

VISÃO ATUAL: A PSICONEUROIMUNOLOGIA

EDNA MARIA VISSOCI REICHE^a
MARTA MUTSUMI ZAHA INOUE^a
RUBENS PONTELLO^a

REICHE, E.V.; ZAHA-INOUE, M.M.; PONTELLO, R. Visão atual: a psiconeuroimunologia. *Seminário*, 12(2): 91-94, jun. 1991.

RESUMO

Os autores revisam estudos sobre a inter-relação entre os sistemas neuroendócrino e imunológico, salientando a influência do "stress" no equilíbrio imunológico do indivíduo e sua relação com o aparecimento de doenças de hipersensibilidade, infecções bacterianas e virais, auto-imunidade e tumores.

PALAVRAS-CHAVE: sistema imunológico, sistema neuroendócrino, hormônios, stress.

A psiconeuroimunologia é uma nova visão da medicina que integra os conhecimentos das áreas de psicologia, neurologia e imunologia, possibilitando uma melhor compreensão psicossomática das doenças.

A inter-relação dos sistemas neuroendócrino e imunológico se manifesta inicialmente pelo estímulo que a emoção exerce sobre o encéfalo que, por sua vez, transmite a informação ao hipotálamo. O hipotálamo estimulado, transmite a informação à hipófise que passa a secretar vários hormônios estimulantes. A mensagem hormonal recebida pelas glândulas supra-renais faz com que estas produzam hormônios com ação potencializadora ou supressora sobre o sistema imune, com conseqüente alteração da defesa imunológica do indivíduo.

Dunn, (1988) lembra que o conceito de que estados psicológicos podem resultar em doenças é antigo. Cita o filósofo grego Galen, que, ao redor de 200 a.C., escreveu que mulheres melancólicas são mais susceptíveis a câncer de mama do que mulheres dispostas e animadas.

Observações deste tipo, que são o centro da medicina psicossomática, foram rejeitadas ou ignoradas por muitos cientistas até recentemente, devido a falta de mecanismos plausíveis para explicar a ligação entre o sistema nervoso e a função imune. Entretanto, segundo Dunn (1988) estudos em animais experimentais têm sugerido que o "stress" pode torná-los mais susceptíveis a doenças e debilitar a função do sistema imune. Vários experimentos indicam claramente que a ação imunodepressora dos glicocorticóides não é o único mecanismo pelo qual o sistema nervoso central pode influenciar o sistema imune. Lesões em várias regiões do cérebro, especialmente no hipotálamo, têm sido relatadas afetar a fun-

ção imune. Linfócitos podem produzir uma variedade de polipeptídeos, as linfocinas, que podem atuar como comunicantes, não somente com outras células imunes, mas com outras células do corpo, inclusive com as do cérebro.

A revista *Desfile* (1990) editada por Bloch, publica que em 1936, um fisiologista canadense, Hans Selye, utilizou o termo "stress" para traduzir a capacidade do homem de resistir aos choques emocionais e as agressões do mundo exterior. Assim "stress" é definido como uma resposta não específica do organismo a uma exigência que lhe é feita. Existem pessoas mais ou menos predispostas ao "stress": pessoas ansiosas, nervosas ou agressivas são portadoras de uma grande capacidade de "auto-stress"; outras, que vivem no limite da passividade, são mais capazes de absorver as agressões, mobilizando recursos psíquicos, organizando assim, a resposta biológica.

Os órgãos-alvo do "stress" são principalmente o aparelho digestivo, coluna vertebral, pele, sistema respiratório, coração e sistema circulatório. Nestes órgãos, o "stress" pode exteriorizar-se, respectivamente, através de úlcera gástrica e colite; lombalgias; herpes, eczemas e alergias cutâneas; asma e rinite; infarto e hipertensão. O "stress" pode também perturbar a vida sexual da mulher, alterando a fertilidade pela ausência de ovulação e desequilíbrio hormonal no ciclo menstrual. No homem, pode estar relacionado com a impotência sexual.

Mello Filho, 1983, cita vários exemplos salientando a importância do estado psíquico na eclosão de doenças: casos de linfomas e leucemias frequentemente ocorrendo após situações de perda, separação e depressão; modificações na flora microbiana do trato respiratório, rompendo o equilíbrio

e favorecendo a instalação de um processo de faringite bacteriana relacionadas com episódios de depressão; desencadeamento de lesões herpéticas, psoríase e asma a partir de situações de tensão emocional; crises de colite ulcerativa relacionadas com situações de perda e depressão; pacientes com artrite reumatóide apresentando traços comuns de bloqueio afetivo, tendências depressivas, situações de perda e rejeição; desencadeamento de lupus eritematoso sistêmico após situações de perda, medo e conflitos familiares.

Outros autores relatam a influência do "stress" no equilíbrio imunológico do indivíduo. Ersek (1986) salienta as ligações entre o "stress" e o câncer. Syvlahti (1987) abordando a adaptação endócrina e imunológica no "stress", cita que, além da complexa auto-regulação do sistema imune protegendo o organismo e mantendo a homeostasia corporal ele está também sob regulação externa, especialmente dos sistemas endócrino e nervoso. Estudos em animais sugerem que deve haver efeitos adrenal-dependentes e adrenal-independentes na função imune em situações de "stress". Durante diversos eventos estressantes tais como perda, privação, aflição, situações de dor e sofrimento, a inter-relação destes processos adaptativos pode ser perturbada. Isto pode permitir a alterações e anormalidades nas funções imunes e aumentar a vulnerabilidade do organismo à doenças.

Vischer (1987) e Korneva & Shkhinek (1989) relatam que o "stress" pode influenciar a capacidade de resistência dos animais.

Mais recentemente, Khansari et al (1990) revisam os efeitos do "stress" nos sistemas endócrino e nervoso central, as interações entre estes sistemas e a resposta imune após sinais de "stress". Relatam que a dor, o sofrimento, situações angustiantes e uma variedade de doenças psicossomáticas, notadamente as desordens afetivas, estão crescentemente relacionadas com imunossupressão. O conceito de que o sofrimento psíquico pode predispor a doenças clínicas é secular, mas, segundo Khansari et al (1990) tem, somente recentemente, atraído a atenção da comunidade científica. Uma colaboração interdisciplinar tem estabelecido a psiconeuroimunologia, ou a neuroimunomodulação, como um novo campo de investigação com o objetivo de uma rigorosa pesquisa científica na incompreensível ligação corpo-mente. Isto tem resultado no rápido acúmulo de informações que se deparam com os limites da psiquiatria, imunologia, neurologia e endocrinologia.

Vários autores têm comprovado que o processo imunológico é regulado pelos sistemas nervoso central e endócrinos e as influências nervosas são mediadas principalmente pelo hipotálamo. Stein, citado por Mello Filho (1983) observou que lesões experimentais do hipotálamo anterior alteram a resposta anafilática e diminuem a produção de anticorpos e os fenômenos de hipersensibilidade tardia. Baseado em suas experimentações, ele postula, que as ações hipotálamicas alteram a reatividade do organismo a histamina e modificam as descargas simpáticas e parassimpáticas.

Solomon & Moos, citado por Mello Filho (1983) também realçam a influência hormonal na imunogênese. Demonstram que os hormônios do crescimento (GH) e tireotrófico (TSH) estimulam a produção de anticorpos, enquanto o ACTH e corticosteróides causam imunossupressão. Estes autores,

analisando as inter-relações entre o processo imunológico e as influências do "stress" e emoções sobre o mesmo, revelam que o "stress", por via hormonal, atua sobre as populações celulares, ou seja, linfócitos B, T e macrófagos. As células B parecem susceptíveis à destruição por corticosteróides. Os linfócitos T são afetados pelo hormônio de crescimento e corticosteróides que atuam no timo e os macrófagos seriam os alvos principais do "stress", sofrendo influências de função hipofisária, tireoideana e adrenal.

Mello Filho (1983) aponta o sistema imunológico como o grande elo que explica as interações entre os fenômenos psicossociais em importantes terrenos da patologia humana, como as doenças de hipersensibilidade, autoimunes, infecciosas e neoplásicas.

Salk, citado por Mello Filho (1983) faz um paralelismo entre as células do sistema mononuclear fagocítico e do sistema nervoso: dotadas de memória, têm função defensiva contribuindo para a homeostasia e o auto-reconhecimento, porém, quando funcionam adaptativamente mal, costumam produzir enfermidades.

Cavagnaro (1986), cita que, evidências experimentais em vários campos sugerem a existência de uma comunicação bidirecional entre os sistemas neuroendócrino e imune. A resposta imune unifica os sistemas endócrino, nervoso e imune. Este microenvolvimento integrado inclui células linfóides, células não-linfóides, neurônios colinérgicos e adrenérgicos e seus produtos, substâncias biologicamente ativas incluindo linfocinas e citocinas produzidas por células linfóides e não-linfóides, hormônios e neuropeptídeos produzidos pelas glândulas endócrinas e células reguladoras do cérebro, receptores intracelulares e de membrana que fazem possivelmente as conexões imunes e ions que estão envolvidos na transmissão de informações.

Morley et al (1987) afirmam que muitas das substâncias envolvidas na comunicação bidirecional entre os sistemas imune e o cérebro parecem ser neuropeptídeos. Estes achados têm dado validade bioquímica aos estudos clínicos e epidemiológicos que sugerem que fatores psicossociais podem modular a resposta a infecções e neoplasias. Além do reconhecimento de que corticosteróides liberados durante o "stress" têm efeitos supressivos no sistema imune, Morley et al (1987); Carr (1988) demonstram que um número de outros hormônios, e particularmente, alguns neuropeptídeos têm receptores em células imunoreguladoras envolvidas nas interações celulares do sistema imune, e portanto, podem modular as funções imunes.

Revisando os efeitos destes neuropeptídeos no sistema imune, estes autores desenvolvem a tese de que são importantes mediadores dos efeitos do sistema nervoso central no sistema imune.

Weigent & Blalock (1987) relatam que, no passado, muitas interações entre os sistemas imunes e neuroendócrino eram atribuídos aos hormônios glicocorticóides. Mais recentemente, vários autores têm demonstrado que peptídeos hormonais também podem modular diretamente a resposta imune. Por exemplo, o ACTH pode suprimir a resposta imune frente a antígenos T-dependentes e antígenos T-independentes, além de modular a proliferação de células B e as funções das células T e macrófagos (Korneva & Shkhinek, 1980

e Weigent & Blalock, 1987). Estes autores sugerem uma comunicação bidirecional, ou seja, o sistema imune e seus produtos podem modular as funções neuroendócrinas e os hormônios e seus receptores são, agora, incluídos como componentes endógenos do sistema imune. Os autores relatam a síntese do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e endorfina pelas células leucocitárias, salientando ser o ACTH semelhante ao derivado da pituitária quanto à atividade biológica, peso molecular e antigenicidade. Mostram também, que linfócitos estimulados pela enterotoxina A estafilocócica produzem o hormônio estimulante da tireóide (TSH) com acentuada semelhança com o TSH pituitário em termos de sua natureza glicoprotéica, imunogenicidade, peso molecular e estrutura das subunidades. Vários experimentos de Weigent & Blalock (1987) sugerem que leucócitos, quando adequadamente estimulados, sintetizam uma molécula que é antigenicamente e estruturalmente relacionada ao hormônio do crescimento.

O TSH foi um dos primeiros hormônios neuroendócrinos reconhecidos como exercendo um importante papel na regulação imunológica "in vivo", funcionando como um regulador endógeno dentro do sistema imune, aumentando a produção de anticorpos contra antígenos T-independentes. Weigent & Blalock (1987) sugerem que a célula-alvo para a função do TSH parece ser a célula T, sendo que tanto o TSH pituitário como o leucocitário parecem funcionar como uma linfocina atuando via célula T no aumento da produção de anticorpos.

O hormônio de crescimento, GH, é outra proteína pituitária que foi inicialmente reconhecida como tendo efeitos "in vivo" no sistema imune, podendo influenciar a proliferação de linfócitos T e a diferenciação terminal nas células efectoras (Weigent & Blalock, 1987). Estes autores postulam que o sistema imune pode servir como órgão sensorial para estímulos externos que não podem ser detectados pelo sistema nervoso. O sistema imune reconheceria estímulos como bactérias, vírus ou células tumorais, enquanto que o sistema nervoso detectaria estímulos sensoriais clássicos.

Snyder (1989) igualmente relata que dados recentes mostram que as células dos dois sistemas possuem receptores idênticos: devido a estas estreitas relações é postulado que componentes que afetam o sistema neuroendócrino tam-

bém afetarão o sistema imune. Isto sugere que as células do sistema imune prontamente acessíveis podem ser usadas como substitutas de células menos acessíveis do sistema neuroendócrino.

Cavagnaro & Lewis (1989) citam que a ativação do sistema neuroendócrino resulta em uma alteração generalizada na homeostasia e resposta imune do indivíduo. A interação parece ser um completo circuito em que produtos do sistema imune podem também modular as respostas dos sistemas nervoso e neuroendócrino.

Dunn (1989) afirma que as evidências de interações entre os sistemas imune e nervoso nascem de um número de observações experimentais: imunossupressão condicionada pelo comportamento, os efeitos da estimulação ou lesão de locais do cérebro na função do sistema imune, os efeitos do "stress" na resposta imune e crescimento tumoral, e alterações psicológicas e neuroquímicas no cérebro durante a resposta imune.

Todos os estudos revistos reforçam a existência de uma base molecular para a comunicação bidirecional entre os sistemas neuroendócrino e imunológico. As principais descobertas podem ser relacionadas, primeiramente: as células do sistema imune podem sintetizar peptídeos hormonais neuroendócrinos biologicamente ativos; em segundo, as células imunes também possuem receptores para estes peptídeos; em terceiro, estes mesmos hormônios neuroendócrinos podem influenciar a função imune, e quarto, as linfocinas podem influenciar os mecanismos neuroendócrinos (Weigent & Blalock, 1987).

Embora os estudos tenham começado a esclarecer a bioquímica desta comunicação bidirecional, há ainda, muitas peças a serem encaixadas neste "quebra-cabeça". Dentre as questões mais importantes, que devem ser resolvidas estão, não só a identificação dos fatores que induzem a síntese dos hormônios neuroendócrinos pelas células imunes como também os locais de produção e ação hormonal extrapituitária, que podem fornecer novas pistas para definir estados psicológicos e/ou patológicos na fisiopatologia das doenças infecciosas e tumores.

A medicina, que tinha negligenciado, ao longo dos seus fantásticos progressos, as sutis correlações entre o corpo e o psiquismo, felizmente parece hoje tê-las redescoberto.

REICHE, E.V.; ZAHA-INOUE, M.M.; PONTELLO, R. Current view: psychoneuroimmunology. *Semina*, 12(2): 91-94, jun. 1991.

ABSTRACT

The authors review studies about the interrelation between the neuroendocrine and the immune system, emphasizing the influence of "stress" in the person's immunologic equilibrium and its relationship with the appearance of hypersensitivity diseases, bacterial and viral infection, auto-immunity and tumors.

KEY-WORDS: immune system, neuroendocrine system, hormones, stress.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bloch Editores S.A. *Desfile* 248:104-107, maio, 1990.
2. CARR, D.J. & BLALOCK, J.E. Classical neuroendocrine peptide hormones produced by cells of the immune system. *Brain Behav Immun.*, 2 (4): 328-34, Dec. 1988.
3. CAVAGNARO, J. Molecular basis for the bidirectional modulation of the neuroendocrine and the immune systems. *Year Immunol.*, 2: 303-22, 1986.
4. CAVAGNARO, J & LEWIS, R.M. Bidirectional regulatory circuit between the immune and neuroendocrine systems. *Year Immunol.*, 4: 241-52, 1989.
5. DUNN, A.J. Nervous systems-immune system interactions: an overview. *Journal of Receptor Research*, 8 (1-4): 589-607, 1988.
6. DUNN, A.J. Psycho neuroimmunology for the psychoneuroendocrinologist: a review of animals studies of nervous system - immune system interactions. *Psychoneuroendocrinology*, (14 (4): 251-74, 1989.
7. ERSEK, M. Stress and cancer: elusive connections. *Oncol. Nurs. Forum.*, 13 (5): 49-56, Sep-Oct. 1986.
8. KHANSARI, D.N.; MURGO, A.J.; FAITH, R.E. Effects of stress on the immune system. *Immunol. Today*, 11 (5): 170-5, May. 1990.
9. KORNEVA, E.A. & SHKHINEK, E.K. Stress and immune system function. *Usp. Fiziol. Nauk.*, 20 (3): 3-20, Jul-Sept. 1980.
10. MELLO FILHO, J. *Concepção psicossomática: visão atual* Edições Temas Brasileiros, 3 ed. Rio de Janeiro: p. 69-63, 1983.
11. MORLEY, J.E.; KAY, N.E.; SOLOMON, G.F.; PLOTNIKOFF, N.P. Neuropeptides: conductors of the immune orchestra. *Life Sciences*, 41 (5): 527-544, 1987.
12. SNYDER, C.A. The neuroendocrine system, an opportunity for immunotoxicologists. *Environ. Health Perspect.*, 81: 165-6, 1989 May.
13. SYVLAHTI, E. Endocrine and immune adaptation in stress. *Ann. Clin. Res.*, 19 (2): 70-7, 1987.
14. VISCHER, L.W. Stress and its interaction with resistance. *Tijdschr. Diergeneesk.*, 112 (17): 1001-4, Sep 1. 1987.
15. WEIGENT, D.A. & BLALOCK, J.E. Interactions between the neuroendocrine and immune systems: common hormones and receptors. *Immunol. Rev.*, 100: 79-108, Dec. 1987.

Recebido para publicação em 3/1/91

MÉTODO DE ESTUDO DE CASO APLICADO AO ENSINO MÉDICO

ISAIAS DICHIA^a
 JANE BANDEIRA DICHIA^a
 IVETE DALBEN^b

DICHI, I.; DICHIA, J.B.; DALBEN, I. Método de estudo de caso aplicado ao ensino médico. *Semina*, 12(2): 94-96, jun, 1991.

RESUMO

Novas propostas são formuladas na área de ensino médico, e dentre estas os autores acreditam que o estudo de casos: resolução de problemas seja um método que mereça especial atenção, visto que surge como alternativa que possibilita maior motivação e participação de alunos e docentes. Este método pode ser utilizado em locais de diferentes níveis de complexidade, onde o binômio ensino-saúde esteja presente. Alguns comentários sobre os pressupostos necessários para a adoção deste método, assim como a natureza do processo cognitivo na formulação de hipóteses diagnósticas e os passos necessários para a sua execução são sugeridos.

PALAVRAS-CHAVE: Ensino médico; Resolução de problemas; Tomada de decisão.

a - Departamento de Clínica Médica Disciplina de Semiologia/CCS - Universidade Estadual de Londrina.

b - Departamento de Medicina Legal e Medicina em Saúde Pública - Disciplina de Epidemiologia - Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.