

Editorial

Original version accepted in English

**Psiconeuroimunologia –
A relação entre o
sistema nervoso central
e o sistema imunológico**

*Psychoneuroimmunology
- The relation between the
central nervous system
and the immune system*

Apesar de debatida desde a época de Hipócrates, a associação entre as emoções e as doenças tem sido explicada nas últimas décadas devido aos avanços em biologia celular e molecular, genética, neurociências e em estudos de imagem cerebral. Estes avanços revelaram as diversas conexões entre os sistemas neuroendócrino, neurológico e o sistema imunológico e, dessa forma, entre emoções e doenças.¹

O termo “Psiconeuroimunologia” foi introduzido por Robert Ader, em 1981, para definir o campo da ciência que estuda a interação entre o sistema nervoso central (SNC) e o sistema imunológico. Atualmente, um grande corpo de estudos tem fornecido muitas evidências que revelam as comunicações bidirecionais entre os sistemas neuroendócrino, neurológico e o sistema imunológico. Muitos estudos também têm demonstrado que uma variedade de estressores físicos e psicossociais podem alterar a resposta imune através dessas conexões.

O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e o sistema simpático adrenomedular são os componentes neuroendócrinos e neurais primários da resposta ao estresse. A liberação do cortisol a partir do córtex adrenal, das catecolaminas a partir da medula adrenal e da norepinefrina a partir dos terminais nervosos preparam o indivíduo para lidar com as demandas dos estressores metabólicos, físicos e/ou psicológicos e servem como mensageiros cerebrais para a regulação do sistema imunológico. Por outro lado, o sistema imunológico produz mensageiros químicos (citocinas) que desempenham um papel crucial em mediar as respostas inflamatórias e imunes e também servem como mediadores entre os sistemas imunológico e neuroendócrino. As citocinas pró-inflamatórias, liberadas na periferia, estimulam o SNC ativando o eixo HPA, conseqüentemente levando à produção de corticosteróide por parte da glândula adrenal. Dessa forma, a resposta ao estresse regula o sistema imunológico quando uma resposta imune não mais é necessária. As interrupções nessa alça regulatória desempenham um papel importante na susceptibilidade e resistência às doenças auto-imunes, inflamatórias, infecciosas e alérgicas.² A liberação excessiva desses hormônios de estresse antiinflamatórios, tais como o cortisol, no momento equivocado, como ocorre durante o estresse crônico, pode predispor o hospedeiro a mais infecções devido à imunossupressão relativa. Por outro lado, uma ativação insuficiente da resposta hormonal ao estresse pode predispor a doenças auto-imunes e inflamatórias tais como artrite, lupus eritematoso sistêmico, asma

alérgica e dermatite atópica.

O sistema imunológico também desempenha um papel importante no sistema nervoso central em relação à sobrevivência e morte neuronal. As citocinas podem atuar no SNC como fatores de crescimento neuronal e como neurotoxinas, desempenhando, portanto, um papel em doenças como Demência de Alzheimer, neuroAIDS, e trauma cerebral.

As citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), interferons (IFNs) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF α), que são liberados durante uma infecção, induzem um conjunto de mudanças de comportamento e mal-estar associados à enfermidade, denominados *sickness behavior*. Este consiste em um conjunto de sintomas não-específicos que incluem: febre, fraqueza, mal-estar, apatia, incapacidade de concentração, sentimento de depressão, letargia, anedonia e perda do apetite. Estudos em animais e humanos têm mostrado que a infusão de citocinas (sistêmica ou central) induz sintomas de *sickness behavior*. Os mesmos sintomas são descritos em voluntários injetados com moléculas que induzem a síntese de citocinas endógenas, tais como os lipossacarídeos LPS, o fragmento ativo da endotoxina do Gram negativo. A demonstração de que as moléculas imunes são capazes de influenciar as respostas comportamentais e o eixo HPA levantaram a questão sobre a ligação entre as citocinas e os transtornos depressivos. Embora alguns estudos tenham demonstrado níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias plasmáticas e de proteínas de fase aguda em pacientes com depressão, resultados contraditórios também têm sido descritos. Resultados mais consistentes foram encontrados em estudos clínicos com pacientes não-psiquiátricos, em que citocinas administradas durante quimioterapia induzem episódios depressivos que podem ser evitados por meio do uso de antidepressivos.³

Outra linha de investigação tem sugerido que genes que codificam citocinas, que se expressam no cérebro, poderiam desempenhar um papel na depressão.⁴ Em especial, o gene que codifica um membro-chave do sistema IL-1, o receptor antagonista IL-1 (IL-1ra), o qual se expressa em áreas importantes do sistema biológico que, sabidamente, encontram-se desreguladas na depressão.⁴ A expressão do IL-1ra no SNC é muito mais modesta do que o observado no tecido periférico. Dessa forma, ainda que estejam integrados, os compartimentos central e periférico das citocinas podem ser regulados de uma forma distinta. Licinio & Wong propuseram que, nos transtornos psiquiátricos, o compartimento central das citocinas estaria ativado. Esta ativação central das citocinas, não necessariamente seria desencadeada por um processo inflamatório, mas poderia estar relacionado a outros fatores, tais como estresse, neurodegeneração e uma possível predisposição genética. Estudos futuros necessitam ser realizados para elucidar esta possível via de ativação.⁴ Há algumas evidências sobre o papel das citocinas na etiologia de alguns subtipos de depressão, embora os resultados provenham de alguns

estudos que ainda não foram universalmente reproduzidos. Evidências diretas de estudos em animais fornecem medidas das citocinas em áreas específicas do cérebro,⁵ embora a tecnologia ainda não esteja disponível para realizar tais estudos em seres humanos.

Estudos clínicos futuros deverão examinar um conjunto mais amplo de citocinas em relação às variáveis clínicas e aos marcadores laboratoriais da depressão, tais como estudos do sono e testes de desafio do eixo HPA. Estudos longitudinais poderiam também ajudar a elucidar a questão de se as anormalidades nas concentrações de citocinas, encontrada em pacientes com depressão maior, são marcadores de estado ou traço da depressão.

Andrea Marques-Deak e Esther Sternberg

Seção de Imunologia e Comportamento Neuroendócrinos

Programa Integrado de Imunologia Neural,

National Institute of Mental Health / National Institutes of Health

Referências

1. Dantzer R. *Cytokines and sickness behavior*. Vol 1. Boston: Kluwer Academic Publisher; 2003.
2. Webster JI, Tonelli L, Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of immunity. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:125-63.
3. Musselman DL, Lawson DH, Gurnick JF, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med*. 2001;344:961-6.
4. Licinio J, Wong ML. *Cytokine pathways in the brain*. 1st Ed. Vol 1. New York: Kluwer Academic Publ; 2003.
5. Tonelli LH, Maeda S, Rapp KL, Sternberg EM. Differential induction of interleukin-1 beta mRNA in the brain parenchyma of Lewis and Fischer rats after peripheral injection of lipopolysaccharides. *J Neuroimmunol*. 2003;140:126-36.