

JÔSIMAR DORNELAS MOREIRA

**A INTER-RELAÇÃO ENTRE SISTEMA IMUNO-NEURO-
ENDÓCRINO NA ARTRITE REUMATÓIDE**

**Belo Horizonte
Faculdade de Farmácia da UFMG
2010**

JÔSIMAR DORNELAS MOREIRA

**A INTER-RELAÇÃO ENTRE SISTEMA IMUNO-NEURO-
ENDÓCRINO NA ARTRITE REUMATÓIDE**

Monografia apresentada ao II Curso de Especialização em Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do certificado de Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas.

Orientadora: Prof. Tânia Mara Pinto Dabés
Guimarães

**Belo Horizonte
Faculdade de Farmácia da UFMG
2010**

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	4
LISTA DE SIGLAS	4
RESUMO	5
ABSTRACT	6
1. Introdução	7
2. Desenvolvimento	9
2.1. Artrite reumatóide	9
2.2. Interação entre os sistemas imune, neurológico e endócrino	10
2.2.1. Sistema imunológico	10
2.2.2. Sistema nervoso	11
2.2.3. Sistema endócrino	13
2.3. Imunopatogênese da artrite reumatóide	14
2.3.1. Moléculas envolvidas na imunopatogênese da artrite reumatóide	17
2.3.2. Células envolvidas na imunopatogênese da artrite reumatóide	21
2.3.3. O envolvimento do sistema imuno-neuro-endócrino na imunopatogênese da artrite reumatóide	23
2.4. Interações dos sistemas imune, neurológico e endócrino na artrite reumatóide	27
2.5. As implicações do estresse na artrite reumatóide	30
3. Considerações finais	34
4. Referências bibliográficas	36

LISTA DE FIGURAS

1	Processo inflamatório na artrite reumatóide	15
2	Imunopatogênese da artrite reumatóide	21
3	Balanço das subpopulações de linfócitos T CD4 ⁺ TH1/TH2	23

LISTA DE SIGLAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico (<i>Adrenocorticotropic Hormone</i>)
AR	Artrite reumatóide
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina (<i>Corticotropin releasing hormone</i>)
FR	Fator reumatóide
GM-CSF	Fator estimulador de colônias granulocíticas e monocitárias (<i>Granulocyte-macrophage colony stimulating factor</i>)
HPA	Hipotálamo-pituitária-adrenal
IL	Interleucina
INF	Interferon
NK	Natural killer (<i>Natural killer</i>)
SE	Sistema endócrino
SI	Sistema imunológico
SN	Sistema nervoso
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNC	Sistema nervoso Central
SNP	Sistema nervoso periférico
SAM	Simpático-adrenal-medular
TCR	Receptor antigênico-específico
TGF- β	Fator de crescimento transformador- β
TH	Linfócito T helper 1
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α
TRAF6-	Receptor do TNF associado ao receptor do fator 6
VEGF	Fator de crescimento vascular endotelial

RESUMO

O sistema imunológico que protege o corpo contra as agressões internas e externas tem sua função modulada pelo sistema neuroendócrino. A psiconeuroendocrinoimunologia é campo científico que estuda os fenômenos desta interação e/ou relação e a repercussão destes sobre o organismo. Citocinas, hormônios e neuropeptídeos são os mensageiros químicos desta complexa rede e atuam como moléculas imunomoduladoras e comunicantes entre estes sistemas. Há evidência da ligação do sistema endócrino com o sistema imune, fato que pode ser influenciado também pelas respostas orgânicas ao estresse e à depressão. O desequilíbrio do sistema neuroendócrino compromete a função imune aumentando o risco de desenvolvimento de patologias, como doenças infecciosas ou auto-imunes, além de contribuir para a perpetuação de doenças inflamatórias. A artrite reumatóide é caracterizada por uma inflamação crônica, persistente e recorrente, auto-sustentável, baseada em alterações sob os aspectos qualitativos e quantitativos da homeostasia imunológica. Conviver com uma doença dolorosa e potencialmente debilitante como a artrite reumatóide pode ser uma fonte significativa de estresse que exacerba a inflamação, resultando em mais surtos de dor para o paciente. O objetivo deste trabalho foi revisar algumas evidências científicas da interação entre os sistemas imune, nervoso e endócrino e as possíveis implicações na sinovite reumatóide. Os mecanismos efetores destas interações entre os sistemas e sua influência sobre o sistema imune ainda não estão totalmente esclarecidos. A elucidação destes mecanismos poderá permitir o desenvolvimento tecnológico de terapias que suprimam a ação de estressores o que poderá contribuir enormemente na recuperação e na qualidade de vida dos pacientes portadores de artrite reumatóide.

PALAVRAS-CHAVES: Artrite reumatóide, citocinas, doenças inflamatórias, estresse, psiconeuroendocrinoimunologia, resposta imunológica.

ABSTRACT

The immunological system that protects the organism against internal and external aggression has its function modulate by the neuroendocrine system. The psych neuroendocrinology is the scientific field that studies its interactions on the body. Cytokine, hormones and neuropeptides are the chemical messengers. There is evidence involving the endocrine system, which is connected to the immune system. Also, its evidence is influenced by organic responds of stress and depression. The unbalancing of the neuroendocrine system compromises the immune system increasing the risk of developing disabilities, such as auto immune diseases. Besides, it contributes to increase inflammatory diseases. The rheumatoid arthritis inflammation is characterized as a chronic inflammation, very persistent and based on qualitative and quantitative aspects of immunological homeostasis. Living with a painful sickness like rheumatoid arthritis may be a source of stress that intensifies the inflammation resulting so much pain for patients. The aim of this research was to review the scientific evidences among the immunological, nervous and endocrine systems and its involvement and implication on sinovite rheumatoid. The elucidation of these mechanisms will permit the technological development of therapies that suppress the stressors action, what will contribute largely on patient's recovery and their life.

KEY-WORDS: Rheumatoid arthritis, cytokines, stress, inflammatory disease, immunological respond, psych neuroendocrinology.

1. Introdução

O sistema imunológico (SI), também chamado sistema imunitário, compreende todos os mecanismos pelos quais o organismo humano se defende contra agressões externas e endógenas contribuindo para manter a integridade do organismo. Existe uma íntima inter-relação entre os sistemas imunológico, nervoso e endócrino mediadas por complexa e intrincada rede de receptores e substâncias que são produzidas e compartilhadas.

Blalock, desde 1984, se referia ao sistema imunológico como uma espécie de "sexto sentido" orgânico, obtendo informações do ambiente e acessível aos sentidos do cérebro. As evidências da interação entre sistema imunológico e elementos do sistema nervoso central (SNC) incluem as alterações psicológicas que podem ocorrer em doenças infecciosas e cancerígenas, nas alergias e doenças auto-imunes; bem como hormônios do estresse (cortisol e adrenalina), neurotransmissores e neuropeptídeos, drogas psicoativas, anormalidades imunológicas em doenças psicoemocionais como, por exemplo, na depressão, no estresse e na esquizofrenia.

Algumas alterações emocionais podem surgir durante certas enfermidades em que existe forte tensão, sentimentos de insegurança, retraimento social, dificuldade para expressar sentimentos e sensibilidade afetiva muito aumentada. Essas alterações emocionais são também observadas nas depressões psiquiátricas sendo comum a imunossupressão em ambas as situações, no qual esta relação entre os sistemas psicoemocional e imunológico justificaria o agravamento e/ou desencadeamento de uma série de doenças físicas por razões emocionais. Esta integração corpo mente foi descrita por Aristóteles (384-322 a.C.) que relatou que a "psique (alma) e o corpo reagem complementarmente um com outro (SILVA et al., 2008).

A emoção é expressa através de alterações fisiológicas do corpo desencadeando a produção de substâncias que provocam alterações específicas no organismo (BOTTURA, 2007). Entre essas alterações estão, funções de linfócitos T, a atividade de células *natural killer* (NK), a resposta de anticorpos, a função dos macrófagos, entre outras, com severas consequências para uma boa saúde (MAIA, 2002). O sistema endócrino em especial, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal é um dos responsáveis pela modulação da resposta imune mediante estímulos do sistema nervoso como o estresse, em que ocorre uma ação integrada entre os sistemas nervoso, endócrino e imune, no processo de recuperação da homeostasia (SILVA et

al., 2008). No entanto, perturbações na regulação neuroendócrina em que o SI está submetido, pode afetar a função imunológica e o curso de doenças inflamatórias, auto-imunes e infecciosas. A atividade da artrite reumatóide (AR) se deve a uma reação inflamatória e pode ser influenciada pelo estresse, uma vez que ele leva a uma alteração na resposta imunológica. O termo *psiconeuroimunoendocrinologia* foi introduzido por Robert Ader, em 1981, para definir o campo da ciência que estuda a interação das funções comportamental, neuronal, endócrina e imunológica que permitem ao organismo adaptar-se às múltiplas exigências constantemente colocadas pelo seu meio interno e externo e estas alterações podem modular a ação do SI, uma vez que este é influenciado por alguns hormônios e também tem a capacidade de produzir mediadores que interferem no funcionamento do próprio sistema endócrino e do SNC.

A quebra dessa ação cooperativa resultaria no desenvolvimento de doenças associadas à disfunção imunológica. A elucidação da implicação da rede imuno-neuro-endócrina e seu envolvimento na patogênese de muitas doenças crônicas, como por exemplo, na AR poderão possibilitar o desenvolvimento tecnológico que permita estabelecer novas terapias que impeçam a disfunção imunológica e diminuir a suscetibilidade a doenças, colaborando para melhoria da qualidade de vida. A importância da psiconeuroimunologia está em mostrar que existe um elo entre a mente e o corpo, entre o cérebro e o SI em diversas situações de maneira a manter o equilíbrio do organismo e a importância do controle emocional na prevenção e recuperação de doenças.

Nesta revisão realizou-se uma abordagem sobre a interação entre o SI, nervoso e endócrino e implicações clínicas na artrite reumatóide. Avaliamos varias evidências científicas que sugerem que estes sistemas, imunológico e neuroendócrino, estão conectados entre si, quando o organismo se apresenta afetado por esta doença progressiva e incapacitante.

2. Desenvolvimento

2.1. Artrite reumatóide

A AR é uma doença auto imune em que o SI reage contra estruturas próprias, como as articulações e os tecidos moles circundantes e que se manifesta de várias formas. Inicialmente pode afetar uma articulação e depois avançar para outras ou aparecer inesperada e repentinamente, afetando várias articulações ao mesmo tempo. Tarefas simples como sair da cama ou vestir-se, podem se tornar difíceis para estes doentes.

O início da doença é a inflamação da membrana sinovial, uma estrutura que reveste a parede interna da cápsula fibrosa que envolve a articulação e cuja função é produzir o líquido sinovial, que nutre a cartilagem e lubrifica a sua superfície, permitindo o movimento normal da articulação. Quando, porém, a membrana se torna inflamada, torna-se mais espessa, aumenta de volume e deixa de produzir o líquido sinovial normal, para produzir um líquido inflamatório que contribui para a destruição progressiva das cartilagens que revestem as articulações, prejudicando a sua função, limitando os movimentos articulares e causando dor.

Não se conhece a etiologia da AR e acredita-se que haja diferentes estímulos que, quando em contato com indivíduos com predisposição genética, possam desencadear uma resposta inflamatória. A persistência desses estímulos e/ou a incapacidade do sistema imunitário em controlar a resposta inflamatória levam à cronicidade da doença.

O tratamento da AR deve ser iniciado o mais rapidamente possível e difere de pessoa para pessoa, conforme a idade e a gravidade das perturbações. Embora não exista uma cura definitiva, há muitos que podem mantê-la sob controle, abrandando o processo inflamatório (LOPES VAZ, 2000).

2.2. Interação entre os sistemas imune, neurológico e endócrino

2.2.1. Sistema imunológico

As células que constituem o SI se originam na medula óssea e cuja maturação e ativação ocorrem por meio de mediadores solúveis como interleucina 1 (IL-1), interleucina 2 (IL-2), interleucina 3 (IL-3), e interleucina 4 (IL-4), fator estimulador de colônias granulocíticas e monocitárias (GM-CSF) produzidos por diversas células (QUAKININ, 1999). Os órgãos e tecidos linfóides são classificados em primários – medula óssea e timo, e secundários - baço, linfonodos e tecidos linfóides associados às mucosas gastrointestinais, respiratórias e urogenitais. Existem três categorias principais de leucócitos, as células granulocíticas (neutrófilos, eosinófilos e basófilos), monócitos/macrófagos e linfócitos. Os linfócitos são as principais células do SI (AMORIM & VIVIAN, 1999).

A resposta imune inata é a primeira linha de defesa do organismo contra infecções nos tecidos e envolve diferentes mecanismos como a fagocitose, no qual granulócitos, monócitos, macrófagos e linfócitos NK participam da ação. A imunidade adquirida se caracteriza pela especificidade da resposta onde as células apresentadoras de antígeno (APC) (macrófagos, células dendríticas) capturam e processam o material estranho, expressando depois em sua própria superfície partículas desse material (antígenos) ligadas às moléculas de complexo de histocompatibilidade de classe II (MHC-II) e então apresentadas aos linfócitos T que são ativados e sofrem um processo de diferenciação e proliferação, resultando no aparecimento de linfócitos T de memória que reconhecem o antígeno em particular, sendo que num segundo contato a resposta será mais rápida e potente (QUAKININ, S. 1999).

Na medula óssea ocorre a maturação dos linfócitos B que estão envolvidos na imunidade humoral e com a produção de imunoglobulinas (IgG/IgA/IgM/IgD/IgE). Os linfócitos T sofrem maturação no timo e são responsáveis pela resposta imune celular (rejeição de transplantes, destruição de células infectadas por vírus e de certos tumores, resposta inflamatória, etc.). Os linfócitos T, quando no processo de seleção no timo, expressam diferentes moléculas sobre a superfície celular. Aqueles que passam a

expressar moléculas CD4⁺ virão a ter função auxiliar, e cooperam com outras células do SI por meio da produção de citocinas, e os que expressam moléculas CD8⁺ são chamados de linfócitos T citotóxicos e terão a capacidade de destruir outros tipos celulares, reconhecer células tumorais, células infectadas por vírus, bactérias ou parasitas. As células natural killer (NK) são responsáveis pela vigilância imunológica na prevenção do câncer apresentando função efetora similar a dos linfócitos T citotóxicos. Estas células possuem atividade antitumoral e antimetastática e são capazes de destruir células infectadas por vírus (AMORIM & VIVIAN, 1999).

2.2.2. Sistema nervoso

Formado por neurônios e células gliais o sistema nervoso (SN) tem a função de coordenar as atividades rápidas como contrações musculares, os fenômenos viscerais de breve evolução e até mesmo a intensidade de secreção de algumas glândulas endócrinas (medula supra-renal e hipófise posterior) (EMANUELE & EMANUELE, 1997). As células gliais localizadas entre os neurônios promovem a sustentação. O neurônio é a unidade funcional e suas propriedades e organização possibilitam o SN realizar suas funções (AMORIM & VIVIAN, 1999). O SN é dividido em sistema nervoso central (SNC) e sistema nervoso periférico (SNP). No SNC ocorre o processamento da informação, integração dos processos mentais e início da resposta. É formado pelo encéfalo e pela medula espinhal, protegido respectivamente pelo crânio e pela coluna vertebral (FREEMAN et al., 2006).

Funcionalmente, o SNC é dividido em: região cortical que desenvolve as funções conscientes de pensamento lógico e racional e onde são armazenadas as memórias de longo prazo; região subcortical em que são realizadas as funções subconscientes do organismo que incluem as emoções e os processamentos emocionais, além de equilíbrio, avaliação de estímulos e região medular que desempenha as funções inconscientes, reflexas e instintivas do organismo.

Para manter a homeostase do organismo podem ser utilizadas mais de uma região ao mesmo tempo, que se intercomunicam a partir de sinapses, com informação por meio de neurotransmissores e neuropeptídios. A partir do momento que as informações são interpretadas pelo SNC, o tálamo (principal centro de distribuição das informações) no nível subcortical envia informações ao hipotálamo, um dos principais

responsáveis pela ligação entre o SN e o sistema endócrino (SE) levando à ativação de diversas glândulas endócrinas (LYRA, 2009). No hipotálamo há neurônios que ao invés de realizar sinapses típicas, liberam seus mediadores químicos diretamente na corrente sanguínea agindo em células-alvo promovendo sua ação. Entre os neurohormônios ou hormônios hipotalâmicos tem-se o hormônio liberador de corticotrofina (CRH); o hormônio liberador de tireotrofina (TRH) e o hormônio antidiurético (ADH).

O SNP é formado por nervos espinhais e cranianos, gânglios e pelas terminações nervosas, interligando o SNC as outras partes do corpo. As fibras aferentes ou sensoriais trazem informação ao SNC, no qual são processadas e as fibras eferentes ou motoras levam a informação para o organismo em resposta aos estímulos recebidos do meio interno e externo. O SNP está dividido em sistema nervoso somático (SNS) e sistema nervoso autônomo (SNA). O SNS reage aos estímulos do ambiente externo e geram ações motoras voluntárias (contração de músculos estriados esqueléticos). O SNA é responsável pelas ações involuntárias das vísceras e músculos, regulando o ambiente interno do corpo e controlando a atividade dos sistemas digestivo, cardiovascular, excretor e endócrino. O SNA é dividido em sistema nervoso simpático, parassimpático e entérico. O sistema nervoso simpático estimula ações que mobilizam energia, permitindo que o organismo responda a situações de estresse (ativação do metabolismo, aumento do ritmo cardíaco e da pressão arterial). Já a atividade parassimpática causa efeitos antagônicos sobre um mesmo órgão inervado pelo simpático e está relacionado às funções de economia e obtenção de energia (repouso e digestão) no qual esta dualidade permite um maior controle dos sistemas, havendo um mecanismo estimulatório e outro inibitório. O hormônio secretado pelos neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso parassimpático é a acetilcolina (neurônios colinérgicos) e do sistema nervoso simpático a noradrenalina (neurônios adrenérgicos). A acetilcolina e a noradrenalina têm a capacidade de excitar alguns órgãos e inibir outros, de maneira oposta, mantendo o equilíbrio funcional dos órgãos internos (FREEMAN et al., 2006).

2.2.3. Sistema endócrino

O sistema endócrino (SE) produz mediadores químicos (hormônios), que regulam diferentes funções metabólicas do organismo sendo um sistema de comunicação paralelo ao SN desempenhando funções na regulação do crescimento, na reprodução e ao nível do metabolismo das células (EMANUELE & EMANUELE, 1997). Participa da diferenciação sexual antes do nascimento, maturidade sexual durante a puberdade, reprodução na idade adulta, crescimento, digestão, função cardiovascular e a excreção. Além de transporte de substâncias através das membranas celulares (SILVA, 2009). As glândulas endócrinas formam o SE e são os centros produtores de hormônios, sendo classificadas em exócrinas que secretam seus produtos (hormônios) para ductos e são conduzidas para as cavidades corporais como o lúmen de um órgão ou para a superfície externa do corpo (glândulas sudoríparas, sebáceas, digestivas) e as endócrinas que secretam para o líquido intersticial em torno das células secretoras que se difunde para os capilares até a circulação sanguínea (ex: tireóide) (AMORIM & VIVIAN, 1999). Os hormônios são substâncias secretadas pelas glândulas em concentrações pequenas e que afetam somente um tipo específico de tecido (tecido-alvo) no qual receptores intra ou extracelulares específicos para um hormônio desencadeiam uma cascata de reações bioquímicas em resposta a ligação que leva a uma resposta biológica característica. Os hormônios podem ser classificados quanto aos locais no qual têm efeitos específicos e atuam em locais restritos (acetilcolina, a secretina e a colecistoquinina) ou hormônios gerais que são secretados por glândulas específicas e são transportados no sangue para todo o corpo (hormônios da hipófise, pâncreas, tireóide, gônadas) (HILLER-STURMHÖFEL & BARTKE, 1998). Hormônios são liberados como resultado de impulsos nervosos, em respostas fisiológicas ou bioquímicas e exercem seus efeitos no corpo por minutos ou horas cuja função pode ser endócrina (transporte pela corrente sanguínea), neurotransmissora (transporte axônico), neurohormônio (transporte combinada pelo axônio e corrente sanguínea) ou como hormônio parácrino ou autócrino (transporte local), como por exemplo, a somatostatina (EMANUELE & EMANUELE, 1997). O controle da secreção hormonal é feito por *feedback* que controla a velocidade de secreção de cada hormônio de acordo com as necessidades fisiológicas. Este pode ser inibitório (negativo) ou estimulante (positivo) (HILLER-STURMHÖFEL & BARTKE, 1998). A secreção de hormônios é influenciada pelo estresse e ansiedade, mesmo que

sejam sintetizados em glândulas externas ao cérebro, mas que sofrem coordenação pelo mesmo. A existência de receptores específicos para hormônios no SNC permite a ativação, inibição ou modulação de mecanismos que podem influir na memória, na aprendizagem, na conduta sexual, na conduta maternal, na afetividade, etc. (AMORIM & VIVIAN, 1999).

2.3. Imunopatogênese da artrite reumatóide

A AR é uma doença crônica, inflamatória, sistêmica e auto-imune caracterizada pela inflamação da membrana sinovial. A etiologia e patogênese da doença ainda permanecem incompreendidas. É provável que a interação de diferentes fatores ambientais em indivíduos geneticamente predispostos possa desencadear o processo patogênico em que a resposta imunológica dirigida a um antígeno X é que causa perturbações na regulação imune promovendo alterações na proliferação e diferenciação de células imunologicamente competentes. As alterações sob os aspectos qualitativos e quantitativos da homeostasia imunológica se manifestam por distúrbios nas subpopulações de linfócitos e morfológicamente por uma inflamação imunológica das membranas sinoviais resultando em danos articulares. Se a inflamação persistir ou se o paciente não responder bem ao tratamento pode ocorrer destruição dos tecidos circunvizinhos, como cartilagem, ossos, tendões e ligamentos. Isso frequentemente gera uma deformação e incapacidade funcional que pode ser permanente.

Na AR, células do SI se transferem da corrente sanguínea, invadindo os tecidos das articulações. Essas células juntamente com as inflamatórias que também estão presentes no líquido sinovial produzem diversas substâncias que invadem a articulação e podem causar danos a mesma. O aumento da expressão de citocinas inflamatórias como o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucinas, e a secreção de enzimas, anticorpos e metaloproteínas colaboram para ampliar o processo inflamatório e promove a formação de um tecido invasivo denominado pannus sinovial.

A destruição articular ocorre por erosão, principalmente no pannus sinovial que se localiza na junção da cartilagem, ossos e membrana sinovial o que dificulta a movimentação e causa uma destruição progressiva (TAYAR & SUAREZ-ALMAZOR, 2010).

Praticamente todas as articulações periféricas podem ser afetadas pela doença, no entanto, as articulações mais comumente envolvidas são as das mãos e dos pés e que por vezes adquire caráter sistêmico, lesando tecidos do coração, pulmão, rins, olhos e vasos sanguíneos. As condições clínicas de cada indivíduo são heterogêneas, como o quadro clínico inicial, a progressão e severidade da doença e vulnerabilidade a dor. Embora ainda não exista uma cura definitiva, há muitos que podem mantê-la sob controle, abrandando o processo inflamatório (SMOLEN & STEINER, 2003).

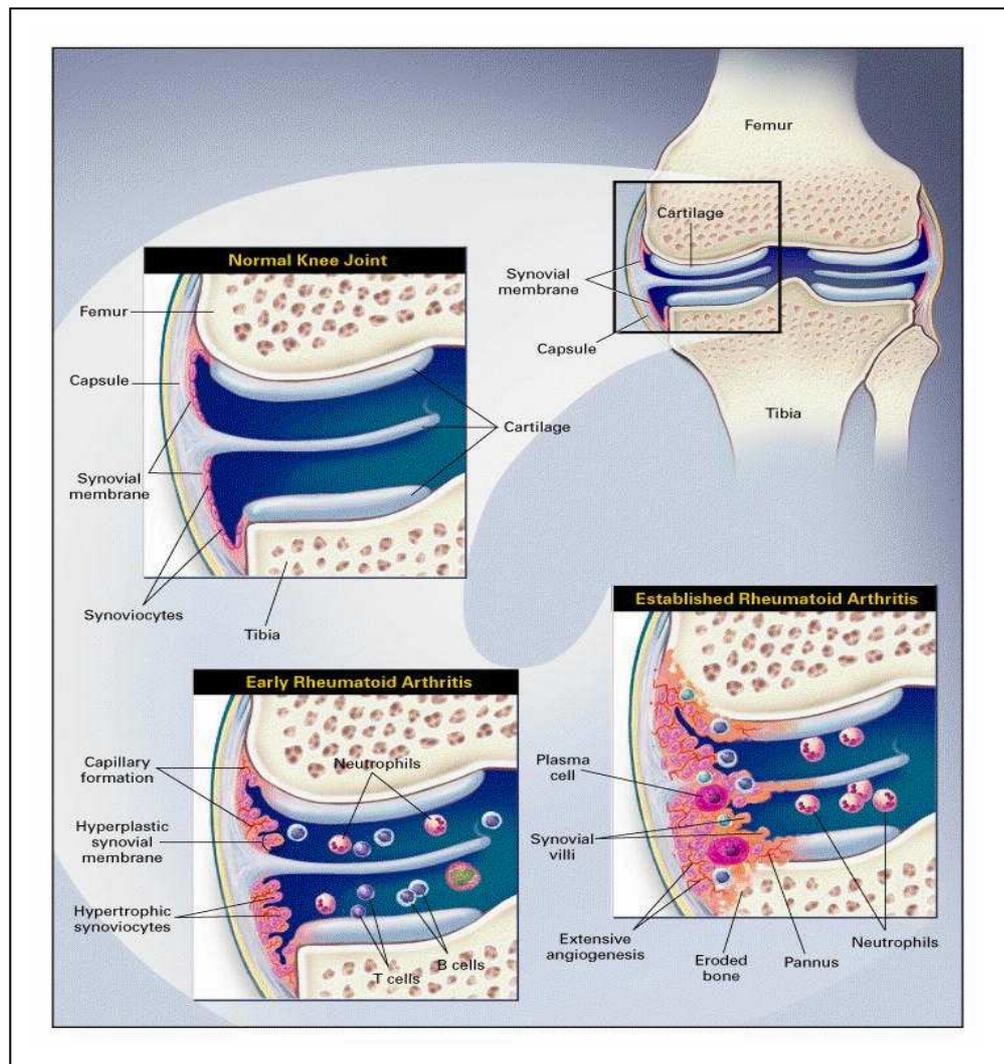


Figura 1 - Processo inflamatório na artrite reumatóide. A articulação normal é constituída por uma membrana sinovial (normalmente 1 ou 2 células de espessura). Na artrite reumatóide inicial, a membrana sinovial se torna espessada (de 6-8 células de espessura) e infiltrada por células principalmente por macrófagos ativados. Uma extensa rede de novos vasos sanguíneos é formada o que aumenta o fornecimento de células e moléculas para áreas de inflamação. Células T (predominantemente CD4⁺) e as células B (alguns dos quais se transformam em plasmócitos) se infiltram na membrana sinovial e também são encontradas no líquido sinovial. A membrana sinovial começa a invadir a cartilagem, e a induzir a destruição óssea.

Fonte: CHOY & PANAYI (2001).

2.3.1. Moléculas envolvidas na imunopatogênese da artrite reumatóide

No líquido sinovial, aquele que banha a sinóvia que envolve a articulação, moléculas pró-inflamatórias como moléculas de adesão vascular, as metaloproteinases e citocinas contribuem para manter o estado inflamatório sinovial na AR (LIU et al., 1996).

As citocinas são de grande importância no estudo da psiconeuroimunologia já que as células imunes apresentam receptores para diversos neurotransmissores e a sua ativação modula a produção de citocinas. (VISMARI et al., 2008). Qualquer implicação de suas funções poderia causar alterações à resposta imunológica em que a inibição da transcrição das citocinas causa uma redução desta. As que participam tanto das respostas inatas e adaptativas. As citocinas que participam da resposta inata (TNF- α , IL-12, INF e IL-1) são produzidas por macrófagos e células NK e auxiliam na ativação de neutrófilos, células NK e macrófagos. Na resposta adaptativa, a produção de IL-1, IL-2, IL-6, principalmente por linfócitos T, auxiliam na ativação de linfócitos T, células B, macrófagos, neutrófilos e eosinófilos (DEAK & STERNBERG, 2004). Dentre as citocinas as mais importantes na patogênese da AR a IL-2 e o interferon- γ (INF- γ) ambas secretadas por linfócitos T helper 1 (TH1) CD4⁺ são as moléculas ativadoras da patogênese. A IL-2 permite a proliferação dos linfócitos TH1 e estimula a diferenciação dos linfócitos B e a produção de anticorpos e a INF- γ promove a ativação dos monócitos/macrófagos, aumentando a secreção de citocinas pró-inflamatórias e metaloproteinases com grande potencial destrutivo das estruturas articulares, além de estimular a maior expressão de moléculas de MHC-II cuja principal função é apresentar peptídeos antigênicos ao linfócito T CD4⁺. A INF- γ também estimula a secreção de fator de necrose tumoral (TNF- α) e IL-1 (BAERWALD et al., 2000).

O TNF- α marcador primário de doenças inflamatórias estimula a atividade citolítica das células NK e juntamente com a IL-1 participam na ativação dos linfócitos T durante a apresentação antigênica. O TNF- α coordena várias fases da patogênese da AR, incluindo a ativação da angiogênese, a proliferação de fibroblastos sinoviais, e a destruição da cartilagem e do osso. Além de induzir a produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-6, IL-8 e GM-CSF. O GM-CSF presente no líquido sinovial reumatóide induz a secreção de IL-1, ativa células dendríticas e aumenta as funções efetoras dos neutrófilos como citotoxicidade dependente de anticorpos e fagocitose

(KASYAPA et al., 1999).

A IL-1 indicada como responsável por iniciar a fase destrutiva da doença é uma proteína produzida durante a apresentação do antígeno por fibroblastos, macrófagos e células endoteliais e possui atividade similar a TNF- α nas células sinoviais. Estimula a liberação de fatores quimiotáticos e a adesão de moléculas que promovem a migração de leucócitos para os tecidos, modula a função de receptores específicos em células-alvo, cuja ativação desencadeia mecanismos de sinalização intracelular e controla o nível de expressão de numerosos genes envolvidos em diversas funções celulares alteradas na AR. A IL-1 é produzida principalmente por monócitos e macrófagos, que nas articulações da AR ativa a proliferação dos linfócitos B e inibe a síntese de proteoglicanos que são essenciais para manter a cartilagem articular saudável (BAERWALD et al., 2000).

Diversas outras citocinas com atividade pró-inflamatórias tem sido detectadas no líquido sinovial no qual contribuem na patogênese da AR e para o aumento da inflamação e lesão tecidual.

A interleucina 15 (IL-15) é secretada por fibroblastos e macrófagos sinoviais e atua como fator quimiotático e de crescimento nos linfócitos T promovendo sua ativação e migração para a membrana sinovial. A IL-15 pode induzir a produção de TNF- α direta pelos linfócitos T e/ou estimular a expressão de várias moléculas de adesão, como CD69, ICAM-1 e LFA-1 no qual desempenham um papel crítico na produção de TNF- α pelos macrófagos (KASYAPA et al., 1999).

A interleucina 32 (IL-32) desempenha um papel importante no SI e na patogênese da AR. É expressa na sinovite reumatóide e participa da indução de citocinas pró-inflamatórias em que sua atividade está correlaciona com a gravidade da doença e expressão de TNF- α , IL-1 e IL-18. A IL-32 é expressa principalmente em leucócitos, células epiteliais e fibroblastos, particularmente quando são estimuladas por citocinas inflamatórias. Existe um sistema de indução mútua entre IL-32 e TNF- α . A IL-32 induz a liberação de TNF- α em macrófagos, monócitos e fibroblastos sinoviais. E por sua vez, há um aumento da expressão de linfócitos T CD4⁺ e IL-32 por meio da estimulação do TNF- α . Este sistema de indução recíproco contribui para a ampliação e manutenção da inflamação articular (SHODA et al., 2007).

Originalmente chamada de antígeno 8 do linfócito T citotóxico (CTLA-8), a IL-17 é produzida por um subconjunto de linfócitos T helper CD4⁺ nomeado linfócito T helper 17 (TH17) que são distintas das células TH1 e TH2 e estão envolvidos na patogênese

de muitas doenças autoimunes e de doenças inflamatórias. A ligação da IL-17 a um receptor IL-17R, expresso em células epiteliais, endoteliais e células do estroma fibroblástico desencadeia a ativação da transcrição do fator nuclear κ B (NF- κ B) um importante regulador da osteoclastogênese e estimulação da proteína quinase (p-38) ativadas por mitógenos, que por sua vez resulta na secreção de IL-1, TNF- α , prostaglandina E2, IL-6 e IL-8. A IL-17 exerce efeitos sinérgicos com TNF- α e IL-1 na indução da inflamação e podem afetar os osteoclastos e a reabsorção óssea causando destruição da cartilagem articular. A IL-17 pode inibir a síntese bem como estimular a quebra de colágeno tipo I da sinóvia na AR desempenhando um papel importante na inflamação das articulações e na destruição dos tecidos circunvizinhos (PARADOWSKA et al., 2007).

A interleucina-18 (IL-18) é encontrada no líquido sinovial e em células da camada de revestimento no qual o excesso de sua atividade pode agravar o dano local. É produzida por macrófagos ativos e também podem por condrócitos articulares, osteoblastos e queratinócitos. (LIEW et al., 2003). A IL-18 induz a secreção de TNF- α , GM-CSF e IFN- γ na membrana sinovial na AR que é significativamente aumentada na presença de IL12 e/ou IL15 e reprimida pela IL10 e fator de crescimento transformador- β (TGF- β) (LIEW & MCINNES, 2002). Na ligação de IL-18 ao receptor IL-18R α , o receptor IL-18R β é recrutado no qual induz vias de sinalização comuns aos membros da família IL-1R, como a diferenciação mielóide 88 (MyD88), quinase associada ao IL-1R (IRAK), receptor do TNF associado ao receptor do fator 6 (TRAF6) e NF- κ B. A cascata inflamatória produzida pela IL-18 causa o aumento na expressão de receptores para a mesma em linfócitos e células NK o que leva ao aumento da produção de TNF- α (THOMPSON & HUMPHRIES, 2007).

A interleucina-21 (IL-21) possui propriedades pró-inflamatórias sendo capaz de modular a proliferação e/ou a função efetora de linfócitos T CD4⁺, linfócitos B e células NK. Além disso, a IL-21 induz o aumento da ativação de anti-CD3 e a secreção de citocinas pró-inflamatórias pelos linfócitos T da sinóvia reumática. Os linfócitos T reguladores são uma sub-população de linfócitos T que agem suprimindo a ativação do SI mantendo assim a homeostase. Em pacientes com AR, os linfócitos T reguladores são deficientes, o que desequilibra ainda mais o SI (YUAN et al., 2010). Em 2007 FANTINI et al. descobriram que a IL-21 impede a indução e expressão da atividade dos linfócitos T reguladores, colaborando para manter a inflamação. A IL-21 suprime a expressão de Foxp3 um marcador molecular específico dos linfócitos T reguladores em

que sua expressão é essencial para o desenvolvimento e a função dessa célula. A IL-21 também aumenta potencialmente a proliferação de linfócitos TH17. Uma parte destas pode expressar IL-21 simultaneamente, sugerindo que a IL-21 é produzida a partir de TH17 envolvidas em doenças inflamatórias e auto-imunes. Portanto a IL-21 pode regular sua produção em linfócitos T CD4+ podendo criar um *feedback* positivo e ampliar a produção de linfócitos TH17 em condições auto-imunes. A expressão generalizada de seu receptor em células do SI e não-imunes torna a IL-21 um fator significativo na patogênese da AR contribuindo para o dano local nos tecidos sinoviais.

As moléculas de adesão (MA) são receptores protéicos presentes na superfície de células endoteliais e leucócitos responsáveis pela adesão celular ao epitélio e ao endotélio, recrutamento e migração de células inflamatórias dos vasos sanguíneos até o local da inflamação. Sua síntese é estimulada por várias citocinas (IL-1, TNF- α , IL-4, INF- γ). Destacam-se três grupos principais: as selectinas, as integrinas e as moléculas pertencentes à superfamília das imunoglobulinas (MOJCIK & SHEVACH, 1997). As selectinas são encontradas apenas em células vasculares. A mais importante na patogênese da AR é a E-Selectina, e cuja expressão é aumentada pela ação da TNF- α . Dentre as integrinas, distingue-se a VL-4 (very late activation antigen-4), que ajuda a recrutar e reter células nos tecidos inflamados. É expressa por linfócitos T (CD4⁺ e CD8⁺), monócitos e eosinófilos. Na superfamília das imunoglobulinas estão a ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) e a VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) que são expressas no endotélio sinovial na AR. O VCAM-1 é um ligante para a VLA-4. Essa interação aumenta o recrutamento e infiltração celular, particularmente de linfócitos T CD4⁺, que são os principais mediadores das lesões reumáticas (VAN DINTHER-JANSEEN et al., 1994).

Estas moléculas, também estimulam as células com liberação de citocinas e outros mediadores amplificando a expressão de MA (PITZALIS et al., 1994).

As metaloproteinases são um grupo de enzimas produzidas no meio sinovial pelos linfócitos B sob a forma inativa (proenzima) ativadas posteriormente sob ação da plasmina. Devido sua ação proteolítica as metaloproteinases têm um grande potencial destrutivo das estruturas articulares (osso e cartilagem) na AR com destaque para a estromelisina e a colagenase (MULLER et al., 1995).

2.3.2. Células envolvidas na imunopatogênese da artrite reumatóide

A AR é uma doença auto-imune no qual a ativação de linfócitos T por um antígeno exógeno ou endógeno desencadeia todo o processo inflamatório. Ocorre inicialmente uma lesão a nível microvascular e uma progressiva infiltração da membrana sinovial por linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺. Na doença as áreas perivasculares do tecido sinovial são encontradas linfócitos T CD4⁺ associados às células apresentadoras de antígenos (células dendríticas e macrófagos) com predomínio dos linfócitos TH1 sobre os linfócitos TH2. As citocinas TH2 possuem ação protetora no processo patogênico por meio da interleucina 10 (IL-10) e IL-4, citocinas anti-inflamatórias que inibem a atividade dos linfócitos TH1. A IL-4, com origem também na subpopulação linfocitária CD8⁺ estimula a proliferação de linfócitos TH2, inibe a ativação dos macrófagos e tem uma atividade supressora sobre os linfócitos T CD4⁺ (principalmente TH1) por meio de antígenos específicos. Já a IL-10 inibe a ação dos linfócitos TH1 e a produção de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 e o TNF- α (PANAYI, 1997).

Os linfócitos T de memória são abundantes no meio sinovial reumatóide e influenciam na ativação de linfócitos T. Os linfócitos T CD8⁺ são importantes na regulação da resposta imune na AR no qual produzem uma grande quantidade de IL-4 e muito pouco INF- γ e com isso suprime a ativação dos linfócitos T CD4⁺. A maior parte dos linfócitos T expressão em sua superfície um receptor antígeno-específico (TCR) que contém dois polipeptídios variáveis: a cadeia α e a cadeia β (TCR α - β). Um outro receptor dos linfócitos T, menos frequente é composto pelas cadeias γ e δ (TCR γ - δ). Apesar de menos frequentes, na AR estes receptores podem desempenhar um papel importante na ampliação da resposta imune, julga-se que o processo inicial da AR seja representado pela ativação convencional dos linfócitos TCR α - β por um antígeno exógeno ou endógeno.

No tecido sinovial reumatóide, os linfócitos B são abundantes e podem ser estimulados e induzidos a secretarem o fator reumatóide (FR) contribuindo para aumentar a resposta imunológica local. O FR é detectado na circulação em 75% a 80% dos doentes com AR, são anticorpos que reconhecem epitopos na região Fc da imunoglobina da classe IgG, podendo ser das classes IgM, IgA ou IgG. FRs monoespecíficos formam com a IgG complexos resistentes com grande capacidade de ativar o complemento e ampliando o processo inflamatório. Além disso, agregam

antígenos em imunocomplexos suficientemente grandes para se tornarem imunogênicos ativando também o complemento. Estes imunocomplexos podem ser detectados na circulação, no líquido sinovial, nos tecidos sinoviais e na cartilagem articular. A presença de depósitos de imunocomplexos nas camadas superficiais da cartilagem parece constituir um dos mais importantes fatores quimiotáticos do pannus sinovial (LOPES VAZ, 2000).

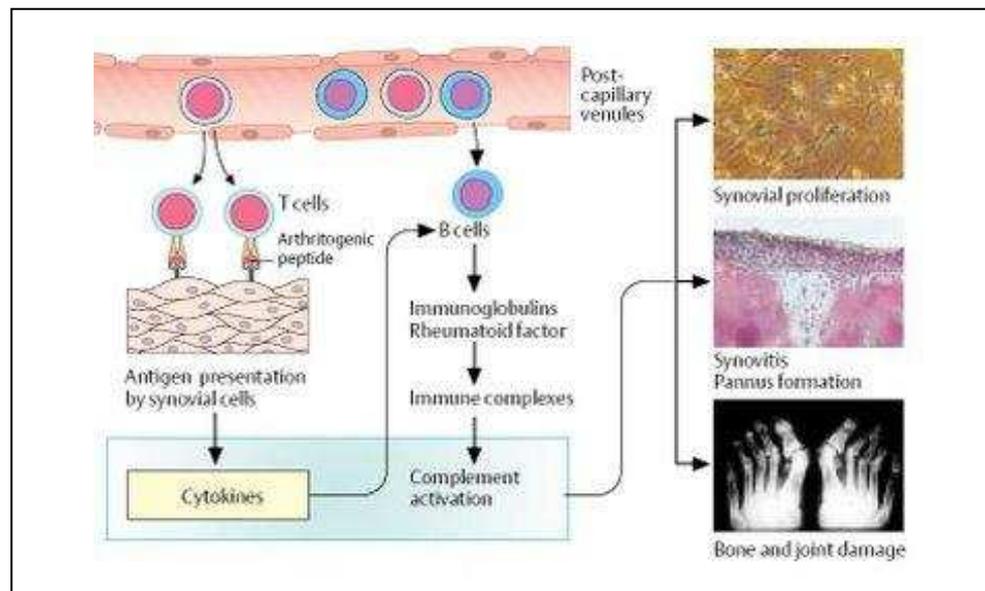


Figura 2: Imunopatogênese da artrite reumatóide. Os linfócitos T se ligam a peptídeos artritogênicos apresentados por células sinoviais com liberação de citocinas que ativam os linfócitos B por estimulação policlonal. Os linfócitos B produzem imunoglobulinas IgM e IgG (fatores reumatóides), que vão formar complexos imunes, e ativar o sistema complemento, que vai produzir enzimas proteolíticas, causando sinovite e conseqüente ruptura dos tendões e perda do movimento articular.

Fonte: Zanotto, A.C.; Pacheco, O.U. Artrite.

<http://www.saudecominteligencia.com.br/artrite.htm>

O surgimento de lesões inflamatórias e destrutivas é desencadeado por macrófagos sinoviais que secretam grandes quantidades de citocinas no meio sinovial reumatóide e atuam de forma autócrina (IL-1 e TNF- α) e parácrina sobre as células B do revestimento sinovial e sobre os condrócitos que levam à liberação de enzimas

destrutivas. Além disto, a intensa proliferação de fibroblastos sinoviais também contribui para a produção de proteases e citocinas destrutivas da cartilagem (PANAYI, 1997). Macrófagos, linfócitos e fibroblastos, assim como seus produtos, podem estimular a angiogênese, o que explicaria o aumento da vascularização na membrana sinovial de pacientes com AR (CHOY & PANAYI, 2001).

2.3.3. O envolvimento do sistema neuro-imuno-endócrino na imunopatogênese da artrite reumatóide

As citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, INF, TNF- α ,) que causam a ativação do processo inflamatório e auxiliam na eliminação de patógenos, estimulam o SNC ativando o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), conseqüentemente levando à produção de glicocorticóides pela glândula adrenal, promovendo modulação da resposta imune que poderiam ocasionar suscetibilidade e resistência às doenças auto-imunes, inflamatórias, infecciosas e alérgicas, no qual a liberação excessiva de hormônios antiinflamatórios do estresse, como o cortisol podem predispor o individuo a mais infecções devido a essa imunossupressão relativa. Por outro lado, uma ativação insuficiente da resposta hormonal poderia predispor ao aparecimento de doenças auto-imunes e inflamatórias tais como artrite, lúpus eritematoso sistêmico, asma alérgica e dermatite atópica (DEAK & STERNBERG, 2004).

Os glicocorticóides são capazes de inibir a transcrição de inúmeras citocinas, como IL-1, interleucina 5 (IL-5), IL-6, IL-8, TNF- α e fator estimulador de colônia granulocíticas e monocitárias (GM-CSF). Um dos mecanismos mais relevantes de modulação da resposta imune pelo estresse via ativação do eixo HPA ocorre por meio de alterações no chamado balanço das subpopulações de linfócitos T CD4⁺ TH1/TH2 (ALVES & PALERMO-NETO, 2007). Foram descritas pela primeira vez por MOSMANN & COFFMAN (1986) no qual a proliferação de linfócitos T helper (TH) ou T CD4⁺ em resposta à estimulação antigênica desencadeia a produção de um grande número de citocinas, pertencentes a dois grupos distintos, TH1 e TH2 que se diferenciam pelo o perfil de citocinas liberadas. A resposta do tipo TH1 estimula a imunidade celular, uma vez que a produção de interleucina 12 (IL-12), por monócitos ativados / macrófagos ou APCs, induz a liberação de INF- γ , IL2 e TNF- α que estimulam a proliferação de

linfócitos T. O padrão de resposta TH2 promove a imunidade humoral liberando IL-4, IL-10 e IL-13 que estimulam o crescimento e ativação de mastócitos e eosinófilos, e a maturação de linfócitos B. Nesse sentido, quando produzidas, IL-12, INF- γ e TNF- α há aumento da resposta imune inata ou TH1 e inibição da resposta humoral ou TH2. As interleucinas IL-4 e IL-10 produzem efeito oposto deslocando o equilíbrio TH1/ TH2 para o padrão TH2.

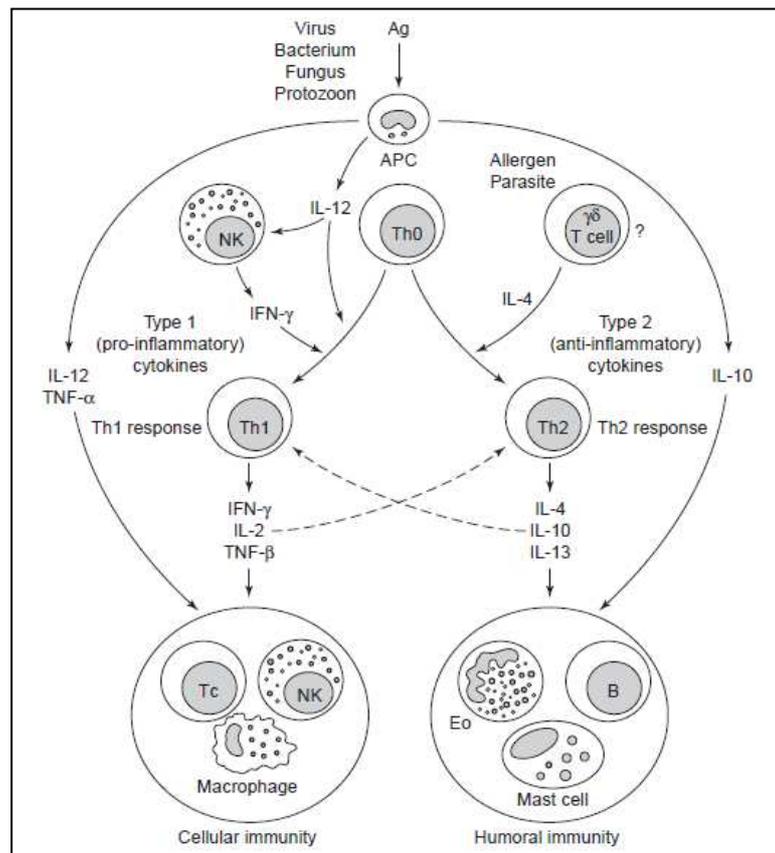


Figura 3: Balanço das subpopulações de linfócitos T CD4⁺ TH1/TH2. É um mecanismo em que a resposta da subpopulação TH1 secreta citocinas pró-inflamatórias no qual estimulam a resposta imune celular. Já a resposta TH2 secreta citocinas anti-inflamatórias que estimulam a resposta imune humoral. As linhas sólidas representam estimulação e as linhas tracejadas inibição. Ag - antígeno; APC - célula apresentadora de antígenos; B - linfócito B; Eo - eosinófilo; IFN - γ - interferon - γ ; IL - interleucina; NK - célula natural killer; Tc - linfócitos T citotóxicos; Th - linfócitos T helper; TNF - α - fator de necrose tumoral - α .
Fonte: ELENKOV & CHROUSOS (1999).

Os glicocorticóides secretados pelo estresse atuam em receptores nas APCs para suprimir a produção de IL-12 que favorece a resposta do tipo TH2. Com isso é observada uma diminuição da resposta imune celular e um aumento da humoral aumentando a suscetibilidade às alergias e às doenças auto-imunes mediadas por anticorpos (ALVES & PALERMO-NETO, 2007). Assim, o estresse, desloca o equilíbrio TH1/TH2 para a resposta TH2. Isto pode proteger o organismo contra a resposta TH1 (citocinas pró-inflamatórias) e produtos de macrófagos ativados com potencial de danificar tecidos. Localmente, o estresse pode exercer efeitos pró ou anti-inflamatórios. Isto pode ser influenciado por diversos fatores, como a presença ou ausência do antígeno, a natureza do antígeno e / ou a presença e expressão de subtipos de receptores na superfície de células imunes. Portanto diferentes estressores com seus próprios efeitos neuroendócrinos podem ter efeitos diferentes sobre a resposta imune (CHOY & PANAYI, 2001).

As citocinas estão diretamente implicadas em muitos dos processos imunológicos e estão associados à patogênese da AR. Inúmeras são as citocinas expressas que são funcionalmente ativas em tecidos sinoviais (MCINNIS & SCHETT, 2007).

A etiologia da AR ainda não está esclarecida. É uma doença TH1 predominante na qual a produção de citocinas inflamatórias, como a IL-2, IL-6, INF- γ e TNF- α colaboram para permanência da inflamação articular. A IL-2 estimula a ativação e o crescimento de células do SI, principalmente linfócitos T CD4⁺ e o INF que estimula a liberação de TNF- α , IL-1 e metaloproteinases pelos macrófagos e fibroblastos sinoviais iniciado o processo patogênico. A IL-6 e TNF- α são fundamentais na ampliação do processo inflamatório na doença. A IL-6 é uma citocina inflamatória produzida por linfócitos T, monócitos, macrófagos e fibroblastos sinoviais. Participa da ativação de linfócitos T, indução da resposta da fase aguda e estimulação a proliferação de fibroblastos sinoviais. A IL-6 estimula a maturação final de linfócitos B que contribui para a produção local de anticorpos e fatores reumatóides. O TNF- α é capaz de se ligar a receptores específicos, denominados p55 e p75 que são proteínas transmembrana encontrados em leucócitos, em células inflamatórias e em células endoteliais que ativam diferentes vias intracelulares de transdução de sinal. Esta citocina está elevada no líquido sinovial e no soro e seus valores séricos estão relacionados com o grau de atividade da doença (PANAYI, 1997).

Durante uma situação de agressão (infecção, ferimento) citocinas tais como IL-1,

IL-6 e INF, são produzidas a nível central por micróglia, astrócitos, células endoteliais vasculares e fibroblastos ou periféricamente onde entram no SNC por transporte ativo e induzem mudanças de comportamento e mal estar associados à enfermidade, denominados *sickness behavior*, 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 (DEAK & STERNBERG, 2004). Isso sugere que as citocinas teriam a capacidade de modular o comportamento a nível central, o que explicaria o conjunto de alterações comportamentais semelhantes que surgem em diferentes enfermidades e talvez até afetar no humor do indivíduo doente (QUAKININ, 1999). Estudos em animais têm demonstrado que a infusão sistêmica (injetados no peritônio) e central (injeções intracerebrais) de citocinas induz sintomas de *sickness behavior*. Os mesmos sintomas foram descritos em voluntários após infusão de moléculas que induzem a síntese de citocinas endógenas, tais como os liposacarídeos e o fragmento ativo da endotoxina de bactérias gram-negativas, que ativam os fagócitos mononucleares e causam síntese e liberação de citocinas pró-inflamatória. (DEAK & STERNBERG, 2004). Alguns dos efeitos comportamentais de liposacarídeos, tais como diminuição da exploração social, foram bloqueados por meio do tratamento prévio com um antagonista do receptor de IL-1, indicando que a liberação endógena de IL-1 induz o comportamento doentio. Contudo os sintomas não-específicos demonstrados em patologias como na AR e outras podem ser utilizados como ferramenta no desenvolvimento de produtos farmacêuticos para melhoria da qualidade de vida durante a doença e auxiliando na recuperação dos pacientes (KELLEY et al., 2003).

2.4. Interações dos sistemas imune, neurológico e endócrino na artrite reumatóide

A homeostase só existe se houver interação entre o SI, SE e o SN (AMORIM & VIVIAN, 1999). Sabe-se, que diversos estímulos provenientes do SNC como raiva, medo, estresse e depressão são capazes de modular uma resposta imune. O SE e em especial, o eixo HPA é um dos responsáveis por vários dos elos entre estes o SI e SNC (ALVES & PALERMO-NETO, 2007).

As bases anatômicas do comportamento emocional estão localizadas no sistema límbico, ligado aos fenômenos de emoção, comportamento e controle do SNA, onde se destaca o papel do hipotálamo, que integra e coordena as emoções. Há duas vias que podem ser utilizadas pelo hipotálamo para que ocorra a resposta ao agente estressor: a via SNA e o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA).

O elo existente entre os sistemas nervoso, endócrino e imunológico se faz por meio do eixo HPA, que é governada pela secreção de hormônio liberador de corticotropina e vasopressina pelo hipotálamo, os quais, por sua vez, ativam a secreção do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) pela hipófise “também chamada de pituitária”, que finalmente estimula a secreção de hormônios mineralocorticóides, androgênios e a liberação de glicocorticóides: hidrocortisona, corticosterona e o cortisol que é o glicocorticóide dominante na espécie humana. Os efeitos antiinflamatórios e imunossupressores dos glicocorticóides são evidentes em doses farmacológicas, ao passo que, fisiologicamente, esses hormônios possuem um importante papel regulatório no SI (JURUENA et al., 2004). Visto que os linfócitos inativos são mais sensíveis ao efeito inibidor dos glicocorticóides foi sugerido que o eixo HPA pode ter a função de evitar o aumento excessivo de linfócitos com baixa afinidade para o antígeno e desta forma a especificidade da resposta imune seria preservada e até melhorado. O eixo HPA poderia desempenhar também um papel na prevenção de doenças auto-imunes e linfoproliferativas ao impedir expansão das células imunes e acessórias (BESEDOVSKY & DEL REY, 2007).

A comunicação entre o eixo neuroendócrino HPA e o SI constitui um mecanismo de controle da resposta inflamatória. A desregulação desta interação contribui para a iniciação e / ou perpetuação de doenças inflamatórias, como a AR (WALKER et al., 1999).

O sistema nervoso simpático regula o SI por meio de órgãos imunes, incluindo o

timo, baço e linfonodos que são inervados por nervos simpáticos (ESKANDARI, et al. 2003).

Há evidências crescentes de que o sistema nervoso simpático influencia a resposta imune por meio da ativação e modulação dos receptores adrenérgicos, embora as citocinas possam interagir com os neurônios centrais e modular suas atividades.

Investigações demonstram que a deservação de fibras noradrenérgico em ratos diminuiu a resposta inflamatória e alterações artríticas. Estes resultados são consistentes com observações clínicas de que o propranolol, um antagonista beta-adrenérgico e o bloqueio simpático com guanetidina reduzem a atividade inflamatória e a dor em pacientes com AR indicando que a estimulação adrenérgica aumenta o processo inflamatório da doença em humanos. Por outro lado, a deservação de fibras noradrenérgicas de linfonodos em articulações afetadas levou a um início mais precoce de alterações inflamatórias na artrite experimental em ratos (BAERWALD et al., 2000).

Estes resultados conflitantes sugerem que a manipulação das fibras nervosas noradrenérgicas de órgãos linfóides secundários e articulações podem ter efeitos diferentes sobre o processo inflamatório dependendo do antígeno estimulante, o tipo de células que são essencialmente envolvidas na resposta imunológica (células B ou linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺) e o estado de ativação das células em responder a estimulação simpática (WEBSTER et al., 2002).

A via colinérgica modula as respostas inflamatórias do hospedeiro através de estimulação do nervo vago. A acetilcolina liberada pelas terminações sinápticas vagais dentro do sistema retículo-endotelial é capaz de interagir especificamente com os macrófagos, que se localizam nas proximidades inibindo a secreção de citocinas. Sinais inflamatórios, portanto, são capazes de ativar uma resposta anti-inflamatória que rapidamente previne a produção exacerbada de citocinas inflamatórias (IRWIN et al., 2008).

Uma teoria sugere que as citocinas pró-inflamatórias reduziram a disponibilidade de triptofano para a síntese de serotonina. Um dos mecanismos propostos seria a redução de triptofano disponível via ativação da enzima indolamina-2,3-dioxigenase (IDO). Tal enzima converte o triptofano em quinurenina e ácido quinolínico, este último uma substância neurotóxica implicada em transtornos neurodegenerativos e cuja via resulta na produção de metabólitos neurotóxicos

presentes em indivíduos deprimidos. A administração de IL-1, IL-2 e interferons em humanos produzem sintomas comportamentais semelhantes aos observados na depressão, como anorexia e transtornos de sono (VISMARI et al., 2008). Por sua vez CAPURON et al. (2001) estudaram 33 pacientes com câncer tratados com IL-2 e/ou INF- α em que os resultados mostraram que o tratamento produziu sintomas depressivos que se correlacionavam com alterações nos níveis de IL-10 (citocina antiinflamatória) produzida em resposta à presença de citocinas inflamatórias. Esses resultados apóiam a hipótese de que existe em relação entre sintomas depressivos e ativação da rede de citocinas.

KIECOLT-GLASER, et al. (2002) relataram que pacientes submetidos à cirurgia de hérnia e com perfil de vida mais estressado (auto-relatada) antes da cirurgia tiveram mais complicações no pós-operatório e hospitalizações mais longas, o que foi associado com uma diminuição da função imunológica resultante de um estresse psicológico. Entretanto não é conhecido o grau da imunossupressão necessária para produzir consequências à saúde.

Uma meta-análise de estudos que avaliavam a depressão e a imunidade revelou uma relação entre a depressão e a redução da proliferação de linfócitos e na atividade das células natural killer (NK) (SOARES & ALVES, 2006). Quando foi avaliado o efeito do humor negativo sobre o SI em amostras não clínicas observaram os mesmos efeitos que a depressão clínica, mas o efeito é menos significativo. No entanto a influencia do humor positivo sobre a imunidade tem sido muito pouco analisado. A relação entre a rotina diária e a concentração de imunoglobulina A (IgA) em resposta a um antígeno, foi observada ser maior em indivíduos com humor positivo e menor naqueles com humor negativo.

Alguns autores ainda sugerem que a repressão de emoções negativas potencializa o risco de câncer e apresenta maior suscetibilidade de contrair infecções respiratórias superiores após uma exposição viral e de desenvolver doenças inflamatórias. Relações interpessoais positivas estão relacionadas com menores níveis de estresse, melhor resposta imunológica, diminuição do risco de contrair infecções e de desenvolvimento de doenças inflamatórias. Alguns comportamentos como fumar, dieta inadequada e sono perturbado, podem influenciar o SI deprimindo-o.

O isolamento social em termos de saúde é comparável ao efeito de outros fatores de risco como, obesidade, pressão sanguínea, hiperlipidêmica, tabagismo e sedentarismo. Também se observou que estresse prolongado, como casamento,

divórcio, problemas no emprego, morte, catástrofes conduzem a uma diminuição da saúde (MAIA, 2002).

Existe uma escassez de investigação que analisa a relação entre variáveis psicossociais e os processos neuroendócrinos e imunes na progressão de doenças. No entanto, os resultados até agora sugerem que fatores psicossociais por afetarem mecanismos imunológicos em processos corporais, podem contribuir na suscetibilidade e exacerbação de doenças como a AR (ZAUTRA et al., 2007).

2.5. As implicações do estresse na artrite reumatóide

Como já descrito, o estresse físico ou psicológico desequilibra o organismo e compromete o SI aumentando os riscos de desenvolver patologias como doenças infecciosas e doenças auto-imunes. Existem algumas evidências laboratoriais que mostram a relação entre SNC e SI, como o despovoamento celular no timo de ratos, após a indução de lesões no hipotálamo que leva à supressão da resposta humoral. A partir de 1990 constatou-se que alterações ocorridas na hipófise causavam modificações no SI, visto que a extirpação dessa glândula ou mesmo seu bloqueio farmacológico impede a resposta imunológica em animais (SILVA et al., 2008).

ZAUTRA et al. (2007) descobriram que experiências estressantes levam ao aumento de marcadores inflamatórios em pacientes com AR e uma maior elevação destes marcadores quando ocorre combinação entre estresse e depressão.

O conceito de estresse é fundamental na AR. Conviver com uma dolorosa doença crônica, potencialmente debilitante e um tanto imprevisível pode ser uma fonte significativa de estresse. Períodos de estresse físicos ou psicológicos podem anteceder uma crise generalizada de AR. A inflamação na AR é causada em parte por citocinas, uma vez que este estimula a liberação de citocinas que exacerbam a inflamação que resulta em mais surtos de dor para o paciente (WALKER et al., 1999).

O eixo HPA é o gerenciador do estresse controlando o nível de cortisol no organismo que aumenta em quantidades crescentes durante e após exposição a alguns estressores. Os níveis elevados de corticóides deprimem uma resposta inflamatória, afetando essencialmente a função dos linfócitos T. Temporariamente esta inibição imunológica parece ser benéfica, tendo em vista diminuir a intensidade das reações inflamatórias, no entanto, se o estímulo estressor for muito intenso ou

persistente a inibição persistirá, acarretando uma maior suscetibilidade a infecções e desenvolvimento de patologias desencadeadas pela redução da competência imunológica (SOARES & ALVES, 2006; SILVA et al., 2008). A imunossupressão causada pelas altas concentrações de cortisol se dá através da interrupção da síntese protéica, incluindo as imunoglobulinas e à atrofia do tecido linfóide do timo, baço e nódulos linfóides, bem como ao aumento da apoptose nos linfócitos (SOARES & ALVES, 2006). No contexto laboratorial, quando se avalia a resposta imunológica em situações de estresse, é observado inicialmente o aumento da quantidade e na função de um grande número de células do SI, que poderia ser suficiente para perturbar a regulação imune e iniciar o processo patológico da AR (MAIA, 2002). Assim, podemos concluir que acontecimentos que produzam uma ativação específica (estresse agudo) induzem uma elevação da função imunológica. Já o estresse crônico, induziria uma diminuição da competência imunológica uma vez que receptores de glicocorticóides no cérebro estariam ocupados o que causaria inibição do *feedback* negativo e um aumento persistente da concentração de cortisol (REMOR & ULLA, 2002; LEONARD & MIYNT, 2009).

As pessoas tendem a procurar nos macro traumas as razões para o desencadeamento do estresse. Mas uma investigação mais profunda costuma revelar que estes não têm tanta relevância nesse processo quanto os micro traumas ou “agressões silenciosas”. Os micro traumas são fatos corriqueiros, repetitivos, padrões que se dão na vida das pessoas no seu dia-a-dia e que ao se repetirem geram respostas inadequadas do organismo, levando-o a um funcionamento indevido e desregulando a produção de algumas substâncias como a adrenalina e o cortisol. O desequilíbrio compromete outros órgãos e interfere na produção de outras substâncias (BOTTURA, 2007).

No líquido sinovial são encontradas citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias que em condições fisiológicas normais estão em equilíbrio. Na AR, esse equilíbrio é interrompido, sendo que o aumento de citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-6 induzem a destruição da cartilagem e dos ossos. Mesmo a curto prazo o estresse psicológico induz aumento significativo na produção de monócitos e TNF- α em pacientes com artrite-reumatóide no qual a produção de IL-1 e IL-6 em razão do aumento de TNF- α induz a infiltração de leucócitos, collagenase e produção de prostaglandina E causando inflamação no tecido sinovial, de modo que o bloqueio da ação do TNF- α via antagonistas é atualmente uma das principais estratégias

farmacológicas no tratamento da artrite-reumatóide (IRWIN et al., 2008).

A administração de IL-6 em humanos estimula com maior intensidade o eixo HPA comparado a doses exógenas de CRH. Estudos em pacientes com AR sugerem que esses indivíduos possuem um eixo relativamente hipofuncional no qual foi demonstrada uma perda do ritmo circadiano de cortisol plasmático. Essa mudança pode ser correlacionada com os marcadores de atividade da doença (E-Selectina, IL-6). Portanto indivíduos com AR apresentam uma deficiência na produção de cortisol mesmo em resposta ao estresse, bem como uma hipersecreção de ACTH compensatória (MASTORAKOS et al., 1993). Com isso há um aumento da expressão ou suscetibilidade da resposta tipo TH1 na AR que está relacionada com a auto reatividade celular e situações clínicas associadas (CHOY & PANAYI, 2001).

ZAUTRA et al. (2007) descreve que estressores aumentam a vulnerabilidade a dor na artrite-reumatóide, no qual pacientes com múltiplos episódios de depressão tiveram mais dor em sua doença do que aqueles com apenas um episódio ou nenhum histórico de depressão.

Existe uma sensibilidade pessoal e particular em cada um, constituindo um conjunto de mecanismos que o organismo lança mão em reação aos agentes tidos como estressores, caracterizando a forma como cada pessoa avalia e lida com estas situações. Essa sensibilidade pessoal à realidade explica por que avaliamos e reagimos às situações tidas como desafiadoras de maneiras particulares e muito pessoais, permitindo assim que elas exerçam maior ou menor repercussão sobre o organismo (SILVA et al., 2008). A desregulação da resposta imunológica vai depender do tipo e da intensidade de estresse que o indivíduo irá enfrentar, assim como características de personalidade e qualidade das relações sociais (WALKER et al., 1999; REMOR & ULLA, 2002).

Foi demonstrado que o estresse tem importantes efeitos negativos sobre o reparo de feridas. Estudos têm mostrado que um maior medo ou sofrimento antes da cirurgia está associado a mais complicações pós-operatórias, maior tempo de hospitalização e maiores taxas de re-internação (SILVA et al., 2008). Citocinas e quimiocinas tais como IL-1 α , IL-1 β , fator de crescimento transformador- β (TGF- β), fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), TNF- α e CXC-quimiocinas ligante 8 (CXCL8) também conhecido como interleucina 8 (IL-8), são importantes nos estágios iniciais da cicatrização, pois ajudam na proteção contra agentes infecciosos e no preparo da reparação do tecido lesado, melhorando o recrutamento e ativação de

fagócitos, fibroblastos e regulando sua capacidade e das células epiteliais de remodelar o tecido danificado. O estresse interfere na produção de citocinas pró-inflamatórias que são importantes para a cicatrização, causando atrasos substanciais no reparo de feridas. GLASER (2005) demonstraram que o aumento de glicocorticóides induzido por estresse pode transitoriamente suprimir a produção de IL-1 β , TNF- α e fatores de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) explicando como o estresse pode afetar a cicatrização de feridas.

Como se vê, o estresse acaba por envolver todo o organismo no esforço de adaptação, os efeitos crônicos do estresse sobre o indivíduo, ao longo do tempo compõem o substrato fisiopatológico das doenças psicossomáticas. Cada órgão ou sistema são envolvidos e punidos pelas alterações fisiológicas continuadas do estresse, de início apenas com alterações funcionais e depois, com lesões também anatômicas (SILVA et al., 2008).

3. Considerações finais

Uma resposta imune adequada é essencial para a saúde. Alterações imunológicas influenciam na etiologia, progressão e / ou gravidade de doenças como cânceres, doenças auto-imunes e infecciosas (KIECOLT-GLASER et al., 2002).

As condições ambientais de natureza psicossocial ou física podem influenciar a resposta imunológica do organismo através da geração de estímulos neuroquímicos, que promovem a síntese e secreção de hormônios e células do SI. Conclui-se que estes mensageiros químicos agem como moléculas imunomoduladores e também como comunicantes entre o cérebro e o sistema endócrino. O eixo HPA é o principal responsável por essa interação e exerce um papel fundamental em resposta aos estímulos externos e internos. A regulação neuroendócrina da função imune é essencial para a sobrevivência durante o estresse ou infecção e para modular as respostas imunológicas em doenças inflamatórias.

A comunicação bidirecional entre o sistema neuroendócrino e o sistema imunitário e a influência entre estes sistemas interagem sob condições fisiológicas e em resposta a estímulos inflamatórios. O eixo HPA desempenha um papel importante na regulação e controle de respostas imunes e a disfunção do eixo tem sido implicada na patogênese da AR.

Os defeitos detectados em tantas patologias são agora explicados por um melhor conhecimento das ações dos glicocorticóides que podem afetar um grande número de mediadores inflamatórios. É possível que todas as patologias tenham um componente inflamatório/imune que interage com os mecanismos endócrinos e neurais. As células do SI estão presentes em todos os tecidos onde estão expostos hormônios e neurotransmissores. A ativação e o recrutamento de tais células são influenciados por citocinas e mediadores inflamatórios.

Os efeitos dos estressores psicossociais podem variar de acordo com suas dimensões, tais como eventos de maior ou menor intensidade, aguda ou crônica, eventos únicos ou múltiplos, início súbito ou gradual. A ocorrência de estresse menor demonstrou estar relacionada à atividade da doença, sensibilidade e dor articular na AR e respectivas alterações no funcionamento neuroendócrino e imune. Os estressores crônicos são eventos recorrentes, fontes de tensão contínua e parecem estar relacionados a um aumento significativo no risco e exacerbações na AR.

Diferenças de personalidade influenciam na apreciação dos estímulos

psicossociais e permite que o estresse exerça maior ou menor repercussão sobre o organismo. De maneira oposta o SI influencia a função do SNC alterando o comportamento e o humor por meio de citocinas. O cérebro reconhece estes estímulos como sinais moleculares de doença, surgindo um conjunto de sintomas semelhantes em diferentes doenças denominado *sickness behavior*.

Todas as condições apresentadas questionam a divisão que se faz entre doenças físicas e psíquicas e abrem perspectivas na elucidação desses processos. Mas ainda existem muitas dúvidas quanto à origem, limites e o funcionamento dos efeitos psicossomáticos sobre organismo. Especificar o tipo e a duração do estresse tal como a relação a outros fatores psicológicos como depressão, repressão, isolamento e diferenças individuais de avaliação do estresse poderia contribuir para explicar seus efeitos e estabelecer um importante fator de prognóstico para início e / ou progressão da AR. A possibilidade de um estudo mais profundo da psiconeuroimunologia permitirá compreender melhor os mecanismos em diversas situações clínicas, melhor condução de novos rumos terapêuticos no tratamento e prevenção de doenças, em que o início e curso são influenciados pelo SI (WEBSTER et al., 2002). Diferentes intervenções psicológicas complementares a farmacoterapia da AR, em razão de reduzir os efeitos da ansiedade e do estresse sobre o SI, estão sendo utilizadas com possibilidades de melhoria dos resultados no controle da doença e da qualidade de vida do paciente. Porém a eficácia na melhoria das funções imune e alterações neuroendócrinas são variáveis (MONTORO et al., 2009).

Para o cérebro não há diferença entre o que se vê no ambiente e o que se lembra, pois acessa a mesma rede neural. Então não há dúvidas de que os pensamentos formam uma realidade material para o cérebro. Atitudes positivas são características que melhoram a defesa imunológica e podem ter relevância em determinadas doenças. Portanto o autoconhecimento pode ser a chave para uma boa saúde, em que o equilíbrio físico e mental tornaria o corpo mais eficiente contra as agressões ambientais e quem sabe por meio de fatores psicológicos curarem doenças.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, G.J.; PALERMO-NETO, J. Neuroimunomodulação: sobre o diálogo entre os sistemas nervoso e imune. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, v. 29, n. 4, p. 363-369, 2007.
- AMORIM, M.H.C; VIVIAN, R. *A enfermagem e a psiconeuroimunologia no câncer de mama*. 142 f. Dissertação (Doutorado em Enfermagem) Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro 1999.
- BAERWALD, C.G.O.; BURMESTER, G.R.; KRAUSE, A. Interactions of autonomic nervous, neuroendocrine, and immune systems in rheumatoid arthritis. *Neuroendocrin. Mech. Rheum. Dis.*, v. 26, n. 4, p. 841-857, 2000.
- BESEDOVSKY, H.O.; DEL REY, A. Physiology of psychoneuroimmunology: A personal view. *Brain, Behav. Immun.*, v. 21, n. 1, p. 34-44, 2007.
- BOTTURA, W. Psiconeuroimunologia. *Rev. Med.*, v. 86, n. 1, p. 1-5, 2007.
- CAPURON, L. ; RAVAUD, A. ; GUALDE, N. ; BOSMANS, E. ; DANTZER, R. ; MAES, M. ; NEVEU, P.J. Association between immune activation and early depressive symptoms in cancer patients treated with interleukin-2-based therapy. *Psychoneuroendocrinol*, v. 26, n. 8, p. 797-808, 2001.
- CHOY, E.H.S.; PANAYI, G.S. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, v. 344, p. 907-916, 2001.
- DEAK, A.M.; STERNBERG, E. Psiconeuroimunologia: A relação entre o sistema nervoso central e o sistema imunológico. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, v. 26, n. 3, p. 143-144, 2004.
- ESKANDARI, F.; WEBSTER, J.; STERNBERG, E.M. Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases. *Arthritis Res. Ther.*, v. 5, n. 6, p. 251-265.
- ELENKOV, I.J.; CHROUSOS, G.P. Stress hormones, TH1/TH2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Elsevier Inc.*, v. 10, n. 9, p. 364, 1999.
- EMANUELE, N.; EMANUELE, M.A. The endocrine system: alcohol alters critical hormonal balance. *Alcohol Health Res. World*, v. 21, n. 1, p. 53-64, 1997.
- FANTINI, M.C.; RIZZO, A.; FINA, D.; CARUSO, R.; BECKER, C.; NEURATH, M.F.; MACDONALD, T.T.; PALLONE, F.; MONTELEONE, G. IL-21 regulates experimental colitis by modulating the balance between Treg and Th17 cells. *Eur. J. Immunol.*, v. 37, p. 3155-3163, 2007.

- FREEMAN, J.V.; DEWEY, F.E.; HADLEY, D.M.; MYERS, J.; FROELICHER, V.F. Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise. *Progr. Cardiovasc. Dis.*, v. 48, n. 5, p. 342-362, 2006.
- GLASER, R. Stress-associated immune dysregulation and its importance for human health: a personal history of psychoneuroimmunology. *Elsevier Inc*, v. 19, n. 1, p. 3-11, 2005.
- HILLER-STURMHÖFEL, S.; BARTKE, A. The endocrine system: an overview. *Alcohol Health Res. World*, v. 22, n. 3, p. 153-164, 1998.
- IRWIN, M.R.; DAVIS, M.; ZAUTRA, A. Behavioral comorbidities in rheumatoid arthritis: a psychoneuroimmunological perspective. *Psychiatr. Times*, v. 25, n. 9, p. 1-9, 2008.
- JURUENA, M.F.; CLEARE, A.J. PARIANTE, C.M. O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, a função dos receptores de glicocorticóides e sua importância na depressão. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, v. 26, n. 3, p. 189-201, 2004.
- KASYAPA, C.S.; STENTZ, C.L.; DAVEY, M.P.; CARR, D.W. Regulation of IL-15-stimulated TNF- α production by rolipram. *J. Immunol.*, v.163, p. 2836-2843, 1999.
- KELLEY, K.W.; BLUTH, R.M.; DANTZER, R.; ZHOU, J.H.; SHEN, W.H.; JOHNSON, R.W.; BROUSSARDA, S.R. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain, Behav. Immun.*, v. 17, n. 1, p. 112-118, 2003.
- KIECOLT-GLASER, J.K.; ROBLES, T.F.; HEFFNER, K.L.; LOVING, T.J.; GLASER, R. Psycho-oncology and cancer: psychoneuroimmunology and cancer. *Europ. Soc. Med. Oncol.*, v. 1, n.1, p. 165-169, 2002.
- LIEW, F.Y.; MCINNES, I.B. Role of interleukin 15 and interleukin 18 in inflammatory response. *Ann. Rheum. Dis.*, v. 61, n. 1, p. 100-102, 2002.
- LIEW, F.Y.; WEI, X.Q.; MCINNES, I.B. Role of interleukin 18 in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, v. 62, n. 1, p. 48-50, 2003.
- LIU, M.F.; KOHSAKA, H.; SAKURAI, H., AZUMA, M.; OKUMURA K.; SAITO I.; MIYASAKA, N. The presence of costimulatory molecules CD86 and CD28 in rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis Rheum.*, v. 39, n. 1, p. 110-114, 1996.
- LOPES VAZ, A. *Artrite reumatóide*, São Paulo: Lidel, 2000. 232 p.
- LEONARD, B.E.; MYINT, A. The psychoneuroimmunology of depression. *Hum. Psychopharmacol. Clin.*, v. 24, n. 1, p. 165-175, 2009.
- LYRA, C.S. A aromaterapia científica na visão psiconeuroendocrinoimunológica. 175 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade de São Paulo. São Paulo,

- 2009.
- MAIA, A.C. Emoções e sistema imunológico: Um olhar sobre a Psiconeuroimunologia. *Psicol. Teor. Inves. Prát.*, v. 2, n. 1, p. 207-225, 2002.
- MASTORAKOS, G.; CHROUSOS, G.P.; WEBER, J.S. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *J. Clin. Endocrin. Metabol.*, v. 77, n. 1, p. 1690-1694, 1993.
- MCINNES, I.B.; SCHETT, G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat. Immunol.*, v. 7 n. 1, p. 429-442, 2007.
- MOJCIK, C.J.; SHEVACH, M. Adhesion molecules: A rheumatologic perspective. *Arthritis Rheum.*, v. 40, n. 6, p. 991-1004, 1997.
- MONTORO, J.; MULLOL, J.; JÁUREGUI, I.; DÁVILA, I.; FERRER, M.; BARTRA, J.; CUVILLO, A.; SASTRE, J.; VALERO, A. Stress and allergy. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, v. 19, n. 1, p. 40-47, 2009.
- MOSMANN, T.R.; COFFMAN R.L. TH1 and TH2 cells: Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu. Rev. Immunol.*, v. 7, p. 145-73, 1989.
- MULLER-LADNER, U.; KRIEGSMANN, J.; TSCHOPP, J.; GAY, R.E.; GAY, S. Demonstration of granzyme A and perforin messenger RNA in the synovium of patients with RA. *Arthritis. Rheum.*, v. 38, n. 4, p. 477-484, 1995.
- PANAYI, G.S. T cell-dependent pathways in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, v. 9, n. 3, p. 236-240, 1997.
- PARADOWSKA, A.; MAŚLIŃSKI, W.; GRZYBOWSKA-KOWALCZYK, A.; LACKI, J. The function of interleukin 17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, v. 55, n. 1, p. 329-334, 2007.
- PITZALIS, C.; KINGSLEY, G.; PANAYI, G. Adhesion molecules in RA: role in the pathogenesis and prospects for therapy. *Ann. Rheumat. Dis.*, v. 53, n. 5, p. 287-288, 1994.
- QUAKININ, S. Mediadores de integração entre o sistema nervoso central e o sistema imunitário - A SIDA numa abordagem psiconeuroimunológica. *Rev. Port. Psicossom.*, v. 1, n. 2, p. 91-111, 1999.
- REMOR, E. A.; ULLA, S. Psiconeuroimunologia e infecção por HIV: realidade ou ficção? *Psicol. Refl. Crít.*, v. 15, n. 1, p. 113-119, 2002.
- SHODA, H.; FUJIO, K.; YAMAMOTO, K. Rheumatoid arthritis and interleukin-32. *Cell. Mol. Life Sci.*, v. 64, n. 1, p. 2671-2679, 2007.

- SILVA, A.L. Interferentes endócrinos no meio ambiente: um estudo de caso em amostras de água in natura e efluente de estação de tratamento de esgotos da Região Metropolitana de São Paulo. 2009. 198 f. Dissertação (Doutorado em Doutorado em Saúde Ambiental) – Universidade de São Paulo. São Paulo, 2009.
- SILVA, C.L.; BARBOSA, S.C.S.; DOBRACHINSKI, L.; FEITOSA, A.C.S. Emoções, estresse, depressão: Interferência na saúde baseado no sistema imunológico e sistema nervoso central. *Rev. Dig. Pes.*, v. 3, n. 1, p. 5-25, 2008.
- SMOLEN, J.S.; STEINER, G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis, *Nat. Rev.*, v. 2, n. 1, p. 473-488, 2003.
- SOARES, A.J.A.; ALVES, M.G.P. Cortisol como variável em psicologia da saúde. *Psicol. Saúde Doenças*, v. 7, n. 2, p. 165-177, 2006.
- TAYAR, J.H.; SUAREZ-ALMAZOR, M.E. New understanding and approaches to treatment in rheumatoid arthritis. *Brit. Med. Bull.*, v. 94, n. 1, p. 201-214, 2010.
- THOMPSON, S.R.; HUMPHRIES, S.E., Interleukin-18 genetics and inflammatory disease susceptibility. *Genes Immun. Nat.*, v. 8, n. 1, p. 91-99, 2007.
- VAN DINTHER-JANSSEN, A.C; KRAAL, G; VAN SOESBERGEN, R.M; SCHEPER, R.J; MEIJER, C.J. Immunohistological and functional analysis of adhesion molecule expression in the rheumatoid synovial lining layer: Implications for synovial lining cell destruction. *J. Rheumat*, v. 21, n. 11, p. 1998-2004, 1994.
- VISMARI, L.; ALVES, G.J.; PALERMO-NETO, J. Depressão, antidepressivos e sistema imune: um novo olhar sobre um velho problema. *Rev. Psiq. Clín.*, v. 35, n. 5, p. 196-204, 2008.
- WALKER, J.G.; LITTLEJOHN, G.O.; MCMURRAY, N.E.; CUTOLO, M. Stress system response and rheumatoid arthritis: A multilevel approach. *Rheumatol.*, v. 38, n. 1, p. 1050-1057, 1999.
- WEBSTER, J.I.; TONELLI, L.; STERNBERGX, E.M. Neuroendocrine regulation of immunity. *Annu. Rev. Immunol.*, v. 20, p. 125-63, 2002.
- YUAN, F.L.; HU, W.; LU, W.G.; LI, X.; LI, J.P.; XU, R.S.; LI, C.W.; CHEN, F.H.; JIN, C. Targeting interleukin-21 in rheumatoid arthritis. *Mol. Biol. Rep.*, v.1, s.pág, 2010.
- ZAUTRA, A.J.; PARRISH, B.P.; VAN PUymbROECK, C.M.; TENNEN, H.; DAVIS, M. C.; REICH, J. W.; IRWIN, M. Depression history, stress, and pain in rheumatoid arthritis patients. *J. Behav. Med.*, v. 3, n. 1, p. 187-197, 2007.