Revista
Portuguesa
de
Psicossomática

Mediadores de integração entre o Sistema Nervoso Central e o Sistema Imunitário – A SIDA numa abordagem psiconeuroimunológica

Sílvia Ouakinin*

Resumo

A compreensibilidade das relações entre factores de nível psicológico e o equilíbrio homeostático do organismo, ou a génese e evolução da doença, assentará provavelmente no conhecimento de uma rede complexa de interacções entre o sistema nervoso, o sistema endócrino e o sistema imunitário.A psiconeuroimunologia procura integrar os conhecimentos adquiridos sobre o funcionamento de cada um dos sistemas referidos e os mediadores da comunicação entre eles.

Este artigo apresenta uma breve revisão sobre a rede imuno neuroendócrina, o sistema imunitário e as citoquinas, bem como sobre a Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. As alterações imunitárias e a evolução clínica da SIDA são abordadas numa perspectiva psiconeuro-imunológica, procurando relacionar factores de nível psicológico, nomeadamente o efeito de diferentes stressors ou o padrão de coping, e a resposta do organismo, numa abordagem integrada.

Palavras-chave*: SIDA; Psiconeuroimunologia; Rede imunoneuro-endócrina; Stress; Coping.*

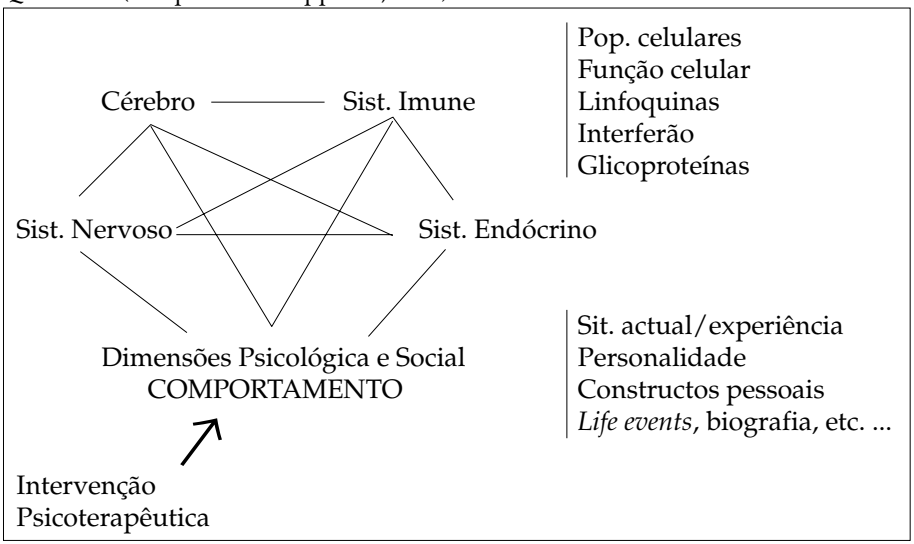
INTRODUÇÃO

A psiconeuroimunologia, definida por Ader como "o estudo integrado das funções comportamental, neuronal, endócrina e imunológica que permitem ao organismo adaptar-se às múltiplas exigências constantemente colocadas pelo seu meio interno e externo" (Ader, 1995) tem-se desenvolvido ao longo da última década de forma surpreendente.

A compreensibilidade das relações entre factores de nível psicológico e o equilíbrio homeostático do organismo ou a génese e evolução da doença, assentará provavelmente no conhecimento de uma rede complexa de interacções entre o sistema nervoso, o sistema endócrino e o sistema imunitário.

Klapp *e col*. (1992) concluem um estudo sobre a influência de factores psicológicos na evolução de uma doença infecciosa, a hepatite viral aguda, apresentando um esquema que sumariza os seus projectos de investigação para o futuro (Quadro 1):

Quadro 1 (Adaptado de Kapp *e col*, 1992)



De salientar neste esquema a importância de uma avaliação quantitativa e funcional no que diz respeito ao sistema imunitário. Nas dimensões psicológica e social do comportamento é também de salientar a necessidade de integrar dados da história biográfica, da personalidade, de nível cognitivo e afectivo, bem como acontecimentos de vida marcantes.

As possibilidades de avaliar as repercussões duma intervenção psicoterapêutica sobre a globalidade das interacções em jogo e o seu resultado final, levantam hipóteses estimulantes para a investigação.

A Rede Imuno Neuro-endócrina

Como conceptualizar a integração dos mecanismos accionados pelos múltiplos sistemas orgânicos e a influência do meio externo?

Besedowsky propõe a integração destes diferentes níveis de acordo com um padrão de comunicação em rede com múltiplas interacções possíveis, a que chama a Rede Imuno Neuro-endócrina (Besedowsky, 1992).

Assim, dada a sua capacidade de receber, processar informação e enviá-la ao sistema nervoso central, podemos pensar o sistema imunitário como um órgão receptor sensorial que informa os centros superiores, através de mensageiros químicos, acerca do seu próprio estado funcional face às solicitações internas e externas (Besedowsky e Del-Rey, 1991).

Por outro lado, o sistema nervoso central poderá "responder" emitindo sinais reguladores, estando ele próprio sujeito à acção de estímulos de diferentes níveis, nomeadamente o nível endócrino e o nível psicossocial, reflectindo acontecimentos do meio

exterior, a avaliação que o sujeito faz deles e a forma como organiza o comportamento.

Nesta complexa rede de interacções com vias aferentes, eferentes e sinais reguladores entre o sistema neuroendócrino e o sistema imunitário, podemos pensar a influência do *stress* e de algumas perturbações psiquiátricas sobre a função imunitária como um conjunto de alterações na rede, ajustadas às modificações do próprio organismo quer no sentido de manter a homeostasia quer em situações de ruptura desse equilíbrio.

Surge então a necessidade de conhecer a natureza dos mediadores de comunicação envolvidos, e para tal devemos deter-nos um pouco sobre alguns aspectos da interacção entre estes sistemas e do seu funcionamento.

Interacções na Rede Imuno Neuro-endócrina

As evidências das influências recíprocas entre o sistema nervoso central e o sistema imunitário podem ser sumarizadas de acordo com Dunn nos pontos seguintes (Dunn, 1995):

1. O condicionamento da resposta imunitária, demonstrado experimentalmente no estudo de Ader e Cohen (1975). Estes autores, usando um paradigma do condicionamento clássico conseguem induzir uma resposta de imunossupressão condicionada em ratos. Outros autores na mesma linha de investigação encontram resultados semelhantes (King *e col.*, 1992).

2. O efeito de lesões cerebrais na função imunitária. Estão descritas lesões no hipotálamo e outras regiões límbicas, que geralmente produzem um efeito inibitório (Felten *e col.*, 1991).

3. Os efeitos do *stress* sobre a função imunitária. Os resultados aparentemente díspares relatando quer uma imunossupressão quer uma imunoactivação (Dantzer e Mormed, 1995) face a situações de *stress*, mas que parecem fazer sentido pensando nas diferentes variáveis envolvidas: *stress* agudo/crónico, predicitibilidade e controlo, parâmetros imunológicos medidos.

4. Activação do sistema nervoso central pelo sistema imunitário. Foram demonstradas experimentalmente a activação electrofisiológica das células do hipotálamo mediano, acompanhando a activação imunitária (Saphier, 1984), bem como alterações no metabolismo de catecolaminas e outros neurotransmissores mediadas pela acção de várias citoquinas a nível do sistema nervoso central (Müller, 1995), nomeadamente a IL1, IL2, IL6, INF2 e INFγ (Savino e Dardenne, 1995; Bréard *e col.*, 1995).

Assim, tendo em conta as evidências experimentais, o sistema imunitário é visto actualmente como um componente integrado numa rede cuja finalidade é manter a homeostase (Price *e col.*, 1997). A comunicação bidireccional de que se fala objectiva um conjunto de relações complexas entre o sistema imunitário, o sistema endócrino e o sistema nervoso central.

As vias de comunicação podem ser agrupadas em 3 eixos (Maier e Watkins, 1998):

O primeiro será o representado pelo sistema nervoso autónomo e a acção exercida por este em órgãos do sistema imunitário, através da libertação de catecolaminas (adrenalina e nonadrenalina).

O segundo destes eixos será representado pelo eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal com a libertação de CRF pelo hipotálamo, em resposta a uma variedade de estímulos, incluindo *stressors*. O tronco central da resposta passa pela libertação de ACTH pela hipófise anterior e de glucocorticóides pelo córtex suprarrenal. A libertação de outras hormonas e neuropéptidos (β endorfina, metencefalina, prolactina e hormona de crescimento entre outras) influenciam também a regulação imunitária.

Estes dois eixos representam as vias de comunicação que partem do sistema neuroendócrino para o sistema imunitário.

Um terceiro eixo, em sentido contrário, ou seja do sistema imunitário para os centros superiores será representado por um conjunto de substâncias produzidas por células imunitárias que actuam sobre o sistema nervoso e endócrino, com especial destaque para as citoquinas (interleucinas, interferãos, factores de crescimento celular e factores de necrose tumoral).

A capacidade das células do sistema imunitário de produzir péptidos e hormonas e expressar receptores classicamente descritos no eixo hipotálamo-hipófise, bem como a capacidade das células do sistema neuro-endócrino de produzir citoquinas e expressar receptores classicamente descritos em células do sistema imunitário (Del-Rey *e col*., 1992; Blalock, 1994; Sabharmal *e col*., 1992; citados por Savino e Dardanne, 1995; Cagnerault *e col*., 1993) reforçam e objectivam a comunicação entre sistemas.

Os mediadores desta comunicação serão assim catecolaminas, hormonas, neuropéptidos, glucocorticóides e citoquinas que interagem no sentido de uma regulação cruzada, tendo em vista a manutenção da homeostase e a resposta às solicitações (agressões) do meio externo e interno.

Será agora necessário aprofundar um pouco o funcionamento do sistema imunitário e o estudo das citoquinas de forma a tornar compreensível a modulação da resposta imunitária por factores de nível psicossocial, bem como a importância desta modulação na saúde e na doença, nomeadamente numa patologia infecciosa como o Síndrome de Imunodeficiência Adquirida.

Sistema Imunitário e Citoquinas

Dada a complexidade do sistema imunitário, não podemos senão fazer uma abordagem superficial do seu funcionamento.

De acordo com Frederick Toates, pode ser útil começar por abordar as similaridades entre o sistema imunitário e o sistema nervoso.

Assim, como o autor sumariza (Toates, 1995):

- Ambos mantêm a integridade do organismo num meio por vezes hostil.
- O sistema nervoso reconhece agressões externas e organiza uma resposta do organismo especificamente dirigida a cada situação. O sistema imunitário reconhece "materiais" estranhos ao organismo (antigénios) e elimina-os.
- Ambos os sistemas envolvem comunicação à distância e preservam "memórias" de acontecimentos passados.
- Ambos possuem mensageiros químicos.

Em traços gerais, a função prioritária do sistema imunitário é identificar e eliminar material estranho que contacta ou entra no organismo (O'Leary, 1990) ou seja, distinguir *self* de não-*self*, no sentido biológico (Leonard, 1995). É também capaz de identificar e destruir células do próprio organismo, infectadas ou que sofreram uma transformação maligna (neoplásica).

Este sistema é constituído por milhões de células especializadas, originadas a partir de células percursoras na medula óssea. Estas células são lançadas na corrente sanguínea, podendo ser sequestradas ou sofrer um processo de maturação em órgãos particulares como o timo, o baço ou os gânglios linfáticos. As células mais importantes do sistema imunitário são os leucócitos, habitualmente referidos como glóbulos brancos. Existem três categorias principais de leucócitos: as células granulocíticas (que incluem os neutrófilos, eosinófilos e basófilos), os monócitos/macrófagos e os linfócitos.

Existem dois tipos de linfócitos: os linfócitos T, cujo processo de maturação ocorre no timo, e os linfócitos B, cujo processo de maturação ocorre na medula óssea. Os linfócitos T estão envolvidos na imunidade celular e os linfócitos B na imunidade humoral.

Existe ainda um terceiro tipo de linfócitos não classificado, como células T ou B que são células *natural killer* (NK) que parecem formar um sistema de vigilância geral e que eliminam células tumorais e células infectadas por vírus.

No homem, a resposta imune inclui dois tipos gerais: a imunidade inata ou não específica e a imunidade adquirida ou específica (Playfair, 1995).

A imunidade não específica permite uma primeira linha de defesa do organismo contra infecções ou lesões dos tecidos e envolve diferentes mecanismos e tipos de células.

Assim, a fagocitose (processo de destruição de material estranho ao organismo) envolve a acção de granulócitos neutrófilos, monócitos e macrófagos e células NK.

Por outro lado os macrófagos activados produzem mediadores da resposta inflamatória que contribuem de forma também inespecífica para a contenção e recuperação do processo patológico (Maier e Watkins, 1998).

A imunidade específica caracteriza-se, como o nome indica, pela especificidade da resposta, que implica por parte das células envolvidas, a capacidade de "aprender" e formar "memórias".

Vamos resumir em traços gerais a cascata de eventos que são desencadeados para permitir este tipo de resposta.

Existem células do sistema imunitário (macrófagos, células dendríticas) que capturam e processam material estranho ao organismo apresentando depois na sua própria superfície partículas deste material (antigé-nios) ligadas a moléculas específicas do sistema HLA (*human leukocyte antigens*), sendo então designadas por "células apresentadoras de antigé-nio" (APC). Os linfócitos T (imunidade celular) são então activados pelo reconhecimento, feito pelos seus próprios receptores, de classes particulares destas combinações de proteínas HLA e antigénios na superfície das outras células. Os receptores dos linfócitos T reagem a diferentes classes de proteínas HLA: Os linfócitos que possuem receptores CD4 respondem às células que possuem proteínas HLA da classe II na sua superfície; os que possuem receptores CD8 respondem a proteínas HLA da classe I. Estes receptores de superfície dos linfócitos T são importantes na diferenciação de várias subpopulações linfocitárias com funções distintas (McMichael, 1994).

Assim, os receptores CD (*cluster differentiation*) caracterizam, de acordo com a sua constituição, subpopulações linfocitárias que intervêm de forma diferente e em momentos diferentes na resposta imunitária.

Os linfócitos CD4+ caracterizam uma população linfocitária, a T *helper* (Th), que de algum modo coordena a resposta global. Os linfócitos CD8+ caracterizam outra população, a T citotóxica (TC), cuja finalidade principal é destruir células infectadas. A compreensão deste modo de funcionamento é importante para entender o tipo de acções que serão subsequentemente desencadeadas, bem como o modo de actuação de alguns vírus, nomeadamente o vírus da imunodeficiência humana (VIH) que ataca especificamente algumas sub-populações linfocitárias (CD4), levando assim a uma desregulação da resposta de defesa do organismo.

Voltando à resposta imunitária específica, quando as células apresentadoras de antigénio contactam com os linfócitos T, que expressam receptores capazes de reconhecer as moléculas destas em combinação com o antigénio, estes linfócitos T são activados. Sofrem então um processo de diferenciação e proliferação que resulta no aparecimento de uma população de células T que reconhece aquele antigénio particular. Assim, na próxima vez que o organismo contactar com ele, a sua resposta será mais rápida e mais potente. Este fenómeno, que implica a aprendizagem e memória de que falámos, ocorre por um processo de selecção clonal (proliferação de um *clone* de células idênticas que reconhecem o mesmo antigénio) e diferenciação em células efectoras e células de memória.

As células de memória permanecem inactivas e são activadas quando ocorre novo contacto com o antigénio. A activação das células T *helper* provoca, por seu lado, a proliferação dos linfócitos B, activados através da secreção de um conjunto de mediadores pelos linfócitos Th.

Os linfócitos B participam na chamada imunidade humoral, ou seja, são responsáveis pela produção e secreção de anticorpos (imunoglobinas) que reconhecem e se combinam com antigénios específicos. O complexo antigénio-anticorpo é depois destruído por células fagocíticas.

As células B activadas pelo antigénio proliferam então e produzem anticorpos específicos, formando também células de memória.

É pois clara a relação entre células apresentadoras de antigénio, linfócitos B e linfócitos T que interagem e cooperam na maior parte das respostas de imunidade celular e humoral.

Os mediadores da comunicação entre as células que de alguma forma coordenam estas interacções são as citoquinas.

As citoquinas são um grupo heterogéneo de polipéptidos classicamente associados à activação do sistema imunitário e às respostas inflamatórias (Hopkins e Rothwell, 1995). Em termos bioquímicos, as citoquinas são semelhantes aos péptidos endócrinos; no entanto, diferenciam-se destes pela sua origem, a partir sobretudo de células do sistema imunitário e pelo seu mecanismo de acção.

Enquanto os péptidos endócrinos circulam na corrente sanguínea e atingem os seus órgãos-alvo deste modo, as citoquinas actuam por difusão nas células vizinhas (processo parácrino) e sobre as células que as produzem (processo autócrino).

O grupo das citoquinas inclui as interleucinas (pelo menos 15 IL conhecidas até ao momento), os interferãos (INF), os factores de necrose tumoral (TNF) e vários factores de estimulação de crescimento celular (Dunn, 1995).

O termo interleucina acentua o papel de mediadores químicos da comunicação entre leucócitos que estas citoquinas desempenham.

No sistema imunitário a sua acção é indispensável para a coordenação entre os diferentes tipos de células que intervêm na imunidade celular e humoral.

Por exemplo, a interacção entre células apresentadoras de antigénio e linfócitos T envolve a secreção de IL1, que funciona como um factor de co-estimulação para a proliferação de células T. Após o reconhecimento antigénico, o estímulo *major* para a proliferação de células T é a produção de IL2, que actua de forma autócrina: é produzida por células T activadas e actua sobre estas, aumentando quer a sua secreção, quer os níveis de receptores para IL2.

A proliferação de células T *helper* (Th) em resposta à estimulação antigénica desencadeia a produção de um grande número de citoquinas. Estas pertencem a dois grupos distintos:

- Citoquinas que promovem a imunidade celular através da activação de macrófagos e da pro-

liferação de células T, de que são exemplos o Interferon γ e a IL2. Este tipo de resposta é designada por *Resposta Th1*.

- Citoquinas que promovem a imunidade humoral, aumentando a proliferação e maturação de linfócitos B e a produção de anticorpos. A IL4, IL5, IL6 e IL10 pertencem a este grupo, e o padrão de resposta é designado por *Resposta Th2*.

Os padrões descritos têm diferentes implicações na resposta imune, com consequências determinantes no controlo de doenças infecciosas como a infecção pelo VIH.

Sabe-se hoje no entanto que as citoquinas estão envolvidas na regulação homeostática e funcionam como mediadores da comunicação entre o sistema imunitário, o sistema nervoso central e periférico e o sistema endócrino, sendo sintetizadas em diferentes locais do organismo, para além das células do sistema imunitário.

Foi demonstrada a presença de receptores e a expressão de citoquinas em células do sistema nervoso e do sistema endócrino.

A IL1 e os receptores para IL1 foram descritos quer a nível do SNC (hipocampo e hipotálamo), quer em tecidos endócrinos (Cunningham e de Sousa, 1993) e no sistema nervoso periférico (Muller, 1995).

Embora não seja possível descrever todas as acções das citoquinas a nível do sistema nervoso central, numa revisão deste tipo podemos sumarizar alguns aspectos.

A IL1 parece ser responsável por um conjunto de alterações a nível central em resposta a uma situação de agressão (infecção, ferimento), e que se reflectem em modificações biológicas e comportamentais habitualmente designadas por *sickness behaviour:* febre, aumento do sono lento, produção de proteínas de fase aguda que são necessárias à resposta inflamatória, aumento de reactividade à dor e redução nas actividades exploratórias, interacção social, comportamento sexual e agressivo. Descrevem-se ainda alterações do humor e de nível cognitivo e mnésico (Maier e Watkins, 1998).

A IL1, IL6 e INFγ são designadas por citoquinas pró-inflamatórias e são sintetizadas pelos macrófagos activados em resposta às agressões descritas. Os processos referidos a nível central parecem ser explicados quer pela acção destas citoquinas produzidas perifericamente e que entram no sistema nervoso central por um processo de transporte activo, quer pela sua produção a nível central (Muller, 1995; Breard, 1995).

Os efeitos descritos seriam mediados quer a nível central (hipotálamo), quer como resultado da activação do sistema nervoso autónomo (mediação noradrenérgica) e do eixo hipotálamo-hipófise suprarrenal (Toates, 1995).

A IL2, implicada na proliferação de células T e na resposta Th1 como já foi descrito, actua sobre a hipófise provocando a libertação de ACTH (hormona adrenocorticotrófica), prolactina, hormona de crescimento, bem como sobre o hipotálamo estimulan-

do a secreção de CRH (hormona libertadora de corticotrofina) (Arzt *e col*, 1993; Karanth *e col*, 1993). As alterações bioeléctricas observadas a nível cerebral em resposta à IL2 ou ao interferão podem explicar os efeitos neuropsiquiátricos observados, após o uso de doses sistémicas elevadas destas citoquinas na imunoterapia do cancro (Merrill, 1987).

Algumas citoquinas (factores de crescimento celular) têm um papel importante no crescimento e sobrevivência de células nervosas. Ao invés, outras (factor de necrose tumoral α) podem provocar lesões de desmielinização e degenerescência axonal por acção directa no SNC (Rothwel e Hopkins, 1995). Savino e Dardenne (1995) sugerem que existem dados da investigação que podem suportar a hipótese de que a plasticidade neuronal possa de alguma forma ser também controlada por citoquinas.

Por outro lado, investigações recentes sugerem a activação do sistema imunitário e a produção aumentada de citoquinas em várias doenças psiquiátricas: IL2 na esquizofrenia (Licínio *e col*., 1993), IL1 e IL6 na depressão (Maes *e col*., 1995) ou IL1 nas perturbações do comportamento alimentar (Muller, 1995).

Tomados em conjunto, estes dados alertam-nos para a necessidade de compreender melhor o papel desempenhado pelo sistema imunitário e pelas citoquinas no equilíbrio homeostático do organismo e na génese de várias patologias, quer a nível físico quer a nível mental.

A Infecção VIH/SIDA

O vírus da imunodeficiência humana (VIH) foi identificado em 1983 como sendo o agente responsável pelo Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) por Robert Gallo, nos EUA e Luc Montagnier, no Instituto Pasteur em Paris (Gallo *e col*., 1983; Barré-Sinoussi *e col*., 1983).

Conhecem-se actualmente pelo menos dois tipos deste vírus, o VIH1 e o VIH2, que partilham cerca de 40% do seu genoma (Janeway e Travers, 1996).

O VIH2 foi identificado em 1985 por Odete Ferreira (Faculdade de Farmácia de Lisboa) em colaboração com a equipa de Luc Montagnier do Instituto Pasteur de Paris (Clavel *e col*., 1986).

O VIH1 predomina na Europa e Estados Unidos, enquanto que o VIH2 é endémico em alguns países africanos, principalmente na África Ocidental.

O VIH é um retrovírus do grupo dos lentivírus, assim chamados pelo curso gradual da doença que provocam. Cada partícula possui uma cápsula, no interior da qual se encontra o genoma, constituído por RNA e várias enzimas.

O RNA é transcrito em DNA na célula infectada e integra o genoma do hospedeiro, como provírus. A partir deste, inicia-se a síntese de novas partículas de RNA que darão origem aos novos vírus.

De forma resumida, o ciclo da replicação viral processa-se do seguinte modo:

O VIH entra na célula hospedeira através da ligação de uma glicoproteína da sua membrana, a Gp120, ao receptor CD4 que existe na superfície de algumas células (linfócitos, macrófagos).

A membrana viral funde-se com a membrana da célula (por acção da Gp41, proteína viral), e o genoma viral penetra nesta. A transcríptase reversa (enzima viral) promove a cópia do RNA do vírus numa cadeia de DNA complementar (cDNA). A cópia de cDNA penetra no núcleo da célula e integra o genoma do hospedeiro por acção da íntegrase, outra enzima do vírus. Quando a célula hospedeira é activada inicia-se a replicação viral – transcrição do provírus em novas partículas de RNA, clivadas em unidades funcionais pela protease viral e que saem da célula num invólucro proteico construído a partir da membrana celular (Janeway e Tra-vers, 1996).

O RNA viral codifica várias proteínas reguladoras que promovem a replicação viral em células activadas.

Apesar de clinicamente a infecção apresentar uma fase assintomática longa que se pensava corresponder a um período de latência da infecção, estudos recentes indicam que o VIH se replica rapidamente desde o início da infecção. Assim, pensa-se que a resposta imunitária inicial representa o equilíbrio entre a replicação do vírus e a produção de células CD4. Quando se perde a capacidade de manter a síntese de CD4 nos níveis necessários para a eficácia da resposta, o hospedeiro perde a sua imunocompetência.

Desta replicação viral, rápida desde o início, resultará também a modificação de características do vírus, com a produção de "quasi espécies" diferentes e que contribuem para a falência imunitária que se observa a longo prazo (Nowack e McMichael, 1995).

Assim as sucessivas mutações do vírus ultrapassariam a capacidade de resposta do sistema imunitário que perderia o controlo da infecção.

Para além deste factor a destruição de células CD4 infectadas, a sua alteração funcional e a perda da função reguladora que elas habitualmente desempenham, levaria à falência da resposta imune com alterações nos outros tipos de células envolvidas: linfócitos NK, macrófagos, linfócitos B e TCD8+.

Evolução clínica e alterações imunológicas na infecção VIH / SIDA

Pelo que foi dito atrás, é possível concluir que a infecção pelo VIH provoca uma resposta imunitária que a controla em fases iniciais, mas não consegue eliminá-la.

O curso clínico da infecção é pois um reflexo desta resposta.

A infecção aguda pelo VIH causa uma síndrome gripal em cerca de 50 a 90% dos casos (Carr e Penny, 1997) com a duração de cerca de duas semanas. Durante este período observa-se um número elevado de partículas virais em circulação e uma queda abrupta no número de linfócitos CD4+ no sangue periférico. A esta

fase segue-se a produção de anticorpos que corresponde à seroconversão (2 a 6 semanas após a infecção) e a activação de células citotóxicas CD8+ que destroem células infectadas pelo VIH. Surge então uma diminuição da virémia (cerca de 100 vezes menor que a inicial) e uma subida do número de células CD4 para valores próximos do normal.

A maior parte dos seropositivos entra num período de latência clínica, o chamado período assintomático, com uma duração estimada de 3 a 15 anos após a infecção primária.

Como já foi dito, ao longo deste período ocorre uma replicação víral e uma diminuição do número de células CD4, bem como alterações na sua capacidade funcional e na regulação da resposta imunitária.

Do ponto de vista clínico podem persistir adenopatias generalizadas que surgem com a infecção primária, sintomas constitucionais não específicos e algumas infecções relacionadas com a imunodeficiência progressiva como o herpes *zoster* ou a candidíase orofaríngea, ainda não diagnósticos de SIDA.

Quando o número de células CD4 desce abaixo de um nível crítico, a imunidade celular colapsa e surgem então um conjunto de infecções oportunistas e tumores que caracterizam a fase sintomática da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida.

A classificação actual da infecção VIH contempla três categorias clínicas e três níveis de imunodeficiência de acordo com o número de linfócitos CD4 no sangue periférico (Quadro 2).

As doenças que caracterizam a SIDA (C) incluem infecções oportunistas como a toxoplasmose cerebral, a tuberculose, a pneumonia a *Pneumocystis carinii* ou a infecção a citomegalovírus, entre outras, e tumores como o sarcoma de Kaposi ou linfomas.

De notar a extrema variabilidade do curso clínico da infecção que pode evoluir rapidamente em alguns seropositivos ou manter-se estacionária noutros, sem sinais de imunodeficiência (*long term survivers*).

Do ponto de vista imunológico as consequências da infecção pelo VIH reflectem-se a nível da imunidade celular e humoral, já que o seu alvo

Quadro 2 (Adaptado de *Centers for Disease Control*, 1992)

Categorias Clínicas / **Nº Cel. CD4**	**A** (Infecção primária assintomática ou linf. gen. persistente)	**B** Sintomática (Não A ou C)	**C** SIDA (Doenças indicadoras)
1) > 500	A1	B1	C1
2) 200 - 499	A2	B2	C2
3) < 200	A3	B3	C3

prioritário, os linfócitos CD4+, estão envolvidos na regulação de ambos os tipos de resposta.

Embora a sua principal característica seja uma alteração quantitativa e funcional das células CD4+, as alterações imunológicas incluem sinais de depressão imunitária e de estimulação imunitária, eventualmente decorrentes dessa mesma alteração primária (Quadro 3, Soloman *e col.*, 1991).

Os mecanismos patogénicos envolvidos na resposta do organismo ao VIH não são claros, no entanto pensa-se que eles envolvem uma resposta mediada por anticorpos, citotoxidade celular e produção de citoquinas (Carr e Penny, 1997).

Níveis aumentados de Interferão γ, IL1, IL6 e TNFα foram detectados no sangue e líquor durante a infecção primária, sugerindo uma activação do sistema imunitário e podendo ser responsáveis por alguns sintomas de infecção primária (febre, mialgias, cefaleias, astenia, leucopénia e perda de peso). Esta alteração precoce sugere uma primeira linha de defesa contra o VIH. No decurso da infecção o padrão de produção de citoquinas pode modificar-se com predomínio de um padrão Th1 em fases iniciais e um padrão Th2 em fases mais avançadas. O significado preciso desta mudança é controverso, no entanto alguns autores defendem a sua extrema importância. Voltaremos a abordar depois esta questão.

Também não são claros os mecanismos pelos quais o vírus provoca a destruição de células do sistema imunitário.

Pensa-se que a deplecção de células T CD4+ pode ser devida a um efeito citopático do vírus nas células infectadas, a fenómenos de auto-imunidade e à destruição de células infectadas após estimulação, o que poderia ser acelerada pela deficiência de IL2.

A deficiência de IL2 seria também

Quadro 3 (Adaptado de Solomon *e col*, 1991)

Depressão Imunitária	*Estimulação Imunitária*
– ↓ Células CD4+	– ↑ Adenopatias
– ↓ Proliferação de células T	– ↑ de células CD8+
– ↓ Produção de linfoquinas (IL2)	– ↑ de antigénios HLA – DR nas Cél. CD8+
– ↓ R. Hipersensibilidade retardada	– Activação celular B (IgG, IgA, IgE)
– ↓ Função de Monócitos/Macrófagos	– ↑ β2 microglobulina, neopetrina
– ↓ Citotoxidade de NK e CD8+	e receptores solúveis da IL2

responsável por algumas alterações funcionais das células CD4+ e CD8+. Por outro lado os monócitos/macrófagos que podem funcionar como um importante "reservatório" de vírus sofrem modificações em função da infecção que se traduzem numa alteração do padrão de produção de citoquinas que podem explicar sintomas como a caquexia, outros sintomas constitucionais, a depressão da medula óssea e a activação de células infectadas com a consequente replicação viral.

A activação de linfócitos B com aumento da produção de imunoglobulinas também parece associada ao aumento de IL6, IL1, e TNFα e à activação provocada por outras infecções virais (citomegalovírus, vírus de Epstein-Barr) que podem funcionar como co-factores que aceleram o desenvolvimento da doença.

Dada a complexidade dos processos envolvidos e as lacunas existentes no conhecimento destes mesmos processos, não são claras todas as interacções em jogo, quer a nível do sistema imunitário, quer em termos da produção de mediadores de comunicação entre este e os sistemas nervoso central e endócrino.

Em todo o caso se nos situarmos de novo na perspectiva da rede neuroimunoendócrina, surgem várias questões relativas à modulação possível da resposta imunitária por factores de nível psicossocial.

Antes de os abordarmos iremos detalhar um pouco a hipótese de Clerici e Berzofsky (1994) relativa ao papel do tipo de citoquinas produzidas pelas células do sistema imunitário e à sua importância na evolução da imunodeficiência provocada pelo VIH.

Citoquinas e alterações da imunidade na Infecção VIH

Clerici e Berzofsky (1994) aceitam a hipótese de que a progressão da infecção VIH para SIDA é acompanhada pela mudança do padrão de produção de citoquinas da resposta Th1 para a resposta Th2. A resposta Th1 é protectora face à infecção pelo VIH e potencialmente atrasa a evolução da mesma.

A caracterização destas respostas efectua-se dividindo os linfócitos T em duas subpopulações não de acordo com marcadores de superfície das células mas sim de acordo com o seu padrão de produção de citoquinas, como já referimos.

Os linfócitos Th1 secretam Interferão γ e IL2, enquanto que os linfócitos Th2 secretam IL4, IL5, IL6 e IL10 (Romagnani, 1991; Levy, 1998).

A activação da resposta Th1 suprime a resposta Th2 e vice-versa, através de citoquinas reguladores: o INFγ inibe os linfócitos Th2 e a IL4 e IL10 inibem os Th1.

Esta hipótese baseia-se na observação de que ao longo da infecção há na diminuição uma produção de IL2 e um aumento de IL4 e IL10, bem como em dados preliminares que sugerem que os *long term survivers* apresentam um padrão de produção de citoquinas predominante Th1 (Levy, 1998).

Os autores citam ainda outros dados que sugerem que a produção de IL2 *in vitro* possa ser um marcador de progressão da doença, e que *clones* de cél. T produtoras de INF γ podem inibir *in vitro* a replicação do VIH (Dolan *e col.*; Vyakarnam *e col.*, citados por Clerici e Berzofsky, 1994).

Foi também observado que a IL2 aumenta a actividade antiviral dos CD8+ e a IL10 bloqueia quer esta actividade, quer a produção de IL2 pelas células Th1, podendo assim promover a replicação viral por dois mecanismos (Walker e Levy, 1989; Walker, 1993).

A mudança do padrão Th1 para Th2 em resposta ao VIH seria extensível as outras infecções o que aumenta a susceptibilidade do organismo a agentes infecciosos que requerem uma resposta mediada pela imunidade celular, e desta forma também seria acelerada a progressão da doença.

Esta mudança de padrão será predictiva da diminuição do número de células CD4 ao longo da infecção.

Dado que a classificação Th1/Th2 tem sido questionada, Clerici e Berzofsky propõem uma classificação funcional das citoquinas:

- Citoquinas Tipo C – Estimulam a imunidade celular, diminuindo a humoral – IL2, IL12 e IFNγ.
- Citoquinas Tipo H – Estimulam a produção de anticorpos (imunidade humoral) e diminuem a imunidade celular – IL4, IL5, IL6 e IL10.

Esta hipótese levanta, de acordo com os autores, novas perspectivas terapêuticas com a possibilidade da utilização de citoquinas tipo C como agentes imunorreguladores.

Stress, Coping e Padrão Imunoneuroendócrino

Procurar relacionar a investigação sobre o *stress*, o *coping* e padrões imunoneuroendócrinos implica alguma cautela, já que os dados disponíveis apontam por vezes em sentidos opostos.

Assim, sobre a relação entre *stress* e sistema imunitário parece-nos útil pensar, de acordo com F. Toates (1995) que "alguns *stressors* em certas condições podem deprimir algumas partes do sistema imunitário".

Também nos parece importante avaliar a discussão acerca dos modelos animais de *stress* e imunidade (Koolhaas e Bohus, 1995), tendo em conta a necessidade de não extrapolar conclusões para espécies diferentes daquelas em que os estudos foram efectuados, nomeadamente a espécie humana.

De facto, como Leonard (1995) descreve, enquanto que em roedores o *stress* agudo aparece claramente ligado a uma imunosupressão e o *stress* crónico está associado a alterações adaptativas que podem incluir o aumento da resposta imunitária, nos estudos humanos verifica-se que o *stress* crónico não conduz necessariamente a modificações adaptativas.

Miller (1989) alerta para a necessidade de operacionalizar definições enfatizando vários aspectos importantes:

- Uma situação de estimulação externa ou interna é percebida como um *stressor* quando representa uma ameaça que desafia os mecanismos de *coping* do indivíduo.
- A resposta de *stress* é definida como a resposta a um *stressor*, que inclui um componente psicológico e outro fisiológico, sendo uma reacção normal do organismo que tende a repôr a homeostasia.
- Em relação aos vários *stressors* estudados (luto, *stress* académico, divórcio, solidão, privação do sono) foram encontradas relações estatisticamente significativas entre uma depressão da função imunitária e os eventos referidos (Schleifer *e col*., 1983; Irwin *e col*., 1987; Kiecolt-Glaser *e col*., 1984, 1987; Palmblad *e col*., 1979). No entanto, não há evidência de que estas alterações na função imunitária sejam clinicamente relevantes.
- Outra questão importante de acordo com Miller (1989) prende-se com a necessidade de controlar variáveis que podem interferir com o sistema imunitário, tais como hábitos dietéticos, exercício físico ou consumo de tabaco, álcool ou outras drogas.

No entanto, apesar das dificuldades referidas na operacionalização das noções e da dificuldade adicional que representa o facto de o mesmo evento poder desencadear diferentes efeitos em diferentes indivíduos, dispomos de evidências experimentais que apontam no sentido da relação entre situações de *stress* e depressão imunitária. Muller (1995) defende que esta associação pode ser explicada pelo efeito da IL1 a nível hipotalâmico.

O aumento de IL1 a nível do sistema nervoso central (Sapolsky, 1987; Shintani, 1995 cit em Maier e Watkins, 1998) estimula o eixo hipótalamo-hipófise – suprarrenal com aumento de glucorticóides, bem como o sistema nervoso simpático, com uma consequente imunossupressão.

Por outro lado Rosch (1995) descreve um conjunto de alterações imunitárias observadas em situações de *stress*: redução das citoquinas que estimulam a resposta Th1 e os macrófagos (IL2, IL12 e IFNγ) e um aumento nas citoquinas que promovem a resposta Th2 (IL4 e IL10).

Em relação aos mecanismos de *coping* e ao seu eventual papel nas alterações da função imunitária, existem alguns estudos na infecção pelo VIH que apontam para uma relação consistente, provavelmente mediada pelo papel protector ou disruptivo que o *coping* pode desempenhar.

Assim Ironson *e col*. (1994) descrevem uma associação predictiva entre o uso da negação e não envolvimento comportamental e a diminuição de CD4+ no *follow-up* de 1 ano, bem como uma maior probabilidade de progressão para a SIDA no *follow-up* de 2 anos.

Antoni *e col*. (1995) encontram uma relação significativa entre estratégias de *coping* passivas e défice imunitário em seropositivos, no *follow-up*

de 1 ano. Ao contrário o *coping* activo relaciona-se com uma melhor função imunitária.

Solano *e col*. (1993) descrevem uma associação entre estratégias de *coping* que incluem a negação e repressão e o aparecimento de sintomas físicos, num grupo de seropositivos para o VIH.

Mulder *e col.* (1995) descrevem a associação entre um *coping* activo, de confronto e uma evolução clínica mais favorável, no período de 1 ano.

No entanto Reed *e col.* (1994) descrevem que a aceitação realística como mecanismo de *coping* é fortemente predictiva de uma diminuição no tempo de sobrevida em homossexuais seropositivos.

Ironson *e col.* (1995) sugerem que estes resultados, com uma aparente contradição entre a negação e a aceitação realística, podem indicar que as reacções de *coping* extremas, quer no pólo de aceitação, quer no pólo da negação podem ser disfuncionais, sendo uma resposta intermédia a mais equilibrada.

Por outro lado, Bréard *e col.* (1995) abordam os correlatos neuroendócrinos do *coping*, enfatizando a importância da coordenação entre a adaptação fisiológica e o nível comportamental.

O *coping* é descrito como associado a um perfil de respostas hormonais com uma relativa especificidade para o tipo de comportamento envolvido. A estrutura responsável por este fenómeno parece ser o hipotálamo, com envolvimento da produção de CRF como a via principal de activação do eixo hipófise-suprarrenal e com uma provável mediação noradrenérgica como via alternativa.

Em estudos animais o *coping* activo aparece associado a uma activação do sistema nervoso simpático e o *coping* passivo a uma activação do eixo hipófise-suprarrenal (Koolhaas e Bohus, 1995).

O *coping* activo aparece também associado, noutros estudos, ao aumento da produção de IL2 e ao tempo de sobrevida mais longo (Hardy *e col*, 1990; Bohus, 1989 citados em Koolhaas e Bohus, 1995).

De que forma podemos relacionar as alterações da função imunitária, os níveis de *stress*, os mecanismos de *coping* e a evolução da infecção pelo VIH numa abordagem psico-neuro-imunológica?

No momento actual da investigação qualquer modelo que se proponha neste sentido será seguramente simplista, já que as lacunas no nosso conhecimento não nos permitem compreender a natureza de todos os factores envolvidos, e a sua interacção na rede imunoneuroendócrina.

No entanto é tentadora a aproximação entre os dados descritos e as características do funcionamento psicológico e do perfil imunológico dos *long term survivers* na SIDA.

Estes indivíduos, cuja sobrevida é pelo menos duas vezes superior à média esperada (Ironson, 1995), são descritos por alguns autores (Federspiel *e col.*, 1998), a nível psicológico, como apresentando menos sintomas de disfunção, uma noção da sua auto-eficácia elevada, um *coping* activo e

um nível de bem-estar semelhante ao de controlos saudáveis. A auto-eficácia e o *coping* activo são predictivos, numa análise de regressão, dos níveis de bem-estar e ausência de sintomas psicológicos.

Por outro lado, do ponto de vista imunológico, a não progressão da infecção tem sido correlacionada com uma activação de células NK e uma resposta CD8+ vigorosa, com a produção de anticorpos neutralizadores e com o predomínio de um padrão Th1, com síntese de IL2, IL12 e IFN γ (Cao *e col*., 1995; Klimas *e col*., 1994; Hall, 1994).

Seria importante investigar, por exemplo, a relação entre os níveis de IL2, a resposta imunitária e os aspectos psicológicos ou comportamentais.

Terminamos com uma citação de David Felten, que embora longa, nos parece sumarizar o estado actual e a receptividade em geral, à abordagem psiconeuroimunológica:

... *"Perhaps one of the greatest gaps in our present knowledge is the link between measures of immune responses, as presently evaluated in most assay systems, and the health consequences in specific diseases or in normal physiological functioning of the immune system.*

As an example, whereas conditioning may produce relatively modest, although predictable, changes in the amplitude of immune responses, the health consequences of conditioned immunosuppression for animals with autoimmune disease is extended life, a significant biological end point for most investigators.

Perhaps in vivo immunology will come to be appreciated as a legitimate part of physiology rather than an autonomous field with no outside interactions.

It is a tragedy that it took a disease such as acquired immune deficiency syndrome (AIDS) to make this a more acceptable concept."

David L. Felten - 1991
"A Personal Perspective on Psychoneuroimmunology"
In: Psychoneuroimmunology - 2nd edition

Summary:

Understanding the relationship between psychological factors and homeostatic balance, or the beginning and evolution of diseases, will probably rest upon the knowledge of complex interactions between nervous, endocrine and immune systems. Psychoneuroimmunology looks forward the integration of these systems' functioning and communication in the integrated circuit.

This paper presents a brief review about the immuneneuroendocrine network, the immune system and cytokines, as well as about Acquired Immune Deficiency Syndrome. AIDS clinical evolution and immunologic consequences of HIV infection are approached from a psychoneuro-immunological point of view, trying to link and relate psychological factors, such as stressors' effects or coping patterns, and the response of the whole body.

Key-words*: AIDS; Psychoneuroimmunology; Immuneneuroendocrine network; Stress; Coping.*

BIBLIOGRAFIA

- Ader R. Foreword. In B. Leonard and K. Miller (Ed.) *Stress, the Immune Sistem and Psychiatry*. John Wiley & Sons, Chichester 1995; pp IX-XIII.
- Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosom Med* 1975; 37: 333-40.
- Antoni MH, Goldstein D, Ironson G, LaPierre A, Fletcher MA. Coping responses to HIV-1 serostatus notification predict concurrent and prospective immunologic status. *Clinical Psychology and Psychotherapy* 1995; 2(4): 234-248.
- Arzt E, Buric R, Stelzer G, Stalla J, Sauer J, Renner U, Stalla GK. Interleukin involvement in anterior Pituitary cell growth regulation: effects of IL2 and IL6. *Endocrinology* 1993; 132: 459-467.
- Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vezinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS), 1983.
- Besedowsky H. Psychoneuro-immunology: An Overview. In H.J. Schmoll, U. Tewes and N.P. Plotnikoff (Ed.) *Psychoneuroimmunology: Interactions between brain, nervous system, behavior, endocrine and immune system*. Hografe & Huber, Lewinston, New York 1992; pp 13-16.
- Besedowsky H, Del-Rey A. Physiological implications of the immuneneuroendocrine network. In R. Ader, D. Felten and N. Cohen (Ed.) *Psychoneuroimmunology*, 2nd Ed., Academic Press, New York 1991; pp 589-597.
- Bréard J, Costa O, Kordan C. Organization and functional relevance of neuroimmune networks. In B. Leonard and K. Miller (Ed.) *Stress, the Immune Sistem and Psychiatry*. John Wiley & Sons, Chichester 1995; pp 17-36.
- Cao Y, Qin L,Zhang L, Safrit J, Ho DD. Virologic and immunologic characteristics of long-term survivors of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 201-208.
- Carr A, Penny R. Clinical Immunology. In Bradley, J. and McCluskey, J. (Ed.) *Human immuno-deficency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome*. Oxford University Press, Oxford 1997; pp 28-58.
- Centers for Disease Control. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41 (RR-17): 1-19.
- Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, Laurent AG, Dauguet C, Katlama C, Rouzioux C. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 1986; 18; 233(4761): 343-6.
- Clerici M, Berzofsky JA. Cellular immunity and cytokines in HIV infection. *AIDS* 1994; 8 (suppl 1):S175-S182.
- Cunningham ET Jr, De Souza EB. Interleukin 1 receptors in the brain and endocrine tissues. *Immunol Today* 1993; 14: 171-176.
- Dantzer R, Mormed P. Psychoneuroimmunology of stress. In B. Leonard and K. Miller (Ed.) *Stress, the Immune System and Psychiatry*. John Wiley & Sons, Chichester 1995; pp 47-68.
- Dunn A. Psychoneuro-immunology: Introduction and general perspectives. In B. Leonard and K. Miller (Ed.) *Stress, the Immune System and Psychiatry*. John Wiley & Sons, Chichester 1995; pp 1-16.
- Federspiel B, Kaelin W, Knopp C, Long S, Von Overbeck J. Psycological aspects of asymptomatic long term survivors in Switzerland. *Abstract* presented at 12th Word AIDS Conference (60449), 1998.
- Felten D, Cohen N, Ader R, Felten S, Carlson S. Central neural circuits in-

volved in neural-immune interactions. In R. Ader, D. Felten and N. Cohen (Ed.) *Psychoneuro-immunology*, 2nd Ed., Academic Press, New York 1991; pp 3-19.
- Gagnerault M, Touraine P, Savino W, Kelly PA, Dardenne M. Expression of prolactin receptors in murine lymphoid cells in normal and autoimmune situations. *J Immunol Amer Ass Immunologists* 1993; 150: 5673-5681.
- Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, Robert-Guroff M, Richardson E, Kalyanaraman VS, Mann D, Sidhu GD, Stahl RE, Zolla-Pazner S, Leibowitch J, Popovic M. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 20; 220 (4599): 865-7.
- Hopkins SJ, Rothwell NR. Cytokines and the nervous system I: expression and recognition. *TINS* 1995; Vol. 18, Nº2.
- Ironson G, Friedman A, Klimas N, Antoni M, Fletcher MA, LaPerriere A, Simoneau J, Schneiderman N. Distress, denial and low adherence to behavioral interventions predict faster disease progression in gay men infected with Human Immunodeficiency Virus. *Intern J Behavioral Medicine* 1994; 1(1): 90-105.
- Ironson G, Solomon G, Cruess D, Barroso J, Stivers M. Psychosocial factors related to long-term survival with HIV/AIDS. *Clin Psychol and Psychotherapy* 1995; 2(4): 249-266.
- Irwin M, Daniels M, Bloom ET, Smith TL, Weiner H. Life events, depressive symptoms, and immune function. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 437-441.
- Janeway C, Travers P. *Immunobiology – The Immune System in Health and Disease*. 2nd Ed, Current Biology Ltd/ Garland Publishing Inc, New York, 1996, pp 10--22.
- Karanth S, Lyson K, McCann SM. Role of nitric oxide in interleukin 2-induced corticotropin-releasing factor release from incubated hypothalami. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 15; 90(8): 3383-7.
- Kiecolt-Glaser JK, Garner W, Speicher C, Penn GM, Holliday J, Glaser R. Psychosocial modifiers of immunocompetence in medical students. *Psychosom Med* 1984; 46: 7-14.
- King MG. Pituitary-adrenal influences on immunoconditioning. In H.J. Schmoll, U. Tewes and N.P. Plotnikoff (Ed.) *Psychoneuroimmunology: Interactions between brain, nervous system, behavior, endocrine and immune system*. Hografe & Huber, Lewinston, New York 1992; pp 172-184.
- Klapp B, Leyendecker B, Bartholomew U, Jesberg B, Scheer J. Psychological factors influencing the course of infections disease, e. g. Acute viral hepatitis. In H.J. Schmoll, U. Tewes and N.P. Plotnikoff (Ed.) *Psychoneuro-immunology: Interactions between brain, nervous system, behavior, endocrine and immune system*. Hografe & Huber, Lewinston, New York 1992; pp 199-215.
- Klimas N, Patarca R, Walling J, Garcia R, Mayer V, Moody D, Okarma T, Fletcher MA. Clinical and immunological changes in AIDS patients following adoptive therapy with activated autologous CD8 T cells and interleukin-2 infusion. *AIDS* 1994; 8:1073-1081.
- Koolhaas J, Bohus B. Animal models of stress and immunity. In B. Leonard and K. Miller (Ed.) *Stress, the Immune System and Psychiatry*. John Wiley & Sons, Chichester 1995; pp 69-84.
- Leonard B. Stress and immune system: immunological aspects of depressive illness. In B. Leonard and K. Miller (Ed.) *Stress, the Immune System and Psychiatry*. John Wiley & Sons, Chichester 1995; pp 113-136.
- Levy J. *HIV and the Pathogenesis of AIDS*. 2nd Ed, American Society for Microbiology, Wahsington DC 1998; pp 260-263.

- Licínio J, Seibyl JP, Altemus M *et al*. Elevated levels of interleukin-2 in neuroleptic-free schizophrenics. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1408-10.
- Maes M, Meltzer HY, D'Hondt P, Cosyns P, Blockx P. Effects of serotonin precursors on the negative feedback effects of glucocorticoids on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in depression. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20(2): 149-67.
- Maier SF, Watkins LR. Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychological Review* 1998; 105(1): 83-107.
- McMichael AJ, Walker BD. Citotoxic T lymphocyte epitopes: implications for HIV vaccines. *AIDS* 1994; 8, S155-513.
- Merril JE. Macroglia: neurall cells responsive to lymphokines and growth factors. *Immunol Today* 1987; 8: 146-50.
- Miller A, Norin A. Neural-immune interactions. In: A. Miller (Ed.) *Depressive Disorders and Immunity*. American Psychiatric press, Washington DC 1989; pp 23-50.
- Mulder CL, de Vroome EM, van Griensen G, Antoni M. Dristraction as a predictor of the biological course of HIV-1 infection over a 7 year period in gay men. *Psychosomatic Medicine* 1995; 57, 67 (Abstract).
- Müller N. Psychoneuroimmunology: Implications for the drug treatment of psychiatric disorders. *CNS Drugs* 1995; 4(2):125-140.
- Nowak MA, McMichael AJ. How HIV defeats the immune system. *Scient Amer* 1995; 42-9.
- O'Leary A. Stress, emotion and human immune function. *Psychological Bulletin* 1990; 108(3): 363-382.
- Palmblad J, Petrini B, Wasserman J, Ackerstedt T. Lymphocyte and granulocyte reactions during sleep deprivation. *Psychosom Med* 1979; 41:273-278.
- Playfair J. *Infection and Immunity*. Oxford University Press, Oxford 1995; pp 43-66.
- Price L, Rasminssen S. Stress and depression: Is neuroimmunology the missing link? *Harvard Rev Psychiatry* 1997; 5(2): 108-112.
- Reed GM, Kemeny ME, Taylor SE, Wang HJ, Visscher BR. Realistic acceptance as a predictor of decreased survival time in gay men with AIDS. *Health Psychology* 1994b; 13(4): 299-307.
- Romagnani S. Human TH2 and TH2 subsets: doubt no more. *Immunology Today* 1991; 12(8): 256-57.
- Rosch P. Future directions in psychoneuroimmunology: Psychoelectroneuroimmunology? In: B. Leonard, K Miller (Ed.) *Stress, the Immune Sistem and Psychiatry*. John Wiley & Sons, Chichester 1995; pp 207-231.
- Saphier D. Neurophysiological and endocrine consequences of immune activity. *Psychoneuroendocrinology* 1984; 14(1-2): 63-87.
- Savino W, Dardenne M. Immuneneuroendocrine interactions. *Immunology Today* 1995; 16(7): 318-322.
- Schleifer SJ, Keller SE, Camerino M, Thornton JC, Stein M. Suppression of lymphocyte simulation following bereavement. *JAMA* 1983; 250: 374.
- Solano L, Costa M, Salvati S, Coda R, Aiuta F, Mezzaroma I, Bertini M. Psychosocial factors and clinical evolution in HIV-1 infection: A longitudinal study. *J Psychosomatic Research* 1993; 37(1), 39--51.
- Solomon G, Kemeny M, Temoshok L. Psychoneuroimmunologic aspects of human immunodeficiency virus infection. In R. Ader, D. Felten and N. Cohen (Ed.) *Psychoneuro-immunology*. 2nd Ed, Academic Press, New York 1991; pp 1081-1106.

• Toates F. *Stress – Conceptual and Biological Aspects*. John Wiley & Sons, Chichester 1995; pp 72-85.

• Walker CM. Non-cytolytic control of HIV replication by CD8+ T Cells. *Semin Immunol* 1993; 5: 191-201.

Informação sobre o autor

* Psiquiatra. Assistente de Psicologia Médica da Faculdade de Medicina de Lisboa