflicting Interests:*

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

The authors have declared no competing interests exist.

Fontes de Financiamento / *Funding:*

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

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

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Lloyd G. Pneuma between body and soul. J R Anthropol Inst. 2007; 13: 135-146.
2. Koenig HG, Cohen HJ. The Link between Religion and Health: Psychoneuroimmunology and the Faith Factor. 1st edition. Oxford: Oxford University Press. 2002; 31-42.
3. Najjar S et al. Neuroinflammation and psychiatric illness. J Neuroinflammation. 2013; 10 (43):1-24.
4. Shorter E. A Historical Dictionary of Psychiatry. 1st edition. Oxford: Oxford University Press. 2005.
5. Reeves RR, Parker JD, Loveless P, Burke RS, Hart RH. Unrecognized physical illness promp-

- ting psychiatric admission. *Ann Clin Psychiatry*. 2010 Aug;22(3):180-5
6. Mufaddel A et al. Psychiatric Aspects of Infectious Diseases. *Open J Psychiatr*. 2014; 4:202-217.
 7. Kayser MS, Dalmau J. The Emerging Link Between Autoimmune Disorders and Neuropsychiatric Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011; 23(1): 90-97.
 8. Carvalho F, Massano J, Coelho R. Neuropsychiatric symptoms in autoimmune encephalopathies: a clinician's guide. *IJCNMH*. 2014; 1-13.
 9. Petri M et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64(8): 2677-2686.
 10. Hanly JG. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2014; 10: 338-347.
 11. Bertsias GK, Boumpas DT. Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6:358-367.