

# Neuroimunomodulação: sobre o diálogo entre os sistemas nervoso e imune

## Neuroimmunomodulation: the cross-talk between nervous and immune systems

Glauclie Jussilane Alves,<sup>1,2</sup> João Palermo-Neto<sup>1,2</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Trabalhos de pesquisa provenientes do campo da neuroimunomodulação vêm tornando explícitas as intrincadas relações existentes entre o sistema nervoso central e o sistema imune. Uma revisão bibliográfica foi realizada com o objetivo de descrever as bases de estudo da neuroimunomodulação. **Modelos experimentais:** Sabe-se, hoje, que estados emocionais como ansiedade e depressão são capazes de modificar a atividade do sistema imune como também o fazem o estresse e fármacos com ação no sistema nervoso central. **Comportamento doenteio:** Os comportamentos apresentados por um organismo doente devem ser encarados como decorrência de estratégias homeostáticas de cada indivíduo. **Possíveis mecanismos de sinalização do sistema imune para o sistema nervoso central:** Grande destaque tem sido atribuído para a participação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, do sistema nervoso autônomo simpático e das citocinas nas sinalizações entre o sistema nervoso central e o sistema imune. **Conclusão:** O presente artigo pretende mostrar a relevância dos fenômenos de neuroimunomodulação; ele faz uma análise crítica das influências do sistema nervoso central sobre o sistema imune e vice-versa.

**Descritores:** Neuroimunomodulação; Estresse; Sistema hipotálamo-hipofisário; Sistema pituitário-adrenal; Sistema nervoso simpático

### Abstract

**Objective:** Several papers arriving from the neuroimmunomodulation field are showing the relevant relationships between the nervous and the immune systems. A review of studies was carried out to describe the bases of the studies on neuroimmunomodulation. **Experimental models:** It is clear nowadays that emotional states such as anxiety and depression change immune system activity, an affect also observed after both stress and use of nervous system acting drugs. **Sick behavior:** The behavior displayed by sick organisms might be thought as being a consequence of homeostatic strategies. **Possible mechanism of the action by means of immune system to nervous system:** A very big emphasis is being given to Hypothalamus-pituitary-adrenal axis, sympathetic nervous system and cytokines participation on nervous system and immune system relationships. **Conclusion:** The present revision intend to show some essential studies in the neuroimmunomodulation field; it makes a critical analysis of the mutual relationships between nervous system and immune system.

**Descriptors:** Neuroimmunomodulation; Stress; Hypothalamus-hypophyseal system; Pituitary adrenal system; Sympathetic nervous system

<sup>1</sup> Grupo de Pesquisa em Neuroimunomodulação, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

<sup>2</sup> Laboratório de Farmacologia Aplicada e Toxicologia, Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo (SP), Brasil

Financiamento: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES/DS), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP 99/04228-7, FAPESP 04/14128-0) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq 504583/2003-4 e 477621/2004-0).

Conflito de interesses: Inexistente

Submetido: 11 Janeiro 2007

Aceito: 27 Março 2007

### Correspondência

João Palermo-Neto  
Laboratório de Farmacologia Aplicada e Toxicologia  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia  
Universidade de São Paulo  
Rua Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, 87  
05508-000, São Paulo, SP, Brasil  
Tel: (55 11) 3091-8775 Fax: (55 11) 3091-7829  
E-mail: jpalermo@usp.br

## Introdução

O estudo das interações entre os sistemas imune (SI) e nervoso central (SNC) tem despertado o interesse de inúmeros grupos de pesquisa. Esse interesse e os dados dos trabalhos realizados acabaram por resultar na concepção de uma grande área de pesquisa conhecida como Psiconeuroimunologia ou Neuroimunomodulação. Esta área estuda os mecanismos através dos quais esses sistemas trocam informações, influenciando-se mutuamente, com evidentes implicações fisiológicas e patológicas.

Segundo a definição de Ader, a Psiconeuroimunologia vem a ser a ciência que estuda as interações entre o comportamento, as funções neurais e endócrinas e os processos imunes.<sup>1</sup> Parte da premissa de que a adaptação orgânica a desafios endógenos ou exógenos seja o produto de um único e integrado sistema em que cada uma das partes evoluiu para executar uma função especializada. Conseqüentemente, a imunoregulação não pode ser entendida completamente sem que se leve em consideração o organismo como um todo e os meios externos e internos no qual as respostas comportamentais e imunes ocorrem.

A compreensão dos mecanismos fisiológicos, implicados na regulação dos sistemas imune e nervoso, vem constituindo há muito tempo o principal foco de atenção de grande parte da pesquisa biomédica. Porém, muita da atenção despendida no entendimento destes processos, feita anteriormente de maneira isolada e fragmentada, vem cedendo espaço para um estudo mais sintético e integrado das complexas relações existentes entre eles. De fato, veio à tona a percepção de que esses sistemas são partes de uma rede de controle muito mais ampla.<sup>2</sup>

## Revisão de literatura

A influência da atividade do sistema neuroendócrino sobre o sistema imune foi explicada magistralmente por Hans Seyle em um artigo que se tornou um marco na história do estudo do estresse.<sup>3</sup> Seyle descreveu o desenvolvimento de uma síndrome decorrente da exposição de um animal a um conjunto muito diversificado de estímulos nocivos, que incluía exposição ao frio, injúria tecidual, excesso de exercícios e intoxicações. Recordar-se que os achados de necropsia característicos dessa síndrome incluíam hipertrofia das glândulas adrenais, aparecimento de úlceras gástricas e, curiosamente para a época, atrofia de órgãos linfóides, como timo, baço e linfonodos. Como tais achados eram independentes do estímulo empregado, Seyle concluiu que representavam uma resposta orgânica à injúria, denominando-os coletivamente de 'síndrome de adaptação geral', posteriormente chamada de estresse.

Desse trabalho nasceram dois conceitos fundamentais sobre o estresse: 1) a resposta aos estressores tinha caráter adaptativo e representava uma tentativa do organismo de acomodar-se a uma nova situação; e 2) ela não dependia do estímulo, isto é, era estereotipada.<sup>4</sup> Como essa síndrome pode ser gerada por estímulos físicos e psicológicos e como tem decorrências tanto comportamentais quanto endócrinas, incluindo-se aqui a influência destas sobre a atividade de órgãos linfóides sobre células imunes, parece natural supor que o SNC e o SI interajam na preparação do organismo para acomodar mudanças impostas pelo estressor.

Sabe-se, atualmente, que diversos estímulos provenientes do SNC são capazes de modular uma resposta imune. O sistema endócrino – e, em especial, o eixo hipotálamo-pituitária-

adrenal (HPA) – é um dos responsáveis por vários dos elos entre estes dois sistemas.<sup>5</sup> Participam ainda dessa resposta, endorfinas, tireotrofinas, prostaglandina, hormônio do crescimento e, principalmente, o sistema nervoso autônomo simpático (SNAS).

A ativação do eixo HPA e a conseqüente produção dos glicocorticóides durante o estresse são um dos principais mecanismos responsáveis pelas alterações da resposta imune encontradas no decorrer deste processo. Sabe-se serem os glicocorticóides capazes de inibir a transcrição de inúmeras citocinas, como de interleucina 1 (IL-1), IL-13, IL-5, IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral (TNF) e fator estimulante de colônia (GM-CSF).<sup>6</sup> Inibem, ainda, a migração/quimiotaxia de eosinófilos e de neutrófilos.<sup>7</sup> Talvez por isso tenha sido concluído, numa meta-análise dos trabalhos que estudaram em humanos a relação entre o estresse e parâmetros imunológicos, que a presença de estresse estava positivamente correlacionada à leucocitose, diminuição no número de células NK, aumento na relação CD4+/CD8+ e diminuições nas atividades de células T e NK.<sup>8</sup>

Um dos mecanismos mais relevantes de modulação da resposta imune pelo estresse via ativação do eixo HPA desenvolve-se por alterações no chamado balanço TH1/TH2.<sup>9</sup> Nesse contexto, as respostas imunes são reguladas por células apresentadoras de antígenos (monócitos/macrófagos, células dendríticas e outros fagócitos) – as quais são componentes da resposta imune dita inata – e também por linfócitos das subclasses TH1 e TH2, que compõem a resposta chamada adquirida. Basicamente, o que diferencia essas duas populações de linfócitos é o perfil de citocinas por eles liberadas.<sup>10</sup> Assim, a subpopulação de linfócitos TH2 secreta citocinas como IL-12, Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e TNF- $\alpha$ ; essas citocinas atuam como promotoras da atividade imune celular. Já a subpopulação de linfócitos TH2 libera, entre outras, IL-4, IL-9, IL-10 e IL-13, que estimulam a atividade imune humoral.<sup>11</sup> Nesse sentido, quando produzidas, IL-12 e TNF- $\alpha$  aumentam a resposta imune inata ou TH1 e inibem as respostas do tipo humoral ou TH2.<sup>11</sup> As interleucinas IL-4 e IL-10 produzem efeito oposto, isto é, deslocam o equilíbrio TH1/TH2 para o padrão TH2. Considerando-se esse balanço, o estresse – via secreção de glicocorticóides – favorece as respostas do tipo TH2.<sup>12</sup>

Os glicocorticóides, atuando sobre monócitos, macrófagos e células dendríticas, inibem a produção de IL-12, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , direcionando a diferenciação dos linfócitos para o perfil TH2.<sup>13</sup> Com isso, observa-se uma diminuição da resposta imune celular e um aumento daquela dita humoral; nesta situação, aumentam, no paciente estressado, a susceptibilidade às alergias e às doenças auto-imunes mediadas por anticorpos.<sup>10</sup> Trabalho de Salomen e Ankrant exemplifica esta situação de forma muito criativa. Esses autores correlacionaram a história de vida e a personalidade de seus pacientes com a presença e/ou intensidade de sintomas de artrite reumatóide. Concluíram que, embora todos eles possuíssem sorologia positiva para essa doença auto-imune, ela se manifestava apenas naqueles considerados mais ansiosos ou deprimidos em testes de avaliação psicológica.<sup>14</sup>

## Modelos experimentais

Zhou et al. mostraram que ratos submetidos a estressores (como choque nas patas) apresentavam um aumento dos níveis plasmáticos de ACTH, de corticosterona e de IL-6. Estes mesmos autores mostraram a importância dos glicocorticóides

para a ocorrência desse fato, uma vez que ratos adrenalectomizados e submetidos à mesma situação de estresse apresentaram um menor aumento dos níveis plasmáticos de IL-6.<sup>15</sup> Cao e Lawrence mostraram que camundongos submetidos a um estresse agudo por frio e contenção apresentaram aumento dos níveis séricos de corticosterona, IL-6 e IFN- $\gamma$ , e também um maior número de colônias viáveis de *Listeria monocytogenes* no baço e no fígado após uma infecção experimental; mostraram, desta forma, a importância do estresse na modulação dos processos imunes e no desenvolvimento de uma infecção.<sup>16</sup> Neste sentido, um estudo realizado por Portela et al. mostrou que ratos previamente sensibilizados por ovalbumina (OVA) e submetidos a um estresse por choque nas patas e a um desafio subsequente com OVA, apresentaram níveis elevados de ansiedade e maior número de leucócitos no lavado broncoalveolar quando comparados a animais não estressados; relataram, desta forma, uma clara correlação entre estresse e resposta anafilática pulmonar, um modelo clássico de asma.<sup>17</sup>

Outra abordagem tem se mostrado extremamente interessante na compreensão da influência de núcleos do SNC sobre respostas imunes em curso: aquela que faz uso de lesões experimentais. Nesse sentido, a contribuição do grupo de Jankovic foi muito relevante, ao demonstrar que lesões do *locus ceruleus*, núcleo do tronco encefálico que tem a maior concentração de neurônios noradrenérgicos no SNC, levavam a uma diminuição tanto da produção de anticorpos contra albumina como do número de células T CD4+ circulantes e, ainda, a uma atrofia do timo e a uma supressão da hipersensibilidade tardia à albumina.<sup>18</sup>

Estudos de neuroimunomodulação também têm sido realizados para analisar mecanismos envolvidos com a progressão de tumores. Assim, mostrou-se em humanos a existência de um forte vínculo entre presença de estresse, alterações da função imune e sensibilidade ao câncer.<sup>19</sup> Palermo-Neto, Massoco e Robespierre de Souza, nesse sentido, relataram alterações comportamentais, imunológicas e de resistência ao crescimento tumoral produzidas por estresse físico e psicológico em camundongos adultos. Neste trabalho, mostramos que um estresse psicológico, gerado pelo ato de observar um outro animal receber choque inescapável, produzia manifestações comportamentais, redução dos índices de espraio e de fagocitose de macrófagos peritoneais e aumento do crescimento do tumor ascítico de Ehrlich.<sup>20</sup> Curiosamente, mostramos em outro trabalho que camundongos estressados durante a fase pré-natal (último terço da gestação) apresentaram aumento dos níveis de ansiedade, diminuição dos índices de espraio e fagocitose por macrófagos peritoneais e, também, aumento do crescimento do Tumor de Ehrlich.<sup>21</sup> Strange et al. relataram que camundongos machos submetidos a estresse psicossocial e inoculados com um tumor andrógeno responsivo (AR SC115) apresentavam menor resposta à quimioterapia e menor sobrevida, dependendo dos efeitos observados do tipo de estresse aplicado.<sup>22</sup> Sá-Rocha mostrou em nossos laboratórios que animais submissos mantidos em uma hierarquia social estável apresentavam diferenças no comportamento, na neuroquímica e respondiam de forma diferenciada a estímulos imunes.<sup>23</sup> Em especial, os animais submissos apresentavam, em relação aos dominantes, um aumento de ansiedade medida comportamentalmente, um maior número de metástases do melanoma murino experimental B16F10 e uma menor atividade de células NK no baço. Evidências como estas são freqüentemente pontuadas na área de estudo chamada de psico-oncologia.

Alguns trabalhos realizados em seres humanos têm buscado avaliar a necessidade de completar os tratamentos convencio-

nais (quimioterapia e radioterapia, por exemplo) com outros ligados ao uso de psicofármacos, de acompanhamento psicológico e, até mesmo, religioso; enfim, por situações que, ao reduzir os níveis de ansiedade dos pacientes, possibilitam uma melhora clínica.<sup>24</sup> Há, no entanto, que se prestar atenção quanto ao uso de ansiolíticos. De fato, mostrou-se em animais de laboratório que benzodiazepínicos como o diazepam, por atuar em receptores benzodiazepínicos periféricos (PBR), podem modificar processos imune/inflamatórios,<sup>25</sup> aumentando até mesmo o crescimento do tumor de Ehrlich.<sup>26</sup>

Outro importante mecanismo ativado durante o estresse está ligado ao SNAS. A estimulação deste sistema leva à liberação de noradrenalina nos terminais nervosos simpáticos e à secreção de adrenalina pela adrenal.<sup>27</sup> As fibras simpáticas têm íntimo contato com os órgãos linfóides como, por exemplo, o baço.<sup>28</sup> Outros órgãos e células imunes, como o pulmão, macrófagos alveolares e linfócitos circulantes, possuem alta densidade de  $\beta_2$ -adrenoceptores. Brough-Holub et al. mostraram que ratos submetidos a estresse apresentaram maior liberação de IL-1 $\beta$  por macrófagos alveolares; mostraram também que este efeito era revertido pelo bloqueio prévio da atividade do SNAS e, em especial dos  $\beta_2$ -adrenoceptores, minutos antes da aplicação do estresse.<sup>29</sup>

Del Rey et al. estudaram animais inoculados com um superantígeno chamado *Staphylococcal Enterotoxin B* (SEB). Mostraram que os animais tratados com o mesmo apresentaram um aumento da proliferação de linfócitos T esplênicos e dos níveis plasmáticos de IL-2; essas alterações diminuíam quando os animais eram previamente tratados com 6-hidroxi-dopamina (6-OHDA), uma substância que induz denervação simpática.<sup>30</sup> Animais tratados com 6-OHDA por via intra-cérebro-ventricular (i.c.v.) apresentaram uma diminuição tanto dos níveis de adrenalina e noradrenalina no hipotálamo como também da proliferação de linfócitos sanguíneos e de esplenócitos, da produção de IL-2 e de IFN- $\gamma$  e da expressão de mRNA para IL-2 em esplenócitos. Neste mesmo trabalho, os autores ainda observaram que as alterações imunes por eles relatadas não estavam relacionadas apenas à ativação de eixo HPA, visto serem também eliminadas por simpatectomia cirúrgica. Evidenciava-se assim, e mais uma vez, a importância dos mecanismos simpáticos na modulação da resposta imune.<sup>31</sup>

Hugo Besendovisky, na década de 70, também avaliou as interações entre os sistemas nervoso e imune; porém, o fez em sentido oposto. Em 1975, demonstrou que a imunização de animais com diferentes antígenos induzia mudanças neuroendócrinas e de atividade no SNC. Nascia, então, o outro braço da neuroimunomodulação: o estudo dos efeitos de produtos originários de processos imune/inflamatórios sobre a atividade do SNC.

Já se demonstrou que citocinas como a IL-1 podem ser sintetizadas dentro do SNC, tendo ali importante papel em funções anteriormente descritas como exclusivas do sistema nervoso, como as modulações de emoções, de comportamentos e da memória.<sup>32</sup> Um trabalho realizado por Basso et al. em nossos laboratórios mostrou aumento de marcação fós em áreas do SNC diretamente relacionadas com o comportamento ansioso e com a emoção (como o núcleo paraventricular do hipotálamo e o núcleo central da amígdala), após um único desafio oral com OVA em

camundongos tornando-os alérgicos ao antígeno.<sup>33</sup> Idêntico fato foi observado por Costa-Pinto et al. após o uso de um antígeno intranasal (OVA) em camundongos OVA-sensibilizados.<sup>34</sup>

Neste sentido, partindo-se do princípio de que há influência de mediadores do sistema imune sobre o SNC induzindo a ativação do eixo HPA, a resposta por eles desencadeada passa, então, a fazer parte do repertório daquelas que são chamadas coletivamente de adaptativas ou de síndrome de adaptação geral ao estresse; essas respostas envolviam classicamente apenas estímulos físicos ou psicológicos. Como definido por Blalock, o sistema imune funcionaria, nessa situação, como um sistema sensorial adicional, difuso, dinâmico e em constante adaptação, que capacitaria o SNC a receber e processar estímulos e mensagens que, de outro modo, não seriam percebidos pelas vias sensoriais clássicas.<sup>35</sup>

Os estudos sobre os efeitos de citocinas na regulação de respostas no SNC passaram, então, a compreender duas facções ou enfoques diferentes e complementares: a tentativa de isolamento de moléculas e das vias essenciais para a sinalização do SI para o SNC, e o estudo das alterações comportamentais no contexto em que se inserem, ou seja, como parte do repertório de comportamentos expressos pelos animais. Neste sentido, começa a ficar cada vez mais claro que as alterações de comportamento decorrentes de uma infecção não são conseqüências de uma depressão inespecífica do SNC, mas sim, de um conjunto de adaptações específicas e muito bem organizadas nesse sistema.

#### Comportamento doentio

A primeira tentativa de estruturação conceitual acerca do comportamento de animais doentes veio de Benjamin Hart, que compilou informações de diversas espécies animais acometidos por processos patológicos. Ele agrupou alguns achados comuns a todas as espécies e processos estudados que incluíam febre, letargia ou prostração, perda de apetite e diminuição do consumo de água, diminuição de locomoção em geral (mas com maior importância daquela dirigida à exploração ambiental) e, entre outros sinais e sintomas, redução de autolimpeza em roedores. A opinião de Hart foi clara: o conjunto de alterações apresentadas por animais doentes, coletivamente denominadas de comportamento doentio, estava longe de ser o resultado de uma depressão geral e inespecífica do SNC; correspondia a um conjunto organizado de modificações fisiológicas e comportamentais; isto é, existia uma base biológica específica (e não patológica) para o comportamento dos animais doentes. No mesmo trabalho foram listadas possíveis vantagens (aparentemente paradoxais) das alterações comportamentais para os animais acometidos de doenças tais como diminuição do gasto energético fisiológico com digestão de comida (anorexia), menor perda de calor e exposição a possíveis predadores (prostração) e geração de um ambiente menos favorável à proliferação de patógenos, favorecida pela atividade de células imunológicas (febre).<sup>36</sup>

Mesmo evitando-se uma análise dos fenômenos assim descritos baseados na presunção de sua função, um fato torna-se claro: as alterações que acompanham processos infecciosos são adaptativas e contribuem para uma recuperação mais rápida e para a sobrevivência dos animais acometidos. Dois exemplos clássicos e elegantes dessa afirmação são descritos a seguir. Lagartos, que obviamente não desenvolvem febre na acepção clássica do termo por serem pecilotermos, depois de inoculados com um patógeno bacteriano (*Aeromonas*

*hydrophila*), procuram aumentar sua temperatura corpórea buscando permanecer em locais mais aquecidos, um fenômeno denominado de 'febre comportamental'; se privados da chance de optar por esses locais quentes, os animais apresentam níveis de mortalidade muito maiores que aqueles colocados à temperatura ambiente mais alta que a fisiológica.<sup>37</sup> Camundongos que receberam um agente infeccioso por via intraperitoneal (*Listeria monocytogenes*) e cuja anorexia foi contornada por alimentação forçada por gavagem sobrevivem, em média, metade do tempo que aqueles alimentados *ad libitum* e submetidos ao mesmo procedimento de passagem da sonda gástrica.<sup>38</sup>

Apesar de Hart referir-se por diversas vezes ao comportamento de animais doentes, o termo 'comportamento doentio' foi cunhado apenas alguns anos mais tarde por Stephen Kent, trabalhando no grupo de Dantzer e Bluthé.<sup>39</sup> Neste trabalho, os autores discorreram sobre a compreensão dos mecanismos que geram as alterações comportamentais e analisaram os possíveis interesses eventualmente gerados por este fato (desenvolvimento de terapias para a reversão do estado doentio). Os autores usaram, pela primeira vez, o termo "comportamento doentio" para se referir ao conjunto de alterações comportamentais que acompanhavam grande número de processos patológicos que ocorriam aparentemente sem ligação fisiopatológica; referiram-se, ainda, a comportamentos modificados durante a doença, dentre os quais: ocorrência de alterações no padrão do sono, perda aparente do interesse por atividades cotidianas e positivas, como a busca por alimento, perda do contato social, e do interesse sexual. Falam os autores da geração de um estado denominado de anedonia, caracterizado pela falta de busca do prazer somada à incapacidade aparente de percebê-lo ou apreciá-lo.<sup>40</sup>

Nascida então, da análise de processos infecciosos de várias origens, a história do comportamento doentio foi inicialmente marcada pelo estudo do efeito de produtos bacterianos sobre o comportamento. Dentre os produtos bacterianos analisados, o LPS, um lipossacarídeo de parede de Bactérias gram-negativas, foi e é o mais utilizado; analisaram-se também os efeitos de citocinas inflamatórias como IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ , cuja relevância está bem descrita nos processos inflamatórios. Mostrou-se assim, que a redução induzida por administração de LPS no consumo de alimentos dava-se mediante a produção de IL-1 por ele estimulada.<sup>41</sup> Este fenômeno foi posteriormente confirmado em várias espécies de animais de experimentação e mediante outros estímulos. Deste modo pode-se concluir que animais doentes não estão incapacitados de realizar tarefas ou de responder a estímulos ambientais; apenas não o fazem dada a baixa prioridade que estas tarefas têm em um determinado contexto. Desse ponto em diante, foram incluídas na gama dos processos que podem gerar comportamento doentio outras situações patológicas, como crescimento de neoplasias e doenças auto-imunes.

Resultados recentes de nosso grupo de pesquisa corroboram o caráter motivacional e adaptativo das alterações comportamentais em animais doentes. Daniel Cohn observou alterações comportamentais causadas pelo LPS em camundongos dominantes e submissos acomodados em duplas estáveis; descreveu um maior efeito do LPS em animais dominantes que, após o tratamento, apresentaram maior letargia e diminuição da busca por interação social (com um submisso tratado com salina) que os animais submissos (quando a situação era invertida, ou seja, quando o submisso recebia LPS e o dominante solução salina). Assim, as obrigações sociais de

um animal subordinado a um outro dentro de uma dupla talvez impeçam a expressão do comportamento doentio, refletindo este fato na maior prioridade do animal naquele momento para desempenho de outras atividades.<sup>42</sup> Em seu conjunto, os comportamentos apresentados por um animal que são passíveis de influência por contingências imunes devem ser encarados como decorrência de estratégias homeostáticas de cada indivíduo, em função da espécie e do momento da história de vida do mesmo. Neste contexto, e tomados os devidos cuidados com extrapolações, poder-se-ia justificar alguns comportamentos humanos. Assim, por exemplo, uma mãe que apresenta “comportamento doentio” em função de uma virose pode deixar de freqüentar uma festa para a qual tenha sido convidada; porém, não deixaria de cuidar e/ou de amamentar o seu filho.

#### Possíveis mecanismos da sinalização do SI para SNC

Adrian Dunn revisou e agrupou os possíveis mecanismos através dos quais o SI sinalizaria o SNC, destacando: 1) uma ação direta dos mediadores do SI nos locais onde a barreira hematoencefálica é mais permeável, como nos órgãos circunventriculares (que recebem esse nome por se localizarem nas proximidades dos ventrículos cerebrais e cujo endotélio é fenestrado); 2) uma ação de mediadores do SI em aferências periféricas do SNC, como nas terminações do nervo vago, (sem sombra de dúvidas, o mais estudado quanto à capacidade de sinalização de respostas inflamatórias ou imunológicas para o SNC); e 3) uma ação de mediadores do SI em locais

que funcionariam como interface entre o sistema imunológico e o SNC, sem a necessidade da transferência direta do mediador para dentro deste (por exemplo, citocinas ligando-se a seus receptores no endotélio da microvasculatura cerebral, gerando mensageiros lipídicos como os prostanoídes, que podem transitar através de barreiras).<sup>43</sup>

O contato íntimo estabelecido entre macrófagos, células dendríticas e mastócitos com as ramificações do nervo vago fazem com que essas células, que respondem à estimulação com produção e secreção de uma ampla gama de mediadores inflamatórios (incluindo-se aqui as citocinas, os derivados do ácido araquidônico e as aminas vasoativas), possam servir de ponte entre sinais locais (parácrinos) e o nervo vago.<sup>44</sup> Assim, vários experimentos buscaram o esclarecimento da importância do vago nessa via de sinalização por citocinas, mediante sua eliminação cirúrgica. Tanto as respostas comportamentais como a febre derivada da administração de IL-1 foram suprimidas (ao menos parcialmente) pela vagotomia subdiafrágica; esta vagotomia também se mostrou eficaz na prevenção da redução dos níveis NA hipotalâmica e na ativação do eixo HPA induzidas por IL-1. Em muitos casos, a resposta comportamental parecia estar dissociada da endócrina. No entanto, as evidências relativas à relevância desta sinalização vagal em cada uma das respostas comportamentais após IL-1 ainda são controversas.<sup>45</sup>

Neste sentido, e de maneira geral, parece que a dependência de mecanismos nervosos ou humorais na sinalização do SI para o SNC quando de um “comportamento doentio” estaria

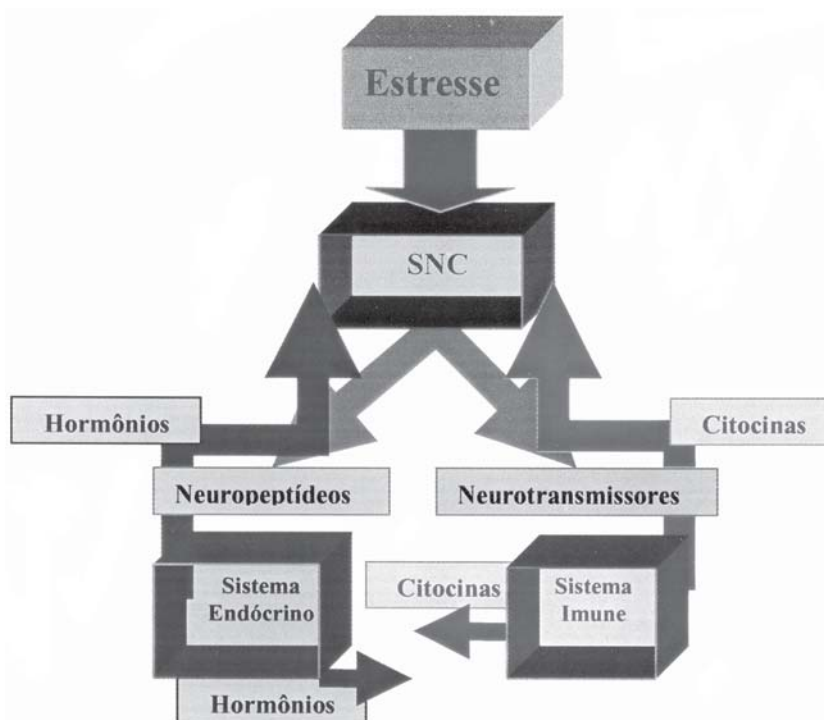


Figura 1 - Esquema ilustrativo das interações entre os sistemas nervoso, imune e endócrino

relacionada a muitas variáveis, como via de administração da molécula estudada (processos localizados tendem a depender mais de vias nervosas), parâmetro comportamental estudado (alterações endócrinas são mais influenciadas por mecanismos humorais), além, obviamente, do mediador estudado e da sua concentração (doses baixas não alcançam níveis séricos suficientes). Mesmo assim, parece cada vez mais claro que se trata de um sistema com alta redundância, em que vários mecanismos podem gerar respostas semelhantes e que várias respostas dependem de mais de um mecanismo de sinalização.<sup>46</sup>

As conseqüências da expressão de um comportamento sobre o estado do sistema imunológico podem funcionar como um modulador do próprio comportamento e vice-versa, sugerindo novamente que o sistema imune seja uma aferência de importância para o SNC. Neste contexto, experimentos recentes em nosso laboratório utilizando camundongos que conviveram com animais doentes (portadores da forma ascítica do tumor transplantável de Ehrlich) por 11 dias mostraram que os animais desenvolveram leucopenia e ficaram mais propensos ao desenvolvimento do mesmo tumor experimental, ao fim do período de convívio com o companheiro doente.<sup>47</sup> Estudando este modelo, mostramos bem uma redução da atividade de neutrófilos, uma redução nos níveis de noradrenalina e um aumento do *turnover* desse neurotransmissor no hipotálamo de companheiros de animais doentes.<sup>48</sup> Estes resultados nos levaram a sugerir que as alterações observadas eram decorrentes de um aumento de atividade catecolaminérgica no SNC e, provavelmente, de uma ativação do SNAS.

### Conclusão

Estes e outros dados de literatura suportam a existência de comunicações diretas e bidirecionais entre o SI e o SNC. A Figura 1 mostra um esquema ilustrativo desta interação. Os trabalhos nesta área têm contribuído de forma marcante para o entendimento da regulação/modulação das respostas adaptativas do organismo frente ao estresse ou a doenças. Neste contexto, apesar de recente, enquanto área organizada do conhecimento, a Psiconeuroimunologia ou a Neuroimunomodulação vem acumulando um corpo de dados e de conhecimentos suficientes para justificar a idéia, agora inequívoca, de que existem extensas relações entre os sistemas imune e nervoso. Tais relações neuroimunes não devem ser desprezadas ou subestimadas em qualquer área da pesquisa biomédica, pois podem ser responsáveis por fenômenos ainda pouco compreendidos e considerados até mesmo como anedóticos ou como artefatos de técnicas ou de diagnóstico em um passado ainda recente.<sup>49</sup>

A integração de modelos biológicos e psicológicos vêm se tornando cada vez mais importante para a neurologia e a psiquiatria.<sup>50</sup> Assim, por exemplo, alguns trabalhos têm correlacionado a presença de citocinas no SNC com neurodegeneração e demência.<sup>51</sup> Crianças com doenças alérgicas cutâneas ou asma apresentam níveis plasmáticos elevados de cortisol em resposta ao estresse e são mais suscetíveis à depressão.<sup>52</sup> O uso de INF- $\alpha$  e de IL-2 para o tratamento de infecções virais humanas pode vir acompanhado pelo aparecimento de alterações psiquiátricas e cognitivas que variam desde déficits pequenos de atenção até delírios e psicoses.<sup>53</sup> Sintomas depressivos que incluem disforia, anedonia e desamparo, bem como apatia, lentidão de raciocínio e fadiga já foram relatados em pacientes submetidos à imunoterapia com

citocinas.<sup>54</sup> Já se associaram leucocitose e disfunções imunes com sintomas de esquizofrenia e a demência com doenças auto-imunes.<sup>55</sup> Por outro lado, e como já comentado, o estresse e a depressão têm sido associados no ser humano a reduções de imunidade,<sup>56</sup> progressão dos sintomas de uma infecção por HIV<sup>57</sup> e até mesmo com a recuperação de quemaduradas.<sup>58</sup> Finalmente, cabe comentar que o estresse gerado pelo ato de acompanhar um paciente com enfermidade crônica tem sido associado a alterações de imunidade inata e humoral, queda de resistência orgânica e aparecimento de sintomas neurológicos e psiquiátricos, como depressão.<sup>59</sup> Nesse sentido, vale lembrar que a depressão é talvez a causa mais freqüente de sofrimento emocional e piora da qualidade de vida do ser humano.<sup>60</sup> Assim, nos parece, como já afirmado por Ader,<sup>1</sup> que o envolvimento de outras áreas da pesquisa e da psiquiatria ou da clínica médica com a Neuroimunomodulação seja mais intenso quando forem mais bem identificadas e manipuladas as variáveis que governam os processos imunorregulatórios.

### Referências

1. Ader R. On the development of psychoneuroimmunology. *Eur J Pharmacol.* 2000;405(1-3):167-76.
2. Costa-Pinto FA, Basso AS, De Sa-Rocha LC, Britto LR, Russo M, Palermo-Neto J. Neural correlates of IgE-Mediated Allergy. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1088:116-31.
3. Reiche EM, Nunes SO, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol.* 2004;5(10):617-25.
4. Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature.* 1936;138:22.
5. Licinio J, Frost P. The neuroimmune-endocrine axis: pathophysiological implications for the central nervous system cytokines and hypothalamus-pituitary-adrenal hormone dynamics. *Braz J Med Biol Res.* 2000;33(10):1141-8.
6. Guyre PM, Girard MT, Morganelli PM, Manganiello PD. Glucocorticoid effects on the production and actions of immune cytokines. *J Steroid Biochem.* 1988;30(1-6):89-93.
7. van Overveld FJ, Demkow UA, Gorecka D, Zielinski J, De Backer WA. Inhibitory capacity of different steroids on neutrophil migration across a bilayer of endothelial and bronchial epithelial cells. *Eur J Pharmacol.* 2003;477(3):261-7.
8. Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, Rosenthal R, Houldin A, Tax A, McCorkle R, Seligman DA, Schmidt K. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta analytic review. *Brain Behav Immun.* 2001;15(3):199-226.
9. Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, Atkinson C, Glaser R. Hypnosis as a modulator of cellular immune dysregulation during acute stress. *J Consult Clin Psychol.* 2001;69(4):674-82.
10. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve—an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev.* 2000;52(4):595-638.
11. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature.* 1996;383(6603):787-93.
12. Iwakabe K, Shimada M, Ohta A, Yahata T, Ohmi Y, Habu S, Nishimura T. The restraint stress drives a shift in Th1/Th2 balance toward Th2-dominant immunity in mice. *Immunol Lett.* 1998;62(1):39-43.
13. Blotta MH, Dekruyff RH, Umetsu DT. Corticosteroids inhibits IL-12 production in human monocytes and enhance their capacity to induce IL-4 synthesis in CD+4 lymphocytes. *J Immunol.* 1997;58(12):5589-95.
14. Solomon GF, Amkraut AA. Psychoneuroendocrinological effects on the immune response. *Annu Rev Microbiol.* 1981;35:155-84.
15. Zhou D, Kusnecov AW, Shurin MR, Depaoli M, Rabin BS. Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology.* 1993;133(6):2523-30.

16. Cao L, Lawrence DA. Suppression of host resistance to *Listeria monocytogenes* by acute cold/restraint stress: lack of direct IL-6 involvement. *J Neuroimmunol*. 2002;133(1-2):132-43.
17. Portela C de P, Massoco C de O, de Lima WT, Palermo-Neto J. Stress-induced increment on total bronchoalveolar cell count in OVA-sensitized rats. *Physiol Behav*. 2001;72(3):415-20.
18. Jovanova-Nesic K, Nikolic V, Jankovic BD. Locus ceruleus and immunity. II. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis and hypersensitivity skin reactions in rats with lesioned locus ceruleus. *Int J Neurosci*. 1993;68(3-4):289-94.
19. Cohen S, Herbert TB. Health psychology: psychological factors and physical disease from the perspective of human psychoneuroimmunology. *Annu Rev Psychol*. 1996;47:113-42.
20. Palermo-Neto J, de Oliveira Massoco C, Robespierre de Souza, W. Effects of physical and psychological stressors on behavior, macrophage activity, and Ehrlich tumor growth. *Brain Behav Immun*. 2003;17(1):43-54.
21. Palermo Neto, J, Massoco CO, Favare RC. Effects of maternal stress on anxiety levels, macrophage activity, and Ehrlich tumor growth. *Neurotoxicol Teratol*. 2001;23(5):497-507.
22. Strange KS, Kerr LR, Andrews HN, Emerman JT, Weinberg J. Psychosocial stressors and mammary tumor growth: an animal model. *Neurotoxicol Teratol*. 2000;22(1):89-102.
23. Sa-Rocha VM, Sa-Rocha LC, Palermo-Neto J. Variations in behavior, innate immunity and host resistance to B16F10 melanoma growth in mice that present social stable hierarchical ranks. *Physiol Behav*. 2006;88(1-2):108-15.
24. Andersen BL, Farrar WB, Golden-Kreutz DM, Glaser R, Emery CF, Crespín TR, Shapiro CL, Carson WE. Psychological, behavioral, and immune changes after a psychological intervention: a clinical trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(17):3570-80.
25. Lazzarini R, Maiorka PC, Liu J, Papadopoulos V, Palermo-Neto J. Diazepam effects on carrageenan-induced inflammatory paw edema in rats: role of nitric oxide. *Life Sci*. 2006;78(26):3027-34.
26. Sakai M, Fonseca ES, Dagli, ML, Palermo-Neto J. Diazepam effects on Ehrlich tumor growth and macrophage activity in mice. *Life Sci*. 2006;78(16):1777-83.
27. Maier SF. Bi-directional immune-brain communication: Implications for understanding stress, pain, and cognition. *Brain Behav Immun*. 2003;17(2):69-85.
28. Madden KS, Felten DL. Experimental basis for neural-immune interactions. *Physiol Rev*. 1995;75(1):77-106.
29. Broug-Holub E, Persoons JH, Schornagel K, Mastbergen SC, Kraal G. Effects of stress on alveolar macrophages: a role for the sympathetic nervous system. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1998;19(5):842-8.
30. del Rey A, Kabiersch A, Petzoldt S, Besedovsky HO. Involvement of noradrenergic nerves in the activation and clonal deletion of T cells stimulated by superantigen in vivo. *J Neuroimmunol*. 2002;127(1-2):44-53.
31. Pacheco-Lopez G, Niemi MB, Kou W, Bildhauser A, Gross CM, Goebel MU, del Rey A, Besedovsky HO, Schedlowski M. Central catecholamine depletion inhibits peripheral lymphocyte responsiveness in spleen and blood. *J Neurochem*. 2003;86(4):1024-31.
32. Schneider H, Pitossi F, Balschun D, Wagner A, del Rey A, Besedovsky HO. A neuromodulatory role of interleukin-1beta in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(13):7778-83.
33. Basso AS, Pinto FA, Russo M, Britto LR, de Sa-Rocha LC, Palermo-Neto J. Neural correlates of IgE-mediated food allergy. *J Neuroimmunol*. 2003;140:69-77.
34. Costa-Pinto FA, Basso AS, Britto LR, Malucelli BE, Russo M. Avoidance behavior and neural correlates of allergen exposure in a murine model of asthma. *Brain Behav Immun*. 2005;19(1):52-60.
35. Blalock JE. The immune system as a sensory organ. *J Immunol*. 1984;132(3):1067-70.
36. Hart BL. Biological basis of the behavior of sick animals. *Neurosci Biobehav Rev*. 1988;12(2):123-37.
37. Kluger MJ, Ringler DH, Anver MR. Fever and survival. *Science*. 1975;188(4184):166-8.
38. Murray MJ, Murray AB. Anorexia of infection as a mechanism of host defense. *Am J Clin Nutr*. 1979;32(3):593-6.
39. Dantzer R, Bluthé RM. Vasopressin involvement in antipyresis, social communication, and social recognition: a synthesis. *Crit Rev Neurobiol*. 1992;6(4):243-55.
40. Kent S, Bluthé RM, Kelley KW, Dantzer R. Sickness behavior as a new target for drug development. *Trends Pharmacol Sci*. 1992;13(1):24-8.
41. McCarthy DO, Kluger MJ, Vander AJ. Suppression of food intake during infection: is interleukin-1 involved? *Am J Clin Nutr*. 1985;42(6):1179-82.
42. Cohn DW, de Sa-Rocha LC. Differential effects of lipopolysaccharide in the social behavior of dominant and submissive mice. *Physiol Behav*. 2006;87(5):932-7.
43. Dunn AJ. Mechanisms by which cytokines signal the brain. *Int Rev Neurobiol*. 2002;52:43-65.
44. Goehler LE, Gaykema RP, Nguyen KT, Lee JE, Tilders FJ, Maier SF, Watkins LR. Interleukin-1beta in immune cells of the abdominal vagus nerve: a link between the immune and nervous systems? *J Neurosci*. 1999;19(7):2799-806.
45. Bret-Dibat JL, Bluthé RM, Kent S, Kelley KW, Dantzer R. Lipopolysaccharide and interleukin-1 depress food-motivated behavior in mice by a vagal-mediated mechanism. *Brain Behav Immun*. 1995;9(3):242-6.
46. Konsman JP, Tridon V, Dantzer R. Diffusion and action of intracerebroventricularly injected interleukin-1 in the CNS. *Neuroscience*. 2000;101(4):957-67.
47. Morgulis MS, Stankevicius D, Sa-Rocha LC, Palermo-Neto J. Cohabitation with a sick cage mate: consequences on behavior and Ehrlich tumor growth. *Neuroimmunomodulation*. 2004;11(1):49-57.
48. Alves GJ, Vismari L, Florio JC, Palermo-Neto J. Cohabitation with a sick cage mate: Effects on noradrenaline turnover and neutrophil activity. *Neurosci Res*. 2006;56(2):172-9.
49. Maestroni G. Immunology needs the mind. *Nat Immunol*. 2004;5(8):763.
50. Brasil Neto JP. Uma interação promissora entre a neurociência básica e a terapêutica em psiquiatria. *Rev Bras Psiquiatr*. 2001;23(2): 61.
51. Merrill JE. Production and influence of inflammatory cytokines in disease of the adult central nervous system. In: Ader R, Felten DL, Cohen N, editors. *Psychoneuroimmunology*. 3rd ed. Academic Press; 2001. v.1. p. 547-61.
52. Sternberg EM, Hill JM, Chrousos GP, Kamilaris T, Listwak SJ, Gold PW, Wilder RL. Inflammatory mediator-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation is defective in streptococcal cell wall arthritis-susceptible Lewis rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86(7):2374-8.
53. Meyers CA. Mood and cognitive disorders in cancer patients receiving cytokine therapy. In: Dantzer R, Wollman EE, Yirmiya R, editors. *Cytokines, stress, and depression*. New York: Kluwer-Academic/Plenum; 1999. p. 75-81.
54. Dantzer R, Bluthé RM, Castanon N, Chauvet N, Capuron L, Goodall G, Kelley KW, Kosman JP, Layé S, Parnet P, Pousset F. Cytokines effects on behavior. In: Ader R, Felten DL, Cohen N, editors. *Psychoneuroimmunology*. 3rd ed. Academic Press; 2001. v. 1. p. 703-27.
55. Rapaport MH, Müller N. Immunological states associated with schizophrenia. In: Ader R, Felten DL, Cohen N, editors. *Psychoneuroimmunology*. 3rd ed. Academic Press; 2001. v. 2. p. 373-82.
56. Irwin M. Depression and Immunity. In: Ader R, Felten DL, Cohen N, editors. *Psychoneuroimmunology*. 3rd ed. Academic Press; 2001. v. 2. p. 383-98.
57. Cole SW, Kemeny ME. Psychosocial Influences on the Progression of HIV Infection. In: Ader R, Felten DL, Cohen N, editors. *Psychoneuroimmunology*. 3rd ed. Academic Press; 2001. v. 2. p. 583-612.
58. Marucha PT, Sheridan JF, Padgett D. Stress and wound healing. In: Ader R, Felten DL, Cohen N, editors. *Psychoneuroimmunology*. 3rd ed. Academic Press; 2001. v. 2. p. 613-26.
59. Alves GJ, Palermo-Neto J. Convivência com doentes: reflexos neuroimunes. *Neurociências*. 2006;3(2):93-7.
60. Avila R, Bottino CM. Atualização sobre alterações cognitivas em idosos com síndrome depressiva. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28(4):316-20.