



**«PSICO-NEURO-ENDOCRINO-IMUNO-
-REUMATOLOGIA»: EXPLORANDO OS
MECANISMOS BIOLÓGICOS DAS
MANIFESTAÇÕES PSICO-SOMÁTICAS**

José António Pereira da Silva

Serviço de Medicina III e Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra

RESUMO

As doenças reumáticas são frequentemente acompanhadas de manifestações do foro emocional e afectivo que podem alterar de forma dramática a apresentação clínica e, por essa via, o diagnóstico e orientação terapêutica. Noutros casos, as manifestações músculo-esqueléticas podem ser vistas como resultado de somatização de conflitos emocionais. A dicotomia físico/psíquico é fortemente artificial. A abordagem das doenças reumáticas numa perspectiva bio-psico-social, bastante mais consentânea com a realidade, é a que garante melhores resultados numa perspectiva global do doente, isto é, da sua qualidade de vida. A investigação biomédica recente na fronteira entre a mente e os sistemas endócrino e imunológico vieram revelar vias bioquímicas insuspeitadas que permitem começar a desenhar a profunda interacção existente entre estas esferas. É este o objectivo deste artigo.

ABSTRACT

Rheumatic diseases are frequently associated with emotional and affective manifestations which may dramatically change their clinical manifestations and, hence, their diagnosis and management. In other cases, musculo-skeletal symptoms may be seen as the result of somatisation of affective conflicts. The dichotomy between physical and psychical is strongly artificial. The approach to rheumatic diseases following a bio-psycho-social model, much closer to reality, offers the best results in a global perspective of the patient, that is focused on quality of life. Recent bio-medical research in the frontier between the mind and endocrine and immune systems has revealed unsuspected biochemical pathways, that are starting to unravell the complex interaction between these spheres. This is the objective of this paper.

« PSICO-NEURO-ENDOCRINO-IMUNO-REUMATOLOGIA » :
EXPLORANDO OS MECANISMOS BIOLÓGICOS DAS
MANIFESTAÇÕES PSICO-SOMÁTICAS.

José António Pereira da Silva*

Introdução

A ninguém que pratique Medicina nas áreas da Reumatologia ou da Psiquiatria será entranha a noção de que existe, entre as duas Especialidades, uma fronteira riquíssima, tão estimulante quanto enigmática, cujos terrenos, acidentados e indefinidos, oferecem enormes dificuldades ao mais intrépido explorador.

De facto, as doenças reumáticas são acompanhadas de uma dimensão psicológica da máxima importância, não só por ser determinante do grau de sofrimento e do prognóstico do paciente mas também porque a sua abordagem é, muitas vezes, essencial ao sucesso diagnóstico e terapêutico. As implicações psico-sociais destas doenças são reforçadas pelo seu carácter crónico e doloroso, associado a deformação corporal, incapacidade física e diminuição do papel familiar e social do doente.

A reflexão sobre esta matéria leva-me a recordar o meu primeiro contacto com a cadeira de Psicologia Médica, no 3º ano da Faculdade. Dávamos nas aulas práticas, muitíssimo interessantes, os primeiros passos no entendimento da natureza psicológica do homem e das suas relações com a sua estrutura biológica, orgânica. Numa dessas aulas, o Professor defendia que tudo o que se passava no homem sob ponto de vista emocional, psicológico, intuitivo, estaria relacionado com as suas moléculas, com as transformações bioquímicas que ocorriam, necessariamente à mesma velocidade, no sistema nervoso central. Um aluno resistia empenhadamente ao conceito, defendendo que alguma parte do Homem, ínfima que fosse, estaria, seguramente, para além das suas moléculas, inexplicável mesmo com um conheci-

mento integral da bioquímica do seu sistema nervoso. Sem se aperceber, o aluno resistia à «execução sumária da alma» que o Professor ali propunha, despidoradamente, à vista de todos. Apaixonado embora pela química e a biologia, o aluno tinha uma paixão maior pelo Homem, pela sua dimensão psico-social, pela sua intuição, sentimentos e emoções que não poderiam, sem grave prejuízo da sua própria visão da Vida, ser limitadas a um mero jogo bioquímico. O que ficaria então, como razão para sua opção por Medicina, ao invés de Veterinária?

Esse aluno era o autor deste texto. Sirvo-me desta memória reconhecendo que dou cada vez mais razão ao meu Professor de então, ainda que uma parte de mim insista, conscientemente ludibriada, em ver no Homem, a que dedica a sua vida profissional, uma *aura imaterial* que condensa o mais nobre da sua natureza.

Psico-patologia em doentes reumáticos

A alta prevalência de psicopatologia entre os doentes reumáticos é seguramente reconhecida por todos os Médicos que deles cuidam e está demonstrada cientificamente. Hawley e Wolfe¹ encontraram critérios de «*possible depression*» em 33% dos portadores de artrose da anca, 36,8% dos doentes de artrite reumatóide e 48,6% dos doentes fibromiálgicos. Os números para «*probable depression*» eram respectivamente, de 16,8; 20,4 e 29,3%.

Estes números sublinham a importância de uma correcta avaliação psiquiátrica nos doentes reumáticos, mas indiciam também diferenças importantes entre os diferentes tipos de patologia. A artrite reumatóide é, de longe, a mais destrutiva e incapacitante destas doenças, podendo ser horrenda quando realmente agressiva, deter-

*Especialista em Medicina Interna e em Reumatologia
Professor Auxiliar de Reumatologia da Universidade de Coimbra

minando dores quase permanentes, deformando o doente, prejudicando drasticamente a sua qualidade de vida, a sua capacidade de ganho, o seu relacionamento social, a sua auto-imagem. O atingimento estrutural é muito menos marcado na artrose e está completamente ausente na fibromialgia. É, assim, difícil perceber que o sofrimento físico possa, por si só, justificar a ocorrência de depressão nestes doentes e, sobretudo, explicar as diferenças de prevalência observadas.

Em qualquer estado patológico importa distinguir a doença, física, objectivável («*Disease*», na terminologia anglo-saxónica) das implicações globais que ela tem sobre o doente e que poderíamos designar por «sofrimento» («*Illness*»). A relação de grandeza entre as duas dimensões é profundamente variável consoante a situação clínica e mesmo consoante o doente. Numa apreciação pessoal, diria que a artrite reumatóide tem uma enorme carga de «*disease*» para uma carga relativamente pequena de «*illness*», apenas ligeiramente superior à da artrose onde a carga de «*disease*» é muitíssimo menor. Pelo contrário a carga de sofrimento do doente fibromiálgico é absolutamente desproporcionada relativamente à doença objectivável, praticamente inexistente (Fig. 1).

E contudo, todos sofrem! E o sofrimento, qualquer que seja a sua natureza, é igualmente digno da atenção e dos cuidados do Médico.

Ainda que a literatura levante dúvidas quanto à existência de traços de personalidade ligados a diferentes doenças reumáticas, a maior parte dos reumatologistas não terá dúvidas em assumir que o doente médio com fibromialgia tem um carác-

ter muito diverso do portador de artrite reumatóide e que o doente típico de espondilite anquilosante se distingue de ambos.

As dimensões psicológicas afectam a Reumatologia ainda de outras maneiras. Andamos há anos, em Reumatologia, a procurar os principais indicadores de actividade e os principais factores de prognóstico nas doenças reumáticas inflamatórias. Estudamos em profundidade «minudências moleculares» como as Interleucinas e os factores de crescimento, as moléculas de adesão, a importância dos polimorfismos dos seus genes e receptores, desenvolvemos drogas altamente sofisticadas como os anti-TNF. Há, contudo, numerosos trabalhos que demonstram que o perfil psicológico do doente tem maior impacto nos seus prognósticos estrutural e funcional a prazo do que os indicadores da gravidade de inflamação articular^{2,3}. Na prática corrente é indiscutível que a presença de depressão determina, por si só, parte importante do grau de incapacidade física dos doentes reumáticos. Por outro lado, a depressão pode alterar sobremaneira a forma como o doente expressa os seus sintomas, podendo conduzir o Médico menos atento a investigação ou intervenção terapêutica desnecessariamente agressivas.

É compreensível que estes aspectos recebam menor atenção do Reumatologista do que os indicadores de inflamação, pelo simples facto de que não os domina e os não consegue reduzir a números. Ignorá-los, contudo, será um erro grosseiro.

O sofrimento reumático como causa de psicopatologia

Que mecanismos justificarão a elevada prevalência de psicopatologia nos doentes reumáticos? Como poderemos interpretá-los?

A literatura oferece-nos alguns modelos de raciocínio que parecem absolutamente lógicos, quase intuitivos. Fazem apelo a conceitos como os de «*perception of control*», «*learned helplessness*», que poderíamos, talvez, traduzir por «desamparo»⁴. O doente reumático crónico sente que o controlo da sua vida, do seu futuro, que naturalmente gostaria de determinar em exclusividade, foi desviado de si próprio para as mãos de outros bastante mais poderosos, como a doença, o médico e outros profissionais de saúde. Isto conduz a uma situação de dependência e

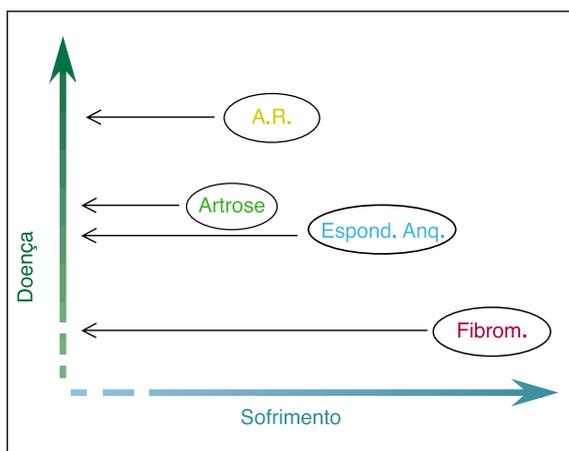


Figura 1. Relação variável entre doença e sofrimento em diferentes condições reumáticas.

desamparo que poderá condicionar uma tendência depressiva. Esta tendência é exacerbada pela perda de esperança, no sentido de que a sua doença é crónica, dolorosa e incapacitante, inacessível ao seu próprio controlo.

Este percurso será fortemente afectado pela estrutura de personalidade do doente e pelo meio que o rodeia, factores que condicionam, em boa medida, as estratégias a que faz recurso para lidar com as suas dificuldades e sofrimento (Estratégia de «*coping*»). Sabemos hoje que estas estratégias estão fortemente relacionadas com o desenvolvimento e o prognóstico funcional a longo prazo das doenças reumáticas. Doentes que tendem a ter estratégias de «*coping*» passivas, isto é, a deixar que outros cuidem de si, a evitar as actividades que causam dor, têm, em regra, pior prognóstico em termos de incapacidade física do que aqueles que têm uma atitude activa perante a sua doença, que procuram combatê-la pelos seus próprios meios, que tentam viver o mais e o melhor possível apesar dela.

O apoio social e familiar ao alcance do doente é também decisivo. De acordo com a investigação efectuada interessa muito mais o tipo e qualidade de suporte do que a sua quantidade. Um apoio construtivo, estimulante da autonomia do paciente, alguém que ajude se necessário, ao invés de substituir o doente, terá um impacto positivo, enquanto que o apoio excessivo, emocional, controlador, pode estimular o doente a assumir a sua incapacidade e dependência ao invés de a combater. Tendo trabalhado como Reumatologista em Inglaterra e em Portugal, o autor encontra reflexos claros destas dimensões nos dois países. Em Inglaterra o apoio dado aos doentes reumáticos, pela família e pelo sistema de saúde, é essencialmente técnico, procurando encontrar, com o doente, meios de ultrapassar as dificuldades e recuperar a autonomia. Em Portugal, a nossa tendência é para o «apoio moral», emotivo. É difícil encontrar, entre nós, um centro de fisioterapia que nos receba mas temos, geralmente, fácil acesso a um ombro onde chorar e aí encontraremos ainda mais conforto se ombro chorar connosco. Não tenho, no meu espírito, dúvidas de que uma estratégia intermédia conseguiria melhor equilíbrio entre conforto e eficácia.

Recolho, da minha experiência, alguns outros motivos de reflexão sobre esta interface reumatológico/psicológico que me parecem relevantes no nosso contexto social. Ao primeiro chamaria a

«*inflação de palavras*». Trata-se de um aspecto provavelmente relacionado com conceitos bastante versados na literatura como a «catastrofização» e emotividade, mas que me parece ganhar uma vida própria, com um impacto autónomo no grau de sofrimento do doente. A inflação das palavras traduz-se na expressão dos sintomas e do sofrimento com palavras tão dramáticas e fortes quanto possível. É particularmente visível no doente fibromiálgico, cujas dores, ainda que sem substrato objectivo, raramente merecerão do doente descrição menos grave do que «terrível», «horrível», «de matar». É fácil pensar que esta dramatização é reflexo exclusivo da personalidade do fibromiálgico. Julgo, contudo, que esta tendência tem uma base fortemente cultural. Em Portugal, parece-me crescente uma tendência, bem notória nos meios de comunicação, a esgotar as palavras rapidamente, a consumi-las com uma voracidade extrema, esgotando a nossa capacidade de dar mais ênfase aos acontecimentos de vida: facilmente a chuva é, para nós, «horrível» ou o trânsito «de dar em doido». Não admira que os doentes, levados pela emoção, bastante característica de uma maneira latina de estar na vida, esgotem também a sua capacidade de se expressar, de utilizar palavras mais duras, mais dramáticas ainda. Isto tem implicações que me parecem da maior importância nos mais variados domínios da doença: o doente será incapaz de transmitir uma real agudização das suas queixas; a família vê-se forçada a mergulhar no drama descritivo perdendo objectividade. Penso, contudo, que a implicação mais importante desta dramatização radica na própria estruturação que o doente faz da sua experiência, tornando-se incapaz de medir melhorias e agravamentos, de relativizar a doença e as suas implicações, retro-alimentando o sofrimento com a própria descrição que dele faz, enquistando-se num autêntico filme de terror em que não tem cabimento qualquer indício de graça. A diferença de linguagem entre os doentes portugueses e ingleses com que tive oportunidade de contactar é absolutamente manifesta, mesmo entre os fibromiálgicos, talvez porque em Inglaterra raramente se encontrará alguém com paciência para «curtir a desgraça».

Na literatura, a personalidade do fibromiálgico e mesmo a sua dor têm sido associados a «acontecimentos de vida», isto é, a episódios traumatizantes acontecidos na juventude que modulariam a sua estrutura emocional e tendência à soma-

tização. A história de violência doméstica, abuso e abandono é bastante mais prevalente nos doentes com fibromialgia do que na população geral.

Contudo, penso que esta tendência à catastrofização e ao dramatismo, que influencia sobremaneira a leitura e descrição que o doente faz da sua vivência actual, não pode deixar de afectar profundamente a leitura que faz do seu passado. Quando hoje descrevo, com toda a minha emotividade, uma bofetada que levei do meu pai em pequeno, como avaliar a real importância deste evento? O que para mim foi uma catástrofe, é recordado, pelo meu irmão, como um acontecimento positivo, educador. É certo que o impacto psicológico da bofetada poderia ter sido muito diferente para nós os dois – contudo, estou a recordá-la hoje, com a minha emotividade de hoje, temperada por toda a minha história intercorrente, pela imagem de mim mesmo e da minha vida que fui construindo ao longo dos anos. Como será possível nestas circunstâncias avaliar a real importância daquele episódio, como «acontecimento de vida» potencialmente determinante dos acontecimentos e vivência futuros. Dificilmente um catastrofizador será uma boa testemunha em causa própria.

Tenho por isso uma noção pessoal de que há uma diferença muito significativa entre a verdade narrativa apresentada pelo doente e a verdade factual. Questiono, por este motivo, que a metodologia até agora empregue para avaliar a importância dos acontecimentos de vida no desenvolvimento de psicopatologia posterior, bem como na génese da fibromialgia, seja adequada. Questiono, assim, os seus resultados. Reconheço, obviamente, que estes acontecimentos têm lugar na dimensão estrita do indivíduo, que podem ser valorados na sua perspectiva individual. Não seria aceitável dizermos, por exemplo que, para todos os indivíduos «morte de marido» vale 100, «morte de filho» 50, desemprego 30, etc. Parece-me, contudo, indiscutível que a verdade individual é dificilmente prescrutável pelo simples facto de que narrador e sujeito se confundem: ao tentar estruturar as razões de ser do seu sofrimento, o doente cria para si próprio uma verdade narrativa, justificativa de si mesmo, que pode estar muito longe da verdade factual, sobretudo, precisamente, nas dimensões psicológicas do evento, as que não são passíveis de avaliação independente.

Um outro aspecto que julgo muito relevante, especialmente em meios culturais menos evoluí-

dos, poderia designar-se como a «*dimensão do Mundo*» do doente, entendendo por isso a diversidade e abrangência dos seus conhecimentos e dos seus interesses culturais e sociais. Com muita frequência, na nossa população, o Mundo limita-se à estrita dimensão física do que é possível ver e visitar. Um mundo como este fica extremamente reduzido pela própria limitação física do doente, já que o seu físico constituía o único meio de acesso ao mundo que conhece. Num doente incapacitado por artrite reumatóide persistem intactas as capacidades intelectuais. Contudo, o uso e utilidade destas capacidades, enquanto meio de obter vivência, satisfação e felicidade, têm apenas a dimensão do mundo que o doente conhece. Num mundo desprovido de interesses intelectuais, a limitação física pode ser uma hecatombe, porque deixa o doente distante de (quase) tudo o que lhe possa interessar. Pelo contrário, no doente que os interesses intelectuais dominam, a limitação física tem um impacto muitíssimo menor, proporcional ao espaço relativo ocupado pelo «físico» no seu mundo. Para alguns doentes o mundo ficou limitado ao estrito limite da sua doença: única razão das suas reflexões e da sua interacção social, como se vivessem apenas dentro do seu quarto, metáfora para a sua doença. Julgo que este aspecto justifica que alguns doentes pareçam resistir a qualquer tentativa de cura ou resolução significativa das suas queixas e limitações: se o mundo se limita ao espaço do nosso quarto, apagar a luz significa a escuridão completa, universal.

Julgo, como muitos outros, que a somatização deve ser entendida como uma metáfora: em boa medida, muitos dos nossos doentes, nomeadamente os fibromiálgicos, vêm procurar o Médico com uma dor, para não falar directamente sobre sofrimento maior. E o sofrimento maior destes doentes resulta da sua incapacidade de lidar com a vida, de tirar prazer dela, da sua incapacidade de viver a vida motivados pela satisfação de viver e não apenas pelo sentido do dever ou da obrigação. Nestas circunstâncias os Médicos que os atendem têm que ter a noção de que o doente lhe está a mostrar apenas a ponta do iceberg, continuando submerso, à espera de exploração, o verdadeiro sofrimento, aquele que suporta e origina a dor apresentada.

Não há nenhuma dúvida no meu espírito de que os Médicos em geral e os Reumatologistas em particular, precisam de ter uma noção clara des-

tas dimensões psicossociais e da relação intrínca da que mantêm com as doenças reumáticas, desde a fisiopatologia ao diagnóstico e terapêutica. Mas penso também que em algumas áreas da Psiquiatria há uma visão dos fenómenos psicológicos como se eles ocorressem num vazio biológico, como se o homem fosse um corpo acrescentado de uma aura psicológica, imaterial, a que se dedicam os psiquiatras e psicólogos.

É tempo de acabarmos, definitivamente, com a velha dicotomia entre dimensões biomédicas e psico-sociais, passando a entender o nosso doente como um todo inextricável. Se a clínica nos dá já razões de sobra para suportar esta proposta, temos hoje conhecimento de uma variedade de mecanismos biológicos comuns aos mecanismos biomédicos de doença e às suas correlações psico-sociais. Entendendo que «*disease*» e «*illness*» têm mecanismos comuns, pelo menos em parte explicáveis biologicamente, poderá ajudar os Psiquiatras a encher o «vazio» biológico em que tendem a operar e os Clínicos a entenderem que as dimensões psico-sociais são parte integrante e indissociável das doenças que abordam.

É nos mecanismos biológicos subjacentes às relações entre a doença física e psiquiatria que se centra o resto deste texto. Para isso, nada melhor do que falarmos de ratos!

Ratos de laboratório, imunologia e comportamento

Nas minhas investigações laboratoriais sobre a influência das hormonas sexuais na artrite era claro que, sistematicamente, as fêmeas degradavam cartilagem mais rapidamente do que os machos. Esta observação tinha um tranquilizante paralelismo com a doença humana: também as mulheres têm mais artrite reumatóide, e mais grave, do que os homens. Estrogénios e androgénios pareciam responsáveis por esta diferença. Apercebi-me, contudo, de que os machos lutavam muitíssimo entre si, violentamente, para estabelecerem as hierarquias na jaula do biotério, enquanto as fêmeas pareciam conviver pacificamente. Os ratos machos deixam de lutar se forem castrados, mas degradam cartilagem mais rapidamente^{5,6}. Ocorreu-me, em face disto, que as diferenças que observava entre machos e fêmeas não seriam resultado dos estrogénios e androgénios mas sim do *stress*! Lutando, os machos entra-

riam em *stress* – daqui resultaria um aumento dos níveis de corticosteróides, capazes de frenar a reacção inflamatória e, assim, proteger a cartilagem. Admitia, portanto, e parece-me que com absoluta razoabilidade biológica, que nos ratinhos, talvez como em humanos, o comportamento, o *stress*, as relações psicossociais pudessem ter influência decisiva sobre o processo inflamatório, supostamente somático. Direi, em resumo, que o curso das investigações viria a provar que ambas as interpretações eram demasiado simplistas, mas fica a sugestão de um primeiro mecanismo biológico passível de fazer ponte entre a reumatologia e a psiquiatria.

O desenvolvimento desses trabalhos viria a centrá-los, em grande medida, sobre o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHS) e suas interacções com as hormonas sexuais. Tive, nessa altura a felicidade de entrar em contacto com os resultados de investigações levadas a cabo nos NIH dos Estados Unidos sobre uma outra estirpe de rato: o Lewis. O rato Lewis é um animal extraordinariamente susceptível a todos os tipos de doenças auto-imunes, incluindo muitos modelos de doenças reumatológicas experimentais. Pelo contrário, o rato Fischer, embora histocompatível com o primeiro, é fortemente resistente a este tipo de afecções. A investigação levada a cabo por aqueles autores para perceberem a razão destas diferenças demonstrou que o rato Lewis é susceptível porque tem uma produção deficiente de CRH (hormona libertadora de corticotropina) no hipotálamo. Assim, quando exposto a um estímulo imunológico, o animal não responde com CRH suficiente. A produção de corticosterona, que deveria controlar a resposta imune é escassa, a reacção autoimune desenvolve-se livremente e surge doença. No Fisher a produção de CRH e cortisona é poderosa, donde resulta o controlo da reacção imunológica e prevenção da doença imunológica^{7,8}. O CRH é, de facto, essencial ao controlo do sistema imunológico, de acordo com as interacções apresentadas na Figura 2. Androgénios e estrogénios influenciam a produção desta hormona de forma diferenciada.

O que é interessante é que aqueles investigadores, a partir daqui, se separaram em duas áreas de investigação completamente diferentes: uma reumatológica e outra psiquiátrica. Isto, porque notaram e valorizaram importantes diferenças de comportamento entre o Lewis e o Fisher: o Lewis é um rato dócil, isolado, não procu-

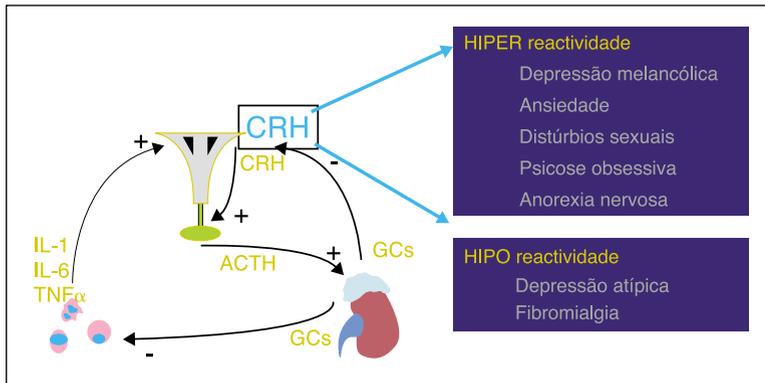


Figura 4. Reactividade do CRH e perturbações do humor.

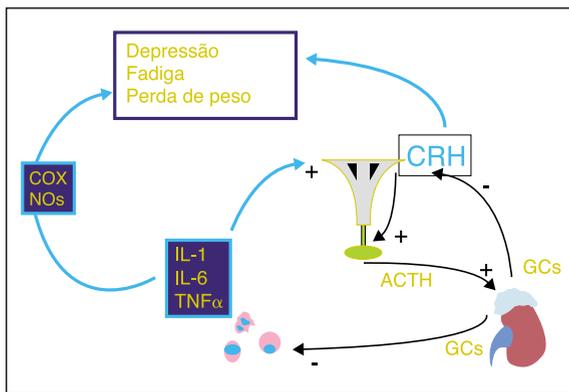


Figura 5. A resposta inflamatória como indutora de alterações do humor. Alguns mecanismos biológicos.

Sistema imune, CRH e humor

Será possível que alterações primárias no sistema imunológico, tal como uma infecção ou uma doença autoimune possam ter impacto psicológico através destes mecanismos? Tudo indica que sim!

Em animais, o *stress* imunológico está associado à anodinia, anorexia, perda de peso, diminuição da actividade locomotora, exploratória e social, tudo traços remanescentes de uma síndrome depressiva em humanos. Experiências mais dirigidas tornam esta relação mais clara: a vacinação contra a rubéola é seguida de um aumento considerável da incidência de estados depressivos, particularmente marcado em certos grupos de risco; normalmente mulheres jovens de baixo nível socio-económico. A administração de LPS, uma endotoxina que determina uma reacção sistémica dominada pela produção de Interleucina 6 e TNE, está associada claramente a

um aumento dos índices de depressão, de ansiedade e perturbações da memória. Esta relação está dependente dos níveis de citocinas que se atingem e que são responsáveis pela activação do eixo HHS. Mais notável, talvez, é o facto de que o tratamento com anti-depressivos reverte os efeitos do LPS e não só os psicológicos como também a febre, a actividade do eixo hipotálamo supra-renal e a produção de TNF a nível do baço¹⁶.

De que forma poderemos explicar tais observações? Observe a Figura 5.

Admitamos que começamos, neste caso, por um processo inflamatório primário. Daqui resulta um aumento dos níveis circulantes de citocinas produzidas por linfócitos e monócitos. Estas citocinas vão aumentar a produção de CRH a nível do hipotálamo e o resultado é o aparecimento das tais traduções psicológicas da hiperreactividade de CRH: depressão, fadiga, hiperalgesia, perda de peso^{17,18,19}. Estas citocinas podem ainda afectar esta tendência por outros mecanismos, como sejam a indução de óxido nítrico sintetase e da cicloxigenase a nível do sistema nervoso central. Está demonstrado que a administração intratecal de citocinas, por exemplo em doentes com tumores, determina este tipo de manifestações psicológicas num prazo de horas. Parece assim de admitir que o tratamento eficaz de uma doença inflamatória como, por exemplo, a artrite reumatóide, poderá resultar, indirectamente, na melhoria depressão que lhe está associada por um mecanismo biológico independente da diminuição da dor.

Estas observações poderiam conduzir a uma segunda conclusão provocatória: *a depressão é uma doença imunológica e deveria ser tratada pelos Reumatologistas.*

Humor e resposta imunológica

E no que respeita ao processo inverso, será possível que estados de depressão e de *stress* primários tenham implicações imunológicas passíveis de afectar a incidência e curso de doenças de base imunológica? Está claramente

alterações do sono, *déficit* hedónico e ainda de sensação de desamparo bem como feminização dos machos^{25, 26}.

Ora esta situação de *stress* durante a gravidez, foi claramente relacionada com uma alteração da reactividade do CRH. Os descendentes nascidos destas condições apresentam um eixo hipotálamo supra-renal hiperreactivo o que obviamente tem consequências não só psicológicas, mas também endocrinológicas e imunológicas. O mesmo pode suceder quando o *stress* não ocorre já durante a gravidez mas sim durante os primeiros dias ou meses de vida. Numa experiência extremamente interessante com ratos, autores norte-americanos verificaram que os filhos de mães mais agressivas, menos cuidadosas e carinhosas, apresentavam uma reactividade aumentada do eixo hipotálamo supra-renal por comparação com os descendentes de mães mais carinhosas e tranquilas. A primeira hipótese, era de que este traço era herdado, os filhos tinham hiperreactividade porque a mãe também a teria e esta era a razão da sua maior agressividade. A experiência consistiu então em trocar os descendentes entregando à mãe carinhosa os filhos da mãe mais agressiva e vice-versa. Para surpresa dos autores, verificou-se que o padrão de reactividade continuava semelhante ao anteriormente observado, isto é, tratava-se de um padrão aprendido, consequência dos primeiros meses de vida e de uma reacção mais ou menos *stressante* entre a mãe e os seus descendentes²⁷.

Sendo sempre difícil extrapolar de estudos experimentais para a realidade humana, não podemos deixar de notar o paralelo que estas observações têm com observações em humanos. Num estudo de 49 mulheres adultas a resposta máxima de ACTH a estímulo de *stress* estava fortemente relacionada com antecedentes pessoais de abuso infantil, número de episódios, número de traumas em adulto e gravidade de depressão²⁸.

Estes factos justificam recomendações encontradas em textos dedicados à natureza e à origem destas perturbações psiquiátricas e cito «para evitar a hiperreactividade patológica de resposta de *stress*, é essencial proteger os nossos jovens contra o traumatismo e o abuso»⁹.

Em resumo, julgo que podemos tirar algumas ilações desta viagem exploratória na fronteira entre o somático e o psíquico:

1) Os mesmos neurotransmissores medeiam processos endócrinos, psíquicos, inflamatórios e

imunes.

- 2) Características psíquicas e somáticas associadas entre si na prática clínica podem, na realidade, ser derivadas de um mesmo clima, de um mesmo tónus neuroquímico. Quer isto dizer que os indivíduos que, por qualquer motivo, sejam portadores de hiperreactividade do CRH terão, por esse motivo, simultaneamente uma tendência a uma personalidade mais depressiva, ansiosa, obsessiva, mas também uma maior propensão à incidência eventualmente de tumores e de infecções mercê da supressão de imunidade causada pelo excesso de glucocorticóides circulantes.
- 3) Eventos psíquicos e somáticos exercem influência mútua cuja mediação será também (se não exclusivamente) bioquímica.
- 4) O clima neuroquímico acima referido poderá ter uma origem ou influência genética, mas é também passível de uma modulação definitiva por eventos psicossociais e talvez mesmo por eventos imunológicos ocorridos precocemente durante a vida ou até mesmo durante a gestação.
- 5) Eventos psicossociais podem marcar a reactividade do eixo hipotálamo supra-renal perpetuando um padrão de resposta ao *stress*, tanto psíquico como orgânico, que definirá as reacções do indivíduo a desafios tanto de uma como de outra natureza.
- 6) Assim, o comportamento dito de doença, a depressão, a hiperalgesia, a dramatização e catastrofização, as estratégias de *coping*, poderão na verdade estar bastante mais determinados por reacções de natureza bioquímica radicados neste clima de neuroquímico do que anteriormente imagináramos.
- 7) As doenças somáticas, mesmo claras como neoplasias e doenças inflamatórias, são passíveis de influências psicossociais. Julgo existir em todos os médicos a intuição desta realidade fundamentada muitas vezes em casos pontuais em que eventos emocionais fortes tiveram consequências marcantes no desenlace de uma doença somática, mas temos agora algumas perspectivas quanto à natureza dos mecanismos biológicos que podem estar subjacentes a esta interacção, antes enigmática.
- 8) Resulta desta revisão um reforço notável da adequação e da mais valia do modelo bio-psicossocial, esferas que se articulam entre si como verdadeiras facetas do «poliedro humano»,

coexistentes e fortemente interactivas.
Em suma, somos UM!

Referências bibliográficas:

1. Wolfe F, Hawley DJ. The relationship between clinical activity and depression in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 20:2032-7;1993.
2. McFarlane AC, Brooks PM. An analysis of the relationship between psychological morbidity and disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 15:926-31;1988.
3. Katz PP, Yelin EH. Prevalence and correlates of depressive symptoms among persons with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 20:790-6; 1993.
4. Keefe FJ, Bonk V. Psychosocial assessment of pain in patients having rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 25:81-103;1999.
5. da Silva JA, Colville-Nash P, Spector TD, Scott DL, Willoughby DA. Inflammation-induced cartilage degradation in female rodents. Protective role of sex hormones. *Arthritis Rheum* 36:1007-13;1993.
6. Da Silva JA, Larbre JP, Seed MP, Cutolo M, Villaggio B, Scott DL, Willoughby DA. Sex differences in inflammation induced cartilage damage in rodents. The influence of sex steroids. *J Rheumatol* 21:330-7;1994.
7. Sternberg EM, Hill JM, Chrousos GP, Kamilaris T, Listwak SJ, Gold PW, Wilder RL. Inflammatory mediator-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation is defective in streptococcal cell wall arthritis-susceptible Lewis rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 86:2374-8;1989.
8. Sternberg EM, Young WS 3rd, Bernardini R, Calogero AE, Chrousos GP, Gold PW, Wilder RL. A central nervous system defect in biosynthesis of corticotropin-releasing hormone is associated with susceptibility to streptococcal cell wall-induced arthritis in Lewis rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 86:4771-5;1989.
9. Habib KE, Gold PW, Chrousos GP. Neuroendocrinology of stress. *Endocrinol Metab Clin North Am* 30:695-728; 2001.
10. Sauvage M, Steckler T. Detection of corticotropin-releasing hormone receptor 1 immunoreactivity in cholinergic, dopaminergic and noradrenergic neurons of the murine basal forebrain and brainstem nuclei—potential implication for arousal and attention. *Neuroscience* 104:643-52; 2001.
11. Kasckow JW, Baker D, Geraciotti TD Jr. Corticotropin-releasing hormone in depression and post-traumatic stress disorder. *Peptides*, 22: 845-51; 2001.
12. Holsboer, F. Prospects for antidepressant drug discovery. *Biol Psychol* 57: 47-65; 2001
13. Antonijevic IA, Murck H, Frieboes RM, Barthelmes J, Steiger A. Sexually dimorphic effects of GHRH on sleep-endocrine activity in patients with depression and normal controls - part I: the sleep eeg. *Sleep Res Online*. 2000;3(1):5-13
14. Zobel AW, Nickel T, Sonntag A, Uhr M, Holsboer F, Ising M. Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as predictor of relapse in patients with remitted depression. a prospective study. *J Psychiatric Res*, 35: 83-94; 2001
15. Keck ME, Holsboer F. Hyperactivity of CRH neuronal circuits as a target for therapeutic interventions in affective disorders. *Peptides*, 22: 835-44; 2001.
16. Yirmija, *Ann NY Acad Sci*, 917: 478, 2001
17. Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hallegua D, Silverman S, Silver D, Weisman MH. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology (Oxford)* 40:743-9; 2001.
18. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? *Brain Behav Immun* 15:7-24; 2001.
19. Hurwitz EL, Morgenstern H. Immediate and longterm effects of immune stimulation: hypothesis linking the immune response to subsequent physical and psychological wellbeing. *Med Hypotheses* 56: 620-4; 2001.
20. Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry* 49:391-404; 2001.
21. Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, Rosenthal R, Houldin A, Tax A, McCorkle R, Seligman DA, Schmidt K. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav Immun* 15(3):199-226; 2001.
22. Leonard BE. The immune system, depression and the action of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2001 May;25(4):767-80.
23. Mohr DC, Goodkin DE, Islar J, Hauser SL, Genain CP. Treatment of depression is associated with suppression of nonspecific and antigen-specific T(H)1 responses in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 58:1081-6; 2001.
24. Ljung T, Ahlberg AC, Holm G, Friberg P, Andersson B, Eriksson E, Bjorntorp P. Treatment of abdominally obese men with a serotonin reuptake inhibitor: a pilot study. *J Intern Med* 250:219-24;2001.
25. Weinstock M. Alterations induced by gestational stress in brain morphology and behaviour of the offspring. *Prog Neurobiol* 65:427-51; 2001.
26. Heim C, Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry*, 49: 1023-39, 2001.
27. Levine S. The ontogeny of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. The influence of maternal factors. *Ann NY Acad Sci* 746:275-88;1994.
28. Heim C, Newport DJ, Wagner D, Wilcox MM, Miller AH, Nemeroff CB. The role of early adverse experience and adulthood stress in the prediction of neuroendocrine stress reactivity in women: a multiple regression analysis. *Depress Anxiety* 15:117-25;2002.