

NEURO-IMUNO-ENDOCRINOLOGIA:  
O HOMEM COMO UM TODO

José António P. da Silva\*

Este número da Acta oferece-nos uma excelente revisão das alterações neuro-endocrino-imunológicas na artrite reumatóide, sob autoria de um dos mais destacados investigadores da actualidade nesta área.

A investigação nesta matéria tem demonstrado que não é possível compreender o funcionamento equilibrado do organismo, nem os mecanismos de defesa e de doença, com base no modelo fisiológico tradicional de sistemas mais ou menos estanques. Pelo contrário, tudo indica que nenhum destes sistemas funcionaria de forma adequada sem a interacção dos restantes, assumindo o sistema nervoso central um papel de maestro.

A importância destas interacções era já fortemente sugerida por observações clássicas, entre as quais destaco a descoberta dos potentes efeitos moduladores do cortisol (uma hormona) sobre o sistema imunológico, por Philip Hench e seus colaboradores.<sup>1</sup> Stress e ansiedade são há muito reconhecidos como factores de agravamento da diabetes<sup>2,3</sup> e o impacto das hormonas sexuais sobre as doenças reumáticas inflamatórias é reconhecido desde há muito.<sup>4,5</sup>

Tardámos, contudo, a aprofundar o nosso conhecimento nestas matérias, em virtude da extrema complexidade de que se reveste a sua investigação. A multiplicidade dos factores implicados e, ainda mais, a variedade das influências recíprocas que exercem entre si, tornam extremamente difícil o desenho de estudos devidamente controlados e a análise dos seus resultados. O dados apresentados por Straub no que respeita ao metabolismo das hormonas sexuais e do cortisol na articulação reumatóide são disso um bom exemplo: a dificuldade na interpretação dos níveis de hormonas no líquido sinovial, é ampliada de forma geométrica, pelo reconhecimento de que a membrana sinovial é capaz de metabolizar estas hormonas, dando origem a metabolitos de efeitos diversos e não raro

mais potentes do que as hormonas originais. O próprio processo de metabolização é passível de desvios relevantes consoante as condições associadas: na presença de inflamação o metabolismo das hormonas sexuais é desviado num sentido pró-inflamatório que, por sua vez, agrava o processo. O grau de inflamação articular é, assim, simultaneamente, causa e consequência das alterações endócrinas medidas.

Sendo complexa a verdadeira natureza dos processos que pretendemos esclarecer, temos que aceitar as dificuldades que lhe são inerentes e tentar desenvolver métodos mais adequados a este fim. Este é o desafio aceite pelos cultores desta área. Contudo, é forçoso reconhecer que os modelos utilizados são ainda bastantes «simplistas» limitando, por necessidade, as observações a um número de factores que é, seguramente, muitíssimo inferior ao dos intervenientes *in vivo*. Focados noutros modelos, igualmente simplistas, vários grupos têm demonstrado a relevância no processo imunológico e inflamatório de um número cada vez maior de actores, alguns dos quais verdadeiramente surpreendentes.

O tecido adiposo, por exemplo, classicamente visto como um mero depósito de energia, é agora reconhecido como um «jogador de peso» na regulação imunológica, através da produção de uma variedade de factores anti- e pró-inflamatórios incluindo as adipoquinas leptina, adiponectina, resistina e visfatina, para além de citocinas e quimoquinas como o TNF-alfa, IL-6 e outras.<sup>6-8</sup>

Foi reconhecido que o CRH (*Corticotropin-Releasing Hormone*), que inicialmente pensávamos limitado ao hipotálamo e à função de regular a secreção de ACTH, constitui uma potente «citocina» pró-inflamatória libertada por terminais nervosos em locais de inflamação.<sup>9</sup> Efeitos do CRH no sistema nervoso central justificam grande expectativa no uso de bloqueadores dos seus receptores de tipo 1 como anti-depressivos.<sup>10</sup> Verificou-se que o CRH induz hiperalgesia visceral e aumenta fortemente a motilidade intestinal<sup>11</sup> enquanto o VIP (*Va-*

\*Professor de Reumatologia  
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

*soactive Intestinal Peptide*) e a colecistoquinina influenciam a resposta imune, incluindo a produção de citocinas pela sinovial reumatóide.<sup>12,13</sup>

Vemos assim multiplicar de forma notável a variedade de funções e consequências que podemos atribuir a uma mesma molécula. Este facto, inevitável em face dos míseros 30.000 genes de que se faz um ser humano, torna ainda mais difícil, e fascinante, a compreensão integrada e holística da regulação homeostática (simultaneamente tão complexa e «económica»).

Fascínio e complexidade são igualmente acrescentados pelo reconhecimento das bases biológicas subjacentes ao impacto de factores psicológicos e sociais na regulação endócrino-imunológica. Usando a privação materna em animais recém-nascidos, como modelo para investigação de eventos stressantes, foi possível demonstrar que a ausência materna ou o comportamento da mãe nos primeiros dias de vida pode ter efeitos decisivos e duradouros no padrão de resposta do eixo hipotálamo-suprarrenal e do sistema nervoso autónomo a situações de stress imunológico e psicológico<sup>14-16</sup>, com padrões diferenciados pelo sexo.<sup>17</sup> As consequências vão desde uma maior susceptibilidade a infecções e a doenças autoimunes experimentais nos animais maltratados<sup>18,19</sup> até à tendência à depressão<sup>20,21</sup>, à toxicodependência ou à hipersensibilidade à dor.<sup>22-24</sup> A origem imunológica da depressão e outras doenças do foro psiquiátrico, como a esquizofrenia e o autismo, é actualmente objecto de investigação muito activa.<sup>25-27</sup> Por outro lado, está hoje demonstrado que os estados depressivos se acompanham de alterações imunológicas importantes, reversíveis pelos antidepressivos<sup>28,29</sup>, que assim revelam potencial imunomodulador.

Todos estes aspectos reforçam a necessidade de que o médico assente a sua abordagem e interpretação dos fenómenos clínicos e da pessoa doente com base num modelo bio-psico-social: porque é forçoso reconhecer a interpenetração destas dimensões no processo causal da doença e, ainda mais, na determinação dos sintomas e do grau de sofrimento que lhe são consequentes.

Uma última nota para sublinhar a contribuição algo pioneira de portugueses para esta área, numa época em que ela era ainda mais esotérica e original. Um Pereira da Silva, reumatologista e português, é autor de alguns dos trabalhos mais citados e influentes no que respeita à inervação da sinovial reumatóide e à participação do sistema nervoso no

processo inflamatório. Um dos seus trabalhos é, aliás, citado na revisão de Straub neste número da Acta. Um outro Pereira da Silva, igualmente reumatologista e português, subscritor deste texto, deu algum contributo ao estudo dos efeitos das hormonas sexuais sobre o sistema imunológico<sup>30,31</sup> e à constituição de grupos internacionais de trabalho nesta área. As razões e condições que levaram ambos a querer e a conseguir dar estes contributos devem merecer reflexão, especialmente por parte de reumatologistas jovens em Portugal, que queiram ir além do nosso habitual papel periférico em matéria de ciência. As razões e condições que levaram a que o contributo de ambos se não tenha estendido no tempo e aprofundado em ciência merecem também reflexão, por todos nós.

## Referências

1. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. Effects of cortisone acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis, rheumatic fever and certain other conditions. *Arch Med Interna*. 1950;85:545-666.
2. Hinkle Le Jr, Wolf S. Studies in diabetes mellitus; changes in glucose, ketone, and water metabolism during stress. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*. 1949;29:338-389.
3. Ingle DJ, Nezamis JE. Effect of stress upon glycosuria of force-fed depancreatized and of adrenalectomized-depancreatized rats. *Am J Physiol*. 1950;162:1-4.
4. Coste MF. Steroid hormones in therapy of rheumatism. *Brux Med*. 1953;33:2136-2138.
5. Waaler E. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. I. Incidence and sex distribution. *Acta Med Scand*. 1958;160:281-292.
6. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin-the classical, resistin-the controversial, adiponectin-the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19:525-546.
7. Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. *J Immunol*. 2005;174:3137-3142.
8. Popa C, Netea MG, Radstake TR, van Riel PL, Barrera P, van der Meer JW. Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1195-1198.
9. Oki Y, Sasano H. Localization and physiological roles of urocortin. *Peptides*. 2004;25:1745-1749.
10. Bosker FJ, Westerink BH, Cremers TI, et al. Future antidepressants: what is in the pipeline and what is missing? *CNS Drugs*. 2004;18:705-732.
11. Million M, Grigoriadis DE, Sullivan S, et al. A novel water-soluble selective CRF1 receptor antagonist, NBI 35965, blunts stress-induced visceral hyperalgesia and colonic motor function in rats. *Brain Res*. 2003;985:32-42.
12. de la Mano AM, Sevillano S, Manso MA, Perez M, de Dios I. Cholecystokinin blockade alters the systemic

- immune response in rats with acute pancreatitis. *Int J Exp Pathol.* 2004;85:75-84.
13. Gutierrez-Canas I, Juarranz Y, Santiago B, et al. VIP down-regulates TLR4 expression and TLR4-mediated chemokine production in human rheumatoid synovial fibroblasts. *Rheumatology (Oxford).* 2005 Nov 30; [Epub ahead of print]
14. Sánchez MM, Noble PN, Lyon CK, et al. Alterations in Diurnal Cortisol Rhythm and Acoustic Startle Response in Nonhuman Primates with Adverse Rearing. *Biol Psychiatry* 2005;57:373-381.
15. Levine S. Developmental determinants of sensitivity and resistance to stress. *Psychoneuroendocrinology.* 2005;30:939-946.
16. Bugental DB, Martorell GA e Barraza V. The hormonal costs of subtle forms of infant maltreatment. *Hormones and Behavior* 2003;43:237-244.
17. Renard GM, Suarez MM, Levin GM, Rivarola MA. Sex differences in rats: effects of chronic stress on sympathetic system and anxiety. *Physiol Behav.* 2005;85: 363-369.
18. Barreau F, Ferrier L, Fioramonti J e Bueno L. Neonatal maternal deprivation triggers long term alterations in colonic epithelial barrier and mucosal immunity in rats. *Gut* 2004;53:501-506.
19. Barreau F, de Lahitte JD, Ferrier L, Frexinos J, Bueno L, Fioramonti J. Neonatal maternal deprivation promotes *Nippostrongylus brasiliensis* infection in adult rats. *Brain Behav Immun.* 2005 Aug 30; [Epub ahead of print]
20. Neumann ID, Wigger A, Kromer S, Frank E, Landgraf R, Bosch OJ. Differential effects of periodic maternal separation on adult stress coping in a rat model of extremes in trait anxiety. *J Neuroscience.* 2005;132: 867-877.
21. Bertin A, Richard-Yris MA. Mothering during early development influences subsequent emotional and social behaviour in Japanese quail. *J Exp Zoolog A Comp Exp Biol.* 2005;303:792-801.
22. Vazquez V, Penit-Soria J, Durand C, Besson MJ, Giros B, Dauge V. Maternal deprivation increases vulnerability to morphine dependence and disturbs the enkephalinergic system in adulthood. *J Neurosci.* 2005;25:4453-4462.
23. Schwetz I, McRoberts JA, Coutinho SV, et al. Corticotropin factor receptor 1 mediates acute and delayed stress-induced visceral hyperalgesia in maternally separated Long-Evans rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;289: G704-712.
24. Gustafsson L, Ploj K, Nylander I. Effects of maternal separation on voluntary ethanol intake and brain peptide systems in female Wistar rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2005;81:506-516.
25. Sperner-Unterweger B. Immunological aetiology of major psychiatric disorders. evidence and therapeutic implications. *Drugs* 2005; 65: 1493-1520.
26. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;29:201-217.
27. Dunn AJ, Swiergiel AH, de Beurepaire R. Cytokines as mediators of depression: What can we learn from animal studies? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2005;29: 891-909.
28. Basterzi AD, Aydemir C, Kisa C, et al. IL-6 levels decrease with SSRI treatment in patients with major depression. *Hum Psychopharmacol.* 2005;20:473-476.
29. Roman A, Nalepa I. Effect of repeated administration of paroxetine and electroconvulsive shock on the proliferative response of lymphocytes and the synthesis of nitric oxide by macrophages in rats. *J ECT.* 2005;21:111-117.
30. da Silva JAP, Peers SH, Perretti M, Willoughby DA. Sex hormones affect glucocorticoid response to chronic inflammation and to interleukin-1. *Journal of Endocrinology* 1993;136:389-397.
31. da Silva JAP, Larbre J-P, Seed MP, et al. Gender differences in inflammation-induced cartilage damage in rodents. The influence of sex steroids. *Journal of Rheumatology* 1994;21:330-337.

**Endereço para correspondência:**

José António Pereira da Silva  
Professor de Reumatologia  
Hospitais da Universidade  
3000-075 Coimbra. Portugal

## XIII Congresso Português de Reumatologia

Ponta Delgada  
27-29 de Abril de 2006

**Limite de Envio de Resumos**  
**31 de Janeiro de 2006**