



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE
COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA A
ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE
ESTUDOS DO MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

CATARINA PELIZ REIGOTA

STRESS E DOENÇA ALÉRGICA

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTIFICA DE IMUNOLOGIA CLÍNICA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

Prof. Doutor CELSO PEREIRA

Prof. Doutor FREDERICO REGATEIRO

FEVEREIRO / 2016

Agradecimentos

Começo por agradecer ao meu orientador Prof. Doutor Celso Pereira pelos seus ensinamentos e conselhos, disponibilidade, rapidez na resposta a dúvidas e também incentivo ao longo da realização deste trabalho.

Ao meu co-orientador Prof. Doutor Frederico Regateiro pela ajuda prestada e disponibilização de informação necessária ao trabalho.

Agradeço ainda aos meus pais pelos ensinamentos e apoio, ao meu irmão e restante família pelo apoio, preocupação e incentivo.

Agradeço ao meu namorado por estar sempre presente, pelas palavras motivadoras, carinho e pela companhia.

Agradeço às minhas grandes amigas pela amizade, apoio, paciência e ânimo.

Índice

Tabela de Acrónios e Abreviaturas.....	4
Resumo.....	6
Palavras-chave.....	6
Abstrat	7
Introdução	8
Materiais e métodos.....	10
Objetivos.....	11
Discussão.....	12
Definição de <i>Stress</i>	12
Definição de Alergia	14
Influência do <i>stress</i> no sistema nervoso e sistema endócrino	24
Relação entre o <i>stress</i> e o Sistema Imune	28
Influência do <i>stress</i> na dermatite atópica	31
Inflamação neurogénica.....	32
Mediadores do prurido	35
Vias de transmissão do prurido	42
Influência do <i>stress</i> no prurido	44
Tratamento do prurido na dermatite atópica.....	47
Conclusão.....	48
Referências Bibliográficas.....	49

Abreviaturas

NK – Natural Killer

SNA – sistema nervoso autónomo

SNS – sistema nervoso simpático

SNP – sistema nervoso parassimpático

SNANS - sistema não adrenérgico não colinérgico

VIP – péptido intestinal vasoativo

SP – substância P

CGRP – péptido relacionado com o gene da calcitonina

CRH - hormona corticotropina

ADH – hormona anti-diurética

HHSR – eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal

ACTH – hormona adrenocorticotrófica

POMC – pró-opiomelanocortina

NGF – fator de crescimento do nervo

BDNF – fator neutrófico derivado do cérebro

TRKA – tropomyosin- related kinase A

NK – 1 – recetor específico para a substância P

NK – 2 – recetor específico para a neurocinina A

NK – 3 – recetor específico para a neurocinina B

NEP – endopeptidase neutra

ACE – enzima conversora da angiotensina

TNF – α – fator necrose tumoral

IFN – γ – interferão γ

MHC – complexo maior histocompatibilidade

Resumo

O *stress* é um fator importante na perturbação da homeostasia do organismo como um todo. Tendo em conta as características do fator *stressante* e do indivíduo, o *stress* pode exacerbar as manifestações das doenças alérgicas, em particular da dermatite atópica, com enorme impacto na qualidade de vida do doente.

Neste trabalho abordamos os mecanismos fisiopatológicos através dos quais o *stress* influencia a evolução da doença alérgica. A ativação do sistema nervoso simpático e do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal resulta na libertação de mediadores, como catecolaminas e cortisol, que, quando sob a influência de *stress* crónico provocam um desequilíbrio na relação Th1/Th2, favorecendo as respostas Th2 que determinam a resposta alérgica. Ocorre também a ativação do sistema peptidérgico com libertação de neuromediadores inflamatórios importantes para este tipo de inflamação. Esta por sua vez contribui para as manifestações da doença alérgica em diversos órgãos como a pele, promovendo vasodilatação com aumento da permeabilidade vascular e edema, recrutamento e ativação de diversas células imunoinflamatórias e prurido.

O prurido é um dos principais sintomas da dermatite atópica e pode ser intensamente agravado pelo *stress*. A maioria dos anti-histamínicos *H1* não tem efeito benéfico no prurido da dermatite atópica, o que sugere que vias não dependentes da histamina estejam ativadas e sejam preponderantes.

Recentemente, novas abordagens terapêuticas têm sido exploradas para o controlo do *stress*, e do seu impacto na doença alérgica, de que é exemplo a hipnose.

Palavras – chave: *stress*, doença alérgica, sistema imune, sistema neuroendócrino, inflamação neurogénica, neuropéptidos/neurotrofinas.

Abstrat

Stress is a major factor in the disruption of homeostasis of the body as a whole. Considering the characteristics of the stressful factor and the individual susceptibility, stress can exacerbate the manifestations of allergic diseases, particularly of atopic dermatitis, with great impact on the patient's quality of life.

In this thesis we explore the pathophysiological mechanisms whereby stress influences the development of allergic diseases. The activation of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis results in the release of mediators, such as catecholamines and cortisol. Under the influence of chronic stress, these mediators cause an imbalance between Th1/Th2 responses, encouraging the Th2 response involved in allergic pathology. There is also an activation of the peptidergic system, with the release of inflammatory neurotransmitters important for this type of inflammation. This, in turn, contributes towards allergic diseases manifestation in various organs such as the skin, promoting vasodilatation with increased vascular permeability and edema, as well as the recruitment and activation of various immunoinflammatory cells, and the development of pruritus.

Pruritus/Itching is one of the main symptoms in atopic dermatitis and it can be intensely aggravated by stress. Most anti-histamines H1 do not have a positive effect on atopic dermatitis itching, suggesting that histamine-independent pathways are activated and preponderant.

Recently, new therapeutic approaches have been explored to control stress and its impact on allergic disease, as exemplified by hypnosis.

Key-words: *stress*, allergic disease, immune system, neuroendocrine system, neurogenic inflammation, neuropeptides/ neurotrophins.

Introdução

O termo *stress*, apesar de banalizado nos dias de hoje, intrigou o ser humano desde 200 D.C quando o grego Galeno afirmou, após observar várias mulheres, que quando estas se encontravam melancólicas eram mais suscetíveis a patologias da mama. De fato, esta relação entre o *stress* e a alteração da saúde do indivíduo tem vindo a ser estudada ao longo de toda a história da Medicina, até aos nossos dias.

Definir “*stress*”, é uma tarefa árdua, e existem inúmeras definições tornando-se nos dias de hoje uma palavra vulgar no vocabulário quotidiano. Do ponto de vista da OMS é considerado um problema de saúde pública bastante frequente. Estima-se que mais de 75% do recurso a cuidados médicos esteja relacionado com o *stress* (1). De uma forma geral, o *stress* é entendido como resultado de vários desencadeadores stressantes que alteram os mecanismos que permitem a estabilidade fisiológica do organismo, ou seja, alteram a homeostasia fisiológica. Esta alteração pode ser necessária para que o indivíduo se defenda de situações prejudiciais, como se de um alerta se tratasse. Contudo, em situações persistentes ou crónicas e em indivíduos suscetíveis, o *stress* resulta num efetivo fator prejudicial.

De fato, o *stress* pode ter origem em diversas doenças e também dar origem a várias patologias, entre elas a patologia alérgica. As doenças alérgicas ocorrem por uma disfunção do sistema imune e são muito prevalentes, estimando-se que 30% da população mundial apresente alguma expressão clínica de alergia (1). As evidências de que o *stress* se relaciona com o aparecimento e a exacerbação das doenças alérgicas são cada vez mais profusamente descritas na literatura.

Para entender a ligação entre *stress* e doença alérgica é necessário ter presente que o sistema nervoso e o sistema imune interagem com o propósito de defender o organismo, mas cada um com as suas características. Em resposta a estímulos agressores, o sistema nervoso periférico

comunica diretamente com as células imunitárias, modulando tanto a imunidade adquirida como a imunidade inata, e originando uma resposta inflamatória denominada de inflamação neurogénica. No entanto, quando esse equilíbrio se perde ou se torna instável, as terminações nervosas periféricas podem condicionar uma disfunção do sistema imune que conduz à exacerbação ou à facilitação de doenças alérgicas.

O *stress* pode influenciar o sistema imune através de 3 diferentes vias: (1) sistema nervoso autónomo com a produção das catecolaminas noradrenalina e adrenalina; (2) pela ativação do eixo hipotálamo–hipófise–suprarrenal com produção de cortisol e (3) libertação de neurotransmissores como neurotrofinas e neuropéptidos (substância P), que condiciona inflamação neurogénica.

O conhecimento dos mecanismos e interações celulares entre os constituintes da pele e o sistema imune e nervoso pode ajudar a compreender a exacerbação da doença alérgica provocada pelo *stress*, originando novas linhas de investigação e novos tratamentos.

Com o presente trabalho pretendo refletir nos mecanismos envolvidos no impacto do *stress* na doença alérgica, visto serem ambas duas entidades com enorme impacto na saúde pública.

Assim, e porque a doença alérgica é muito abrangente e com inúmeros mecanismos fisiopatológicos e especificidades muito particulares dependendo do sistema envolvido, procurou-se centrar as implicações dicotómicas entre o *stress* e alergia na dermatite atópica, uma vez que o prurido está, objetivamente, presente e constitui um modelo peculiar de estudo.

Materiais e Métodos

Para realização deste trabalho, a minha análise e revisão de literatura sobre o *stress* e doença alérgica foi realizada no PubMed e Google com pesquisa de artigos entre 2007 e 2015, tanto de língua Portuguesa como de Língua Inglesa.

Como palavras-chave foram utilizadas as seguintes combinações: “*Stress*”; “*Alergia*” (Allergy); “*Prurido*” (itch); “*sistema neuroendócrino*” (neuroendocrine system); “*sistema imune*” (immune system), “*inflamação neurogénica*” (neurogenic inflammation), “*imunopatologia*” (immunopathology), “*neuropéptidos*” (neuropeptides), “*neurotrofinas*” (neurotrophins), “*dermatite atópica*” (atopic dermatitis).

Da análise dos trabalhos disponíveis na literatura selecionaram-se os que se consideram mais relevantes.

Objetivos

O objetivo deste trabalho é descrever os mecanismos de interação entre o sistema nervoso e o sistema imune e a forma como o *stress* pode levar à desregulação do sistema imune, iniciando ou exacerbando a patologia alérgica.

Analisemos em maior detalhe a influência do *stress* na fisiopatologia do prurido em doenças alérgicas, com particular atenção para a dermatite atópica, onde a exacerbação do prurido provocada pelo *stress* contribui de forma determinante para o dano da barreira epidérmica.

Discussão

1) Definição de Stress

Segundo a Organização Mundial de Saúde, o *stress* é uma doença que afeta mais de 90 % da população mundial. No entanto, apesar de ser muito frequente, foi apenas em 1936 que Hans Selye, filósofo e médico endocrinologista austríaco, começou a estudar com bases científicas o *stress*, ao publicar na revista Nature uma síndrome denominada “Síndrome da adaptação geral” que consistia numa reação do organismo para que este se adaptasse a uma nova condição que lhe era imposta. Esta síndrome caracterizava-se por hipertrofia das glândulas suprarrenais, úlceras gástricas e diminuição do tamanho do timo, baço e gânglios linfáticos. Selye reconheceu o *stress* como uma resposta generalizada e inespecífica do organismo a um estímulo ou situação stressante. (2)

De fato, o *stress* é hoje em dia reconhecido com sendo uma adaptação do próprio organismo a um estímulo que ameace perturbar a homeostasia do mesmo. O estímulo pode ser físico como por exemplo uma doença; psicológico como a perda do emprego ou uma combinação de ambos.(3) Pode ainda ser definido como sendo agudo (duração de horas a dias) ou crónico (duração de meses a anos) (4). O *stress* agudo, é, geralmente uma resposta adaptativa adequada à ameaça ou estímulo, sendo necessário e benéfico para o bem – estar ou sobrevivência do organismo. No entanto, ao tornar-se crónico, o *stress* pode converter-se numa resposta mal-adaptativa, prejudicial e patológica, sendo denominado de *distress*. Nestes casos, os mecanismos que levam à adaptação do organismo acabam por ser excessivos, acabando por o prejudicar. O *stress* crónico pode levar ao aparecimento ou agravamento de diversas patologias, nomeadamente: cardiovasculares (arteriosclerose, miocardiopatia isquémica, hipertensão arterial); psiquiátricas (depressão); endócrinas (diabetes mellitus, dislipidémia); gastrintestinais (síndrome do cólon irritável); neurológicas (acidentes

vasculares cerebrais) (3). As mesmas patologias podem desencadear ou agravar o *stress*, acabando por haver uma relação bidirecional.

No entanto, o *stress* não afeta todos os indivíduos da mesma forma. Tanto a sua intensidade como a sua duração dependem do tipo de *stress*, da idade, do sexo, da personalidade, da existência de psicopatologia prévia, dos mecanismos de defesa cognitivos e comportamentais, da predisposição genética, entre outros (4).

Em relação à doença alérgica, o *stress* é reconhecido como sendo um fator que pode desencadear, agravar a sintomatologia ou diminuir a resposta ao tratamento, sendo a dermatite atópica um exemplo desta influência (4). É então necessário perceber a influência do *stress* na neuroimunoregulação que por sua vez afeta a hipersensibilidade a estímulos ambientais que é característica desta doença alérgica de expressão cutânea.

2) Definição de Alergia

Antes de perceber de que forma a doença alérgica afeta o indivíduo, torna-se importante perceber as diferentes etapas e os principais constituintes do sistema imune.

O sistema imune humano evoluiu durante milhões de anos para desenvolver mecanismos de defesa contra microrganismos e seus fatores de virulência.

Classicamente, o sistema imunitário divide-se em dois tipos de imunidade que interagem de forma complementar e sinérgica, são eles:

- Imunidade inata: utiliza proteínas codificadas pela linhagem germinativa para reconhecer patógenos através de padrões moleculares altamente conservados filogeneticamente. Encontra-se presente desde o nascimento e, ao contrário do sistema adaptativo, o sistema inato não apresenta especificidade nem memória. A sua intensidade não se altera com o número de exposições.

É constituída por barreiras físicas como a pele e mucosas, barreiras químicas como o pH, barreiras biológicas como a inflamação ou febre e por uma grande variedade de células com diferentes propriedades, em que se incluem: células fagocíticas (monócitos/macrófagos, neutrófilos), células dendríticas, linfócitos *Natural Killer* (NK), basófilos, eosinófilos, mastócitos, células endoteliais e células epiteliais (5).

Tem como objetivo remover o estímulo por diversos mecanismos, entre eles a fagocitose, libertação de mediadores inflamatórios, ativação de proteínas do complemento, síntese de proteínas de fase aguda, citocinas e quimiocinas (6). Os componentes deste tipo de imunidade induzem uma resposta inflamatória, processo que envolve componentes vasculares, celulares assim como substâncias solúveis.

Entre os componentes celulares existe uma divisão de tarefas entre os diferentes tipos celulares, de forma a adequar a resposta do sistema inato ao tipo de patógeno infeccioso.

Os macrófagos, que se originam dos monócitos são uma das primeiras linhas de defesa celular do organismo. Têm a capacidade de fagocitar e destruir microrganismos através de enzimas proteolíticas e produção de radicais livres de O_2 tóxicos como peróxido de hidrogénio (H_2O_2) e óxido nítrico (NO) (5). Durante a reação inflamatória, os macrófagos podem atuar como células apresentadoras de antígenos reforçando a ativação de linfócitos T e linfócitos B através de moléculas co-estimuladoras e de mediadores pró-inflamatórios como IL-1 e TNF- α , IL - 12 (recruta resposta dos linfócitos auxiliares Th1), IL - 6 e quimiocinas (6).

As células dendríticas são bastante importantes tanto para a imunidade inata como adquirida, pois estabelecem a ligação entre os dois diferentes tipos de imunidade. Estas “capturam” os antígenos, ficam ativadas, migram pelos vasos linfáticos até os órgãos linfoides secundários e apresentam os antígenos aos linfócitos T. Permitem a diferenciação, maturação e regulam a função dos linfócitos T da resposta imune adquirida.

As células *Natural Killer* (NK) constituem uma importante linha de defesa inespecífica. São células citotóxicas que têm como função, para além de provocarem a lise de células tumorais ou infetadas por vírus, bactérias e protozoários, recrutar neutrófilos e macrófagos e ativar células dendríticas assim como linfócitos B e T (6).

A sua ativação e expansão é feita via IL-15, secretada pelos macrófagos. Estas células têm como propriedade a libertação de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-2 e IFN - γ (6).

Os mastócitos são células centrais no processo inflamatório alérgico. Estes possuem na sua superfície recetores de alta afinidade (Fc ϵ RI), ligados a IgE, que são ativados pelo reconhecimento de antígenos multivalentes pela IgE (6). Quando em contato com o alérgeno desencadeiam reação de hipersensibilidade do tipo I. No entanto, os

mastócitos podem ser ativados mesmo de forma independente da ligação à IgE, por exemplo por agentes físicos como trauma mecânico, frio ou calor (6). Quando os mastócitos são ativados ocorre desgranulação e libertação de mediadores inflamatórios (6).

Os eosinófilos têm também um papel importante nas reações alérgicas. Estes são recrutados para o local da reação por moléculas de adesão e quimiocinas. Estabelecem ligação com o recetor FcεRI com a IgE ligada ao antígeno-alvo e libertam o conteúdo granular, induzindo inflamação. Libertam citocinas inflamatórias como IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 e TNF-α (6).

Em resumo, a inflamação é composta de sinais essenciais para a ativação de linfócitos B e linfócitos T, representantes da imunidade adquirida, específica.

- Imunidade adquirida: provém da atividade de células especializadas, nomeadamente os linfócitos. Resulta de recetores de antígenos nos linfócitos T e B por rearranjos de genes na linhagem germinativa. Estes recetores na superfície dos linfócitos são específicos, correspondendo a uma imunidade específica contra certos agentes invasores como bactérias ou vírus, resultante do sistema linfoide do organismo (5). Ao contrário da imunidade inata, esta apresenta especificidade e diversidade de conhecimento de antígenos, memória, autolimitação e tolerância a componentes do próprio organismo (6).

No primeiro contato com o antígeno ocorre ativação de linfócitos B “virgens” que se vão diferenciar em plasmócitos produtores de anticorpos e células de memória, com produção de anticorpos específicos contra o antígeno indutor. Observa-se então um aumento exponencial dos níveis de anticorpos, seguido de uma fase de platô e depois ocorre uma diminuição progressiva dos seus níveis. No entanto, ao entrar em contato

com o antígeno pela segunda vez, este é reconhecido por uma população de linfócitos B de memória que se originaram do primeiro contato (7). A este fenómeno denomina-se de memória imunológica. Esta segunda resposta necessita de menor dose de antígeno para ser ativada, a produção de anticorpos é mais rápida e são atingidos níveis mais elevados, a fase de platô é mais duradoura e o seu declínio é mais lento (7). (Fig.1).

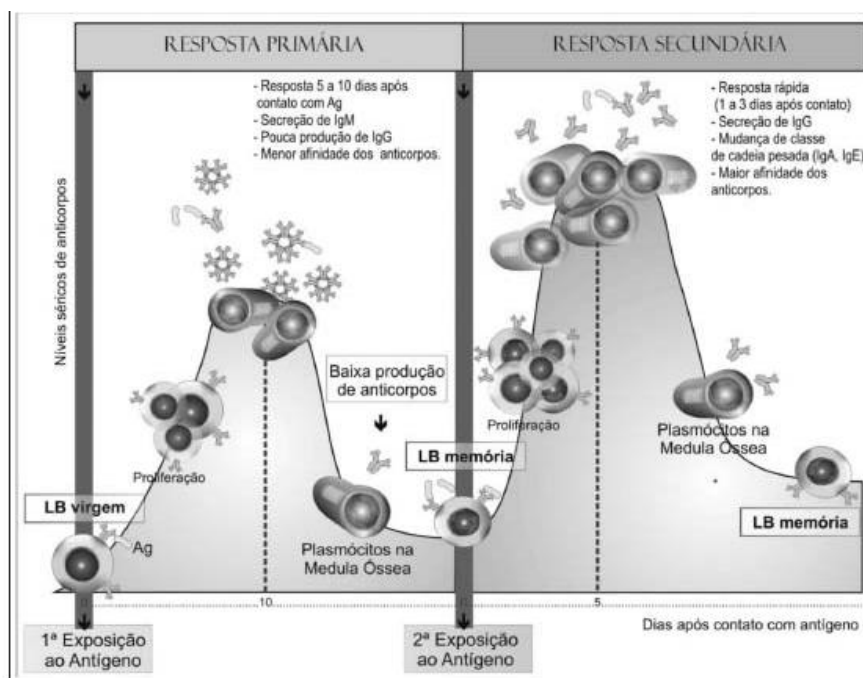


Figura 1 - Resposta primária e secundária ao antígeno (adaptado de Mesquita Júnior D, Araújo JAP, Catelan TTT, Souza AWS de, Cruvinel W de M, Andrade LEC, et al. Sistema imunitário - parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. Rev Bras Reumatol. 2010).

A imunidade adquirida assenta genericamente em:

- Linfócitos B, envolvidos na formação de anticorpos, ou seja, imunoglobulinas como a IgE, que é a classe de imunoglobulina responsável pela resposta imuno-inflamatória alérgica. Os anticorpos neutralizam ou destoem os antígenos contra os quais foram originados. A IgE interage com os mastócitos e basófilos que expressam recetores da superfície com elevada afinidade para IgE (FcεRI) e ficam recobertos por IgE. A ligação de antígenos específicos à

IgE presente à superfície de mastócitos/basófilos leva à desgranulação dos grânulos pré-formados destas células e à libertação de mediadores de resposta de hipersensibilidade imediata – tipo I (5), como a histamina.

Os linfócitos B caracterizam-se ainda por serem células apresentadoras de antígenos, na medida em que após processarem o antígeno ligado ao recetor de superfície geram-se péptidos que são expressos na membrana do linfócito B ligados a moléculas de complexo de maior histocompatibilidade (MHC) classe II, para a apresentação aos linfócitos T CD4+ (7).

- Linfócitos T: só reconhecem antígenos que sejam processados por moléculas de MHC na superfície de células apresentadoras de antígenos. Para a sua maturação é necessária a expressão dos coreceptores CD4+ e CD8+. Podem ser citotóxicos (CD8+), supressores ou helper (CD4+), sendo estes últimos fundamentais na regulação global da imunidade. As células T helper correspondem à maioria dos linfócitos T ativados e regulam as funções imunes pela produção de interleucinas que são mediadores proteicos (8).

Através do estímulo fornecido por uma célula apresentadora de antígeno (e.g., células dendríticas), os linfócitos precursores Th0 podem diferenciar-se em linfócitos Th1 e Th2 com indução de resposta aparentemente divergente. Ambos os fenótipos têm origem comum mas a sua diferenciação depende do reconhecimento do microambiente de citocinas secretadas pelas células dendríticas adjacentes.

População	Produtos libertados	Funções
Linfócito Th1	interferão- γ , IL-2	-Ativação de fagócitos -Produção anticorpos opsonizantes
Linfócito Th2	IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13	-Proliferação células B -Diferenciação células B -Produção de anticorpos -Ativação de eosinófilos
Linfócito Th17	IL-17, IL-22, IL-26, M-CSF, GM-CSF	-Expansão de células mieloides -Produção de quimiocinas -Produção de citocinas inflamatórias

Tabela 1 - Características gerais das células T auxiliares. Adaptado de Mesquita Júnior D, Araújo JAP, Catelan TTT, Souza AWS de, Cruvinel W de M, Andrade LEC, et al. Sistema imunitário - parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. Rev Bras Reumatol. 2010;

Mais recentemente foram descritas outras polarizações dos linfócitos T helper, como as Th17 e Th9, ou os fenótipos reguladores Foxp3⁺, induzidos ou Tr1 (7). As células Th17 são importantes como mecanismo de defesa contra bactérias extracelulares e fungos, provocando uma intensa quimiotaxia de neutrófilos para os locais de inflamação através da secreção de Il-8 por fagócitos e células locais (4). Secretam também as IL-17 que são indutoras de inflamação.

Um fator importante na diferenciação de linfócitos no sentido Th1 é a IL - 2 que é produzida por células de linhagem de monócitos/macrófagos. Células Th1 por sua vez, secretam interferão- γ (IFN- γ), que tem ação nos linfócitos Th0 induzindo a polarização na via de diferenciação Th1.

A resposta Th1 é necessária para que ocorra o controlo de patógenos intracelulares (7).

O IFN- γ em conjunto com outras citocinas (IL - 12, IL-2, TNF- α) estimula a atividade das células T citotóxicas, células *Natural Killer* (NK) e macrófagos.

A IL-12 e o IFN - γ inibem a diferenciação no sentido de Th2.

Quando a diferenciação ocorre no sentido de Th2, estes tipos de linfócitos libertam as citocinas IL-4, IL - 5, IL - 10, IL - 13.

A resposta Th2 é importante para a resposta a patógenos extracelulares ao ativar os linfócitos B e a produção de anticorpos específicos. Associa-se a doenças alérgicas na medida em que a IL - 4 estimula a mudança de classe (class-switch) de Ig da célula B para IgE e tem ainda ação anti-inflamatória sobre as células T e monócitos (7). Esta interleucina tem ainda a capacidade de suprimir a via Th1. Os anticorpos da classe IgE são responsáveis pela ativação dos mastócitos e basófilo, com o posterior recrutamento de células inflamatórias, como os eosinófilos e o desencadear ou exacerbar da inflamação alérgica. A IL-10 tem um papel fundamental na regulação da resposta excessiva com limitação das respostas pró-inflamatórias mediadas pelas células Th1 (5). A IL-5 induz a produção e a ativação dos eosinófilos (7).

Na resposta imunológica fisiológica, ocorre um equilíbrio entre a ativação tanto das células Th1 como das células Th2.

Alergia refere-se a uma resposta imunológica exagerada e inapropriada a uma substância que o sistema de defesa do organismo considera como sendo prejudicial, quando na realidade não o é. As substâncias podem ser algo inalado, ingerido ou com que simplesmente se entrou em contato. É denominada de atópica quando existe uma clara tendência familiar, ou seja, uma predisposição genética. Dermatite atópica e alergias alimentares normalmente apresentam-se como as primeiras manifestações de atopia na criança. Aproximadamente 50% das crianças com dermatite atópica desenvolvem asma e 75 % desenvolvem rinite alérgica. Estas entidades nosológicas fazem parte da marcha atópica e podem ser sequenciais ou manifestarem-se em simultâneo num indivíduo desde a infância, passando pela adolescência e depois quando adulto (1).

A síntese e secreção plasmática de IgE específica para o alérgeno resulta na sensibilização de células, como mastócitos e basófilos, que possuem o recetor com alta afinidade para esta imunoglobulina (FcεRI). Estas células são ativadas depois da exposição a um alérgeno específico após o “cross-linking” de duas moléculas de IgE, ou seja, quando o antigénio (alergénio) se fixa a vários anticorpos IgE ligados a um mastócito ou basófilo.

A ligação dos antigénios à IgE presente na superfície dos mastócitos e basófilos leva à sua desgranulação e libertação de mediadores responsáveis pelas alterações fisiopatológicas das doenças alérgicas. Estas podem dividir-se em 3 acontecimentos principais (5):

1. Aumento da permeabilidade vascular e condicionando a contração do músculo liso (através da libertação da histamina, fator de ativação das plaquetas, leucotrienos C4, D4 e E4 que originam a contração do músculo)
2. Quimiotaxia de outras células inflamatórias
3. Modulação de libertação de outros mediadores

Os mastócitos ativados através da IgE estimulam a produção e libertação de TNF – α que é uma citocina pró-inflamatória que por sua vez induz respostas das células endoteliais que favorecem a adesão dos leucócitos (5).

O desenvolvimento da doença alérgica depende de uma multiplicidade de fatores e condicionantes de que se salientam: genética, exposição a diversos tipos de ambiente, alimentação materna, nutrição na infância, obesidade, atividade física e *stress* psicológico (1)

3) Influência do stress no sistema nervoso e sistema endócrino

De que forma é que o *stress* adapta o organismo às constantes agressões? Quais os seus mecanismos? Para responder a estas questões é necessário compreender a forma de atuação do *stress*.

Quando ocorre uma situação de *stress* são ativadas duas vias distintas e em tempos diferentes, nomeadamente:

- Sistema Nervoso Autónomo (SNA) que é responsável por uma resposta imediata. Embora o SNA esteja continuamente ativo numa intensidade basal, quando é ativado por estímulos stressantes ocorre uma libertação maciça, denominada de reação de alarme ou resposta simpática ao *stress* (8). Os elementos stressantes levam à ativação do *locus coeruleus*, que é o principal centro noradrenérgico. Este inerva o hipocampo, a amígdala e o neocortex temporal. Tem como neurotransmissor a noradrenalina que ao ser segregada vem a ativar o sistema nervoso simpático (SNS) ou noradrenérgico. Outra resposta do SNA é a resposta parassimpática (SNP) ou sistema colinérgico, no qual o principal neurotransmissor é a acetilcolina. O SNS e o SNP têm respostas antagónicas mas necessárias para que se estabeleça um equilíbrio. Enquanto a estimulação simpática pode determinar excitabilidade neurogénica de determinado órgão, a estimulação parassimpática pode inibi-lo, atuando os dois de forma recíproca. Na verdade, o SNS mobiliza a energia e oxigénio necessários para a resposta de fuga ou luta na medida em que aumenta a frequência cardíaca, a pressão arterial e o metabolismo, diminui as secreções e a peristalse, induz vasoconstrição e broncodilatação, permite uma atividade mental mais intensa e midríase. O SNS estimula ainda a medula das glândulas supra-renais, o que leva a que estas secretem adrenalina (80%) e noradrenalina (20%) no sangue circulante. Os efeitos são exatamente os mesmos que os produzidos pela estimulação simpática direta nos

órgãos mas duram entre 5 a 10 vezes mais pois a sua remoção do sangue é muito lenta (8). As duas formas de estimular os órgãos, tanto diretamente como através das hormonas noradrenalina e adrenalina reforçam-se mutuamente e uma forma pode substituir a outra, representando um mecanismo de segurança. Já o SNP induz o aumento das secreções, vasodilatação e edema, e provoca ainda a broncoconstrição (4).

O terceiro sistema característico do SNA é não adrenérgico e não colinérgico (SNANC), também conhecido como peptidérgico. Apresenta vários mediadores importantes na inflamação neurogénica nomeadamente o péptido intestinal vasoativo (VIP), substância P (SP), péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) e as neurocininas A e B entre outras (4). Estes mediadores serão merecedores de posterior desenvolvimento e explanação.

- Sistema Neuroendócrino é caracterizado pela ativação do núcleo paraventricular do hipotálamo, estrutura anatómica onde se localizam os corpos celulares dos neurónios que secretam as hormonas corticotropina (CRH) e antidiurética (ADH). O núcleo paraventricular recebe conexões nervosas do sistema límbico e da parte inferior do tronco cerebral. Ou seja, um *stress* dito psicológico leva a um aumento rápido da CRH por maior atividade do sistema límbico (preponderante na região da amígdala e do hipocampo) que transmitem sinais ao hipotálamo ativando o núcleo paraventricular. Por outro lado, um *stress* físico, como um traumatismo ortopédico, fornece estímulos dolorosos que são transmitidos pelo tronco cerebral ao hipotálamo, ativando também o núcleo paraventricular (8).

As duas hormonas, CRH e ADH, ativam o eixo hipotálamo–hipófise–suprarrenal (HHSR), fazendo com que o lobo anterior da hipófise liberte a hormona

adrenocorticotrófica (ACTH). Por sua vez, a hormona ACTH atua na glândula suprarrenal tanto no córtex, levando à produção de glucocorticóides (ex: cortisol), como na medula, fazendo com que esta produza as catecolaminas adrenalina e noradrenalina (3).

O CRH pode ainda levar à ativação do *locus coeruleus* iniciando-se uma resposta do SNA.

O eixo HHSR é a via mais importante pelo qual o sistema nervoso central controla a resposta imune quando se encontra em situações stressantes.

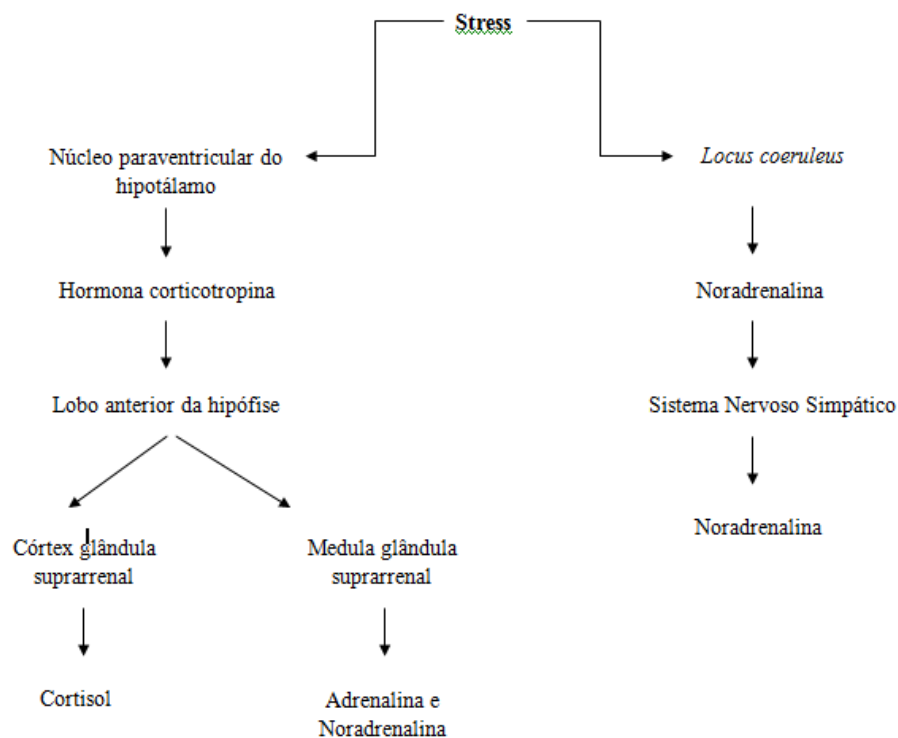


Figura 2 – Ativação do sistema nervoso simpático e sistema neuroendócrino pelo stress.
Adaptado de Montoro J, Mullol J, Jáuregui I, Dávila I, Ferrer M, Bartra J, et al. Stress and allergy. J Investig Allergol Clin Immunol. 2009.

Os estímulos stressantes não têm um efeito direto no controlo da secreção de cortisol pelas células da glândula supra-renal. De fato, este é exclusivamente controlado pela ACTH.

O cortisol desempenha um papel fundamental na regulação do eixo HHSR, na medida em que interfere e tem intervenção nos recetores presentes em variadíssimos tecidos alvo. Estes recetores são responsáveis por: (1) diminuir a síntese e secreção de CRH e ACTH por feedback negativo tanto no hipotálamo como na hipófise; (2) diminuir a expressão de CRH – R₁ (recetor de CRH) na hipófise ocorrendo ao mesmo tempo a diminuição da resposta destes ao efeito estimulador da CRH; (3) e ao se ligar aos recetores dos corticosteroides (GR) presentes no hipocampo, regular de forma negativa o núcleo paraventricular do hipotálamo e o eixo HHSR (4). Desta forma é obtida uma regulação na concentração plasmática de cortisol.

O cortisol desempenha variadas funções no organismo, entre elas, é a de potente anti-inflamatório através dos seguintes efeitos:

1. Bloqueia as primeiras etapas do processo inflamatório ao estabilizar as membranas dos lisossomas intracelulares dificultando a sua rutura, havendo a libertação de uma pequena quantidade de enzimas proteolíticas; diminui a permeabilidade capilar; diminui a migração dos leucócitos para o local da inflamação, assim como a fagocitose de células lesadas, reduz a temperatura corporal ao impedir a produção de IL-1 por leucócitos (estimulante do sistema de controlo hipotalâmico da temperatura) (8).
2. Caso o processo inflamatório já se tenha iniciado, permite a rápida resolução do processo, por mecanismos que ainda não se encontram totalmente esclarecidos (8).

O cortisol tem ainda efeito supressor no sistema imune, com marcada diminuição dos linfócitos, suprimindo especialmente a linhagem de linfócitos T (8).

Quanto à alergia, o cortisol é importante na medida em que interrompe a resposta inflamatória característica da doença alérgica, e de certa forma é um impedimento

homeostático da própria inflamação, uma vez iniciada, impedindo uma eventual evolução descontrolada para anafilaxia (8).

Tendo em conta os efeitos anti-inflamatórios do cortisol como é que o *stress* crónico pode levar a um aumento da inflamação exacerbando a alergia?

Em primeiro lugar é necessário realçar que o *stress* crónico tem como consequência a expressão de RNAm da CRH no hipotálamo e da pró-opiomelanocortina (POMC) (precursor de ACTH) na hipófise anterior originando desta forma a hipersecreção de CRH e ACTH. O POMC é influenciado pelo *stress*, pelo CRH e pela ADH. Por outro lado, a exposição contínua a níveis elevados de CRH reduz a expressão de recetores CRH-R1 na hipófise por feedback negativo, conduzindo a uma reduzida produção de ACTH em resposta ao CRH aumentado, tendo como resultado uma efetiva redução na produção de cortisol (4).

A hormona ADH atua sinergicamente com o CRH para potenciar a produção do ACTH, sem afetar a transcrição de POMC. Desta forma, mantém-se a resposta de ACTH a novos estímulos stressantes, apesar da depressão dos recetores de CRH secundária à ativação prolongada do eixo HHSR (4).

O cortisol não é apenas libertado em situações de *stress*. De fato, a secreção de glucocorticóides rege-se por um ciclo circadiano em que as velocidades de secreção de CRH, ACTH e cortisol se encontram elevadas pela manhã e diminuídas à noite, segundo a alteração cíclica de 24 horas nos sinais do hipotálamo que são responsáveis pela secreção de cortisol. A desregulação deste círculo circadiano parece coincidir com os efeitos deletérios do *stress* crónico (9). Os estímulos stressantes, podem anular o feedback-negativo direto do cortisol sobre os eixos, levando a exacerbações periódicas da secreção do cortisol ao longo de vários momentos do dia, inclusive à noite (8).

4) Relação entre o stress e o sistema Imune

O *stress* ao ativar tanto o sistema nervoso como o sistema endócrino influencia o sistema imune através de neurotransmissores, citocinas e hormonas endócrinas.

O *stress* crónico origina uma desregulação da resposta imune ao desencadear um desequilíbrio entre Th1 e Th2. A produção aumentada de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) e de cortisol suprime a produção de IL-12, dependente de células dendríticas, inibindo por sua vez a resposta Th1. Por sua vez, o cortisol e as catecolaminas têm também um efeito direto nas células Th2 levando à produção de IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13. Surge assim, um desequilíbrio que favorece a resposta Th2, responsável pelas alterações imunes induzidas pelo *stress* crónico (3).

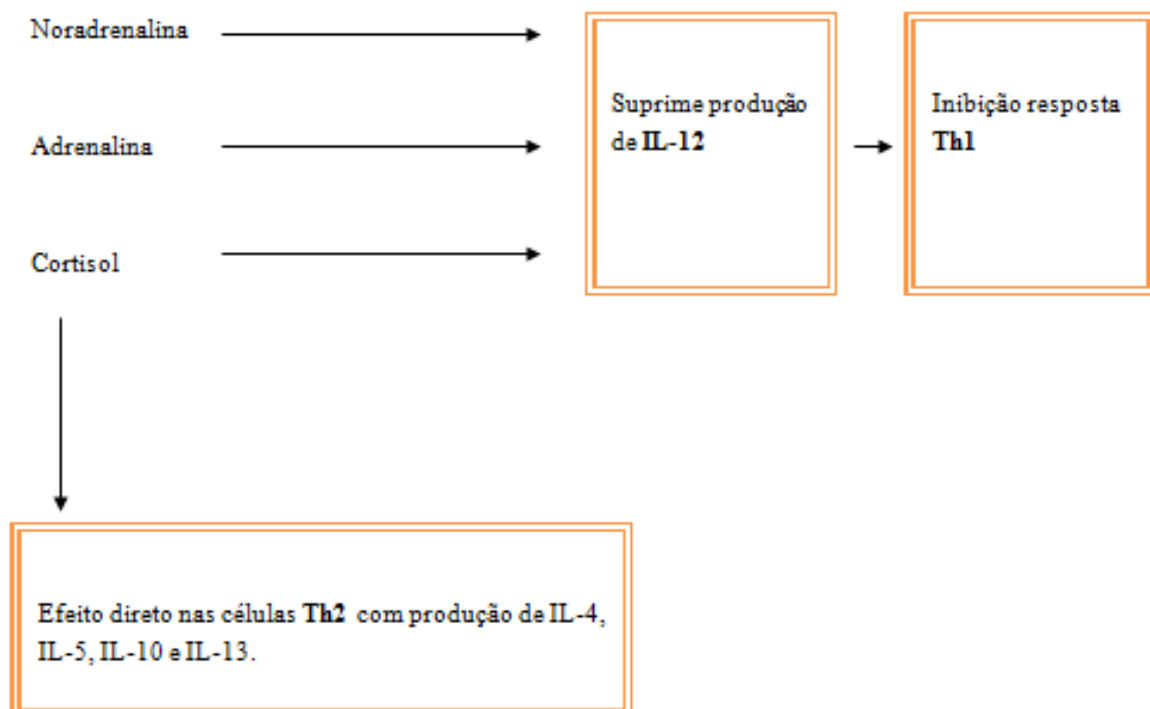


Figura 3 – Ação das catecolaminas e cortisol na resposta Th1 e Th2.

O desequilíbrio entre Th1/Th2 não ocorre apenas devido às catecolaminas e cortisol mas também por outros mediadores implicados na resposta ao *stress* como o VIP, que é um neuropéptido anti-inflamatório que favorece a resposta imunológica Th2.

Ou seja, no *stress* crónico as hormonas e neurotransmissores libertados têm influência na resposta imune, na medida em que ocorre uma libertação permanente de glucocorticóides, é ativado o eixo HHSR, ocorre uma redução da secreção da IL- 12 o que leva à alteração do sistema imune, aumentando a suscetibilidade a doenças alérgicas (3).

A resposta imune pode ser considerada imunoprotetora, imunopatológica ou imunoreguladora/supressora (9).

- Resposta imunoprotetora é aquela que promove cicatrização, elimina infeções virais, assim como contra bactérias, fungos e parasitas, e intervém na memória imunológica fornecida pela vacinação.
- Resposta imunopatológica é aquela em que há respostas contra o próprio organismo (doenças auto-imunes como psoríase, esclerose múltipla, artrite, lúpus eritematoso sistémico), contra antigénios inofensivos, como é o caso dos alérgenos (alergia), ou ainda respostas inflamatórias crónicas. Relaciona-se com o aumento de mediadores inflamatórios locais ou sistémicos que poderão contribuir para o mecanismo fisiopatogénico de inúmeros distúrbios.
- Resposta imunoreguladora/supressora é aquela que envolve células imunes e fatores que regulam ou inibem a função de outras células imunes (9).

Mas como pode o stress influenciar o desenvolvimento da resposta imune?

Tal depende dos efeitos do *stress*, da sua duração (agudo ou crónico), duração da exposição ao estímulo stressante em relação ao tempo de ativação da resposta imune e a sua durabilidade (9). Em conclusão, quando o *stress* influencia uma resposta imunoprotetora esta é benéfica para o organismo, mas quando induz uma resposta imunossupressora pode ser, claramente

deletéria.

O *stress* agudo pode ser considerado como sendo um adjuvante que potencia as respostas imunes. Este tipo de *stress* permite um aumento do número e da rápida distribuição dos leucócitos numa tentativa de resposta fisiológica de defesa inata (9).

No começo da resposta stressante, existe ativação do sistema nervoso simpático que permite uma rápida elevação da população de células polimorfonucleares circulantes. Com o passar de algum tempo é ativado o eixo HHSR, com libertação do cortisol que determina que os leucócitos venham a abandonar o compartimento vascular e ocupem lugares essenciais para a resposta imune como pele, mucosa do trato gastrointestinal e urinário, pulmão, fígado e gânglios linfáticos ou qualquer área sujeita à agressão. Esta redistribuição dos leucócitos irá levar a uma diminuição na sua contagem nos vasos sanguíneos (9). A rápida redistribuição das células do sistema imune para órgãos alvo reforça a ideia do *stress* agudo como uma resposta de *fight or flight*. Para tal, este tipo de *stress* promove a diferenciação de uma resposta Th1, com ativação de células NK (10).

O *stress* modula a resposta imune para que esta se adapte a uma forma aguda ou a uma situação inflamatória crónica, dependendo na quantidade e forma de secreção dos mediadores neuroendócrinos dependentes dos eixos ativados pelo *stress*. Pelo que, quando um doente manifesta stress crónico com ativação crónica do eixo HHSR e atopia apresenta uma baixa reatividade do eixo HHSR como resposta ao stress agudo, o que favorece a produção de citocinas Th2 (10).

Pode ser ainda induzida uma resposta Th17 em indivíduos com distúrbios de ansiedade através do neuropéptido substância P (SP) por um mecanismo que ainda não se encontra plenamente explicado (4).

5) Influência do stress na clinica da dermatite atópica

A pele representa o primeiro sistema de defesa do organismo contra várias agressões e é muito suscetível ao *stress*. Este origina alterações na imunidade da derme e epiderme que contribuem para a exacerbação de doenças alérgicas nomeadamente a dermatite atópica.

As células da pele humana têm como propriedade produzirem CHR e terem elas próprias recetores em número expressivo para esta hormona. Como por exemplo o CHR-R1 α que é o recetor predominante nas células queratinocíticas da epiderme. As células da pele podem ainda produzir POMC que origina ACTH (11). São como que um eixo HHSR periférico.

De forma a entender como é que o *stress* influencia o aparecimento ou a exacerbação de doenças alérgicas com expressão cutânea é necessário explorar um dos sintomas característicos da doença alérgica e que tem elevado impacto na qualidade de vida: o prurido.

De fato, quase todos os distúrbios inflamatórios cutâneos podem ter como resultado o prurido.

Este é definido como sendo uma sensação desagradável que provoca o desejo de coçar (12), associado ou não a lesões cutâneas.

O prurido associa-se a uma forte ligação entre as fibras cutâneas nervosas e as células constituintes da pele. De fato, a pele é altamente innervada por nervos sensitivos que produzem neurotrofinas e neuropéptidos em resposta ao *stress* e que induzem uma inflamação característica, denominada de inflamação neurogénica.

➤ Inflamação Neurogénica

A inflamação neurogénica é determinante para as manifestações de doença alérgica em diversos órgãos como a pele e em múltiplas mucosas condicionando vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e edema, prurido, recrutamento e ativação das diversas células imunes (4).

O *stress* ativa o eixo SNANC (componente do SNA não adrenérgico não colinérgico), como anteriormente mencionado. Este eixo desencadeia a inflamação neurogénica por libertação de neuromediadores inflamatórios, nomeadamente neuropéptidos que, em conjunto com as neurotrofinas, são essenciais numa resposta moduladora nas células imunes e/ou estruturais no qual resulta a resposta inflamatória.

Os neuropéptidos pró-inflamatórios resultam da estimulação de terminações nervosas sensitivas e modulam a função excitatória do SNANC por se ligarem a recetores específicos (4). Os neuropéptidos mais representativos são: taquicininas (substância P (SP), neurocinina A e B), VIP, CGRP e neuropéptidos Y (13). As taquicininas apresentam os seguintes recetores: NK-1 (recetor específico para a SP), NK-2 (específico para a neurocinina A) e NK-3 (específico para a neurocinina B) (4).

Os neuropéptidos são depois degradados pelas peptidases designadamente a endopeptidase neutra (NEP) que se encontra na mucosa e submucosa das vias aéreas e a enzima conversora da angiotensina (ACE) que se encontra nas células vasculares (13). A diminuição da atividade das peptidases leva à perpetuação do processo inflamatório. Como exemplo, o NEP diminui a sua atividade em resposta a agentes que aumentam a frequência das exacerbações da asma, como o fumo do tabaco (13). Por outro lado, a expressão de NEP é maior quando os indivíduos com asma são tratados com corticoesteróides inalatórios (13). Assim, admite-se que a agressão cutânea possa ter um mesmo comportamento como o descrito na mucosa brônquica.

As neurotrofinas incluem o fator de crescimento do nervo (NGF), fator neutrófico derivado do cérebro (BDNF) e neurotrofinas do tipo 3/4/5/6 e 7 (4). Estas controlam a sobrevivência e diferenciação dos neurónios. Têm diversas funções biológicas nos nervos periféricos e neurónios do SNS nomeadamente: quimiotaxia, regulação da produção do neurotransmissor e excitabilidade, estabelecimento de sinapses funcionais e controlo de funções metabólicas (13). O NGF tem ação moduladora nos macrófagos, recruta-os, influencia o seu desenvolvimento e promove a sobrevivência como co-fator *stem cell factor* ; aumenta os axónios dos neurónios peptidérgicos e dopaminérgicos; promove interação entre células nervosas e células imunes; facilita a migração de monócitos/macrófagos para o endotélio vascular e regula a expressão de SP e CGRP (11). Tem também um importante papel no aumento da vascularização pois induz a proliferação de células endoteliais e células do músculo liso vascular e estimula a libertação de fatores pró-angiogénicos (4). Vários estudos permitiram perceber que as neurotrofinas influenciam diretamente a indução da diferenciação Th2, pois o tratamento com anticorpos anti-NGF diminuiu a função das células Th2 (4).

Os recetores de neurotrofinas na superfície celular são: p75^{NTR} (recetor pan – neurotrofinas) onde se ligam todas as neurotrofinas maduras, TrKA (tropomyosine – related kinase A) que é o recetor específico de NGF, TrKB que é o recetor de BDNF, neurotrofinas 4 e 5 e ainda o recetor TrKC que é o recetor da neurotrofinas 3 (4).

Neuropéptidos	Neurotrofinas
Péptido Intestinal Vasoativo (VIP)	Fator de crescimento do nervo (NGF)
Taquicininas (Substância P, neurocinina A e B)	Fator neurotrófico derivado do cérebro
Péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP)	Neurotrofina-3/4/5/6 e 7
Neuropéptido Y	

Tabela 2 – Neuropéptido e neurotrofinas envolvidos na inflamação neurogénica

Em condições normais, ditas fisiológicas, são as células do sistema nervoso (células de Schwann, células da glia ou fibroblastos) a principal fonte assim como o alvo primário das neurotrofinas e dos neuropéptidos, mas durante a inflamação alérgica tanto as células estruturais (queratinócitos, células epiteliais, endoteliais e do músculo liso, células e glândulas submucosas) como as células do sistema imune (monócitos, macrófagos, mastócitos, linfócitos T, eosinófilos) podem produzir neurotrofinas e neuropéptidos e serem um alvo destas ao produzirem também os seus recetores (4). O sistema imune e o sistema nervoso interagem nesta resposta inflamatória, ou seja, durante a inflamação alérgica, as células estruturais e imunes produzem neurotrofinas que estimulam a produção de neuropéptidos pelas células nervosas (4).

Enquanto os neuropéptidos são fulcrais no início desta resposta inflamatória, as neurotrofinas são moduladoras da resposta a longo prazo pois são lentamente degradadas e são produzidas de forma contínua na inflamação alérgica, amplificando as interações entre o sistema imune e o sistema nervoso durante esta inflamação (13).

Em resumo, um estímulo *stressante* aumenta a produção local de neurotrofinas (tanto por células estruturais como imunes) levando a um aumento na produção de neuropéptidos,

influenciando a intensidade e duração das respostas imunes locais. Os neuropéptidos por sua vez ativam e promovem a diferenciação de células imunes e participam na quimiotaxia de neutrófilos, eosinófilos, macrófagos e células T, contribuindo para o processo inflamatório (13). Os neuropéptidos provocam a desgranulação dos mastócitos, ativam as células dendríticas, linfócitos, macrófagos, neutrófilos e provocam alterações vasculares, nomeadamente angiogénese, vasodilatação e estimulam a síntese de óxido nítrico. Têm ainda como efeito estimular a síntese e libertação de muitas citocinas pró-inflamatórias com origem nos mastócitos, linfócitos, células dendríticas, fibroblastos e queratinócitos (14).

Numa situação aguda de dano a inflamação neurogénica é vista como sendo positiva na medida em que é protetora ao facilitar a recuperação fisiológica e a defesa imune contra agentes agressores. No entanto, nas doenças alérgicas a inflamação neurogénica, claramente, amplifica a resposta patológica imune.

➤ Mediadores do prurido

Correspondem a neurotrofinas, neuropéptidos e células que interagem e induzem o prurido. O *stress* tem influência nessas interações, exacerbando o prurido. Alguns podem causar prurido de forma indireta ao originar a libertação de histamina e outros mediadores a partir dos mastócitos (por exemplo a substância P) enquanto outros potenciam a ação de outros mediadores (por exemplo prostaglandina E1 e E2).

- ❖ **Histamina:** Várias substâncias influenciam o prurido mas a mais conhecida é a histamina. Descoberta por Sir Henry H Dale, no início do século XX, foi primeiro descrita como sendo uma substância que causava sintomas semelhantes aos da anafilaxia e mais tarde foi estudada como tendo um papel fundamental no processo inflamatório (15) De fato, a injeção de histamina traduz-se na reprodução de

sintomas característicos da inflamação neurogénica e prurido (12). A sua principal fonte são os mastócitos da derme onde se encontra armazenada em grânulos citosólicos e é depois libertada durante a inflamação neurogénica e induz o prurido ao ativar fibras C desmielinizadas (16). A histamina é libertada pelos mastócitos quando são ativados os seguintes recetores na sua superfície: recetor IgE com alta afinidade (FcεRI) e recetores para neuropéptidos (SP e NGF) (5). Outras fontes de histamina são os basófilos, plaquetas, linfócitos, neurónios histaminérgicos e células enterocromafins (17). Os principais estímulos que induzem a libertação de histamina são os: alergénios, fármacos, estímulos mecânicos, frio, radiação ultravioleta e polipéptidos endógenos como a substância P e a bradicinina (15). Histologicamente, os mastócitos da pele e os neurónios encontram-se rigorosamente justapostos, proporcionando uma forte ligação entre o sistema imune e o sistema nervoso (18).

Existem quatro tipos de recetores de histamina que pertencem à família dos recetores acoplados à proteína G. O recetor da histamina tipo 1 (H1R) é o local de ação dos anti-histamínicos H1, frequentemente utilizados para aliviar o prurido nas doenças alérgicas. Para além do prurido, a histamina tem um efeito marcado na rinorreia, broncospasmo e contração da musculatura lisa intestinal das doenças alérgicas respiratórias (17). O recetor da histamina tipo 2 (H2R) encontra-se parcialmente envolvido no estímulo do prurido e tem um papel bem conhecido na secreção de ácido gástrico. O recetor da histamina tipo 3 (H3R) é expresso na sua maioria no sistema nervoso central e os seus antagonistas agravam o prurido. Os fármacos antagonistas deste recetor poderão ser utilizados para o tratamento de demências, psicoses, alterações do sono e obesidade (15). Por último, o recetor da histamina tipo 4 (H4R) (16) é expresso em várias células hematopoiéticas,

mastócitos, eosinófilos, monócitos, células dendríticas e linfócitos T, células *Natural Killer*, em tecidos periféricos como baço, timo e cólon (19). Presume-se que este recetor tenha maior afinidade para a histamina que o recetor H1R e que quando é ativado ocorra uma quimiotaxia de leucócitos para o local da inflamação (15). O seu bloqueio demonstrou diminuir significativamente o prurido (20). Os recetores H1R e H2R encontram-se em fibras nervosas sensitivas cutâneas (12). H1R e H4R são essenciais para a modulação do sistema imune (15).

A histamina também participa na diferenciação de mastócitos e de células T, ou seja, esta pode levar a uma diferenciação de Th1 através da ativação de H1R e a uma diferenciação em Th2 na ativação dos recetores H4R através da modulação da secreção de citocinas. A ativação de H4R parece ainda diminuir a produção da citocina IL – 12 (15).

Recetor da histamina	Características
H1R	Local de ação anti-histamínicos H1.
H2R	Parcialmente envolvido no prurido. Secreção de ácido gástrico.
H3R	Agrava o prurido.
H4R	Células hematopoiéticas, mastócitos, eosinófilos, células dendríticas e linfócitos T, células NK, baço, timo e cólon. Elevada afinidade para a histamina.

Tabela 3 – Recetores da histamina e as suas características

- ❖ **Substância P:** é um neurotransmissor produzido nas terminações nervosas livres na pele e pelos queratinócitos (21). Induz prurido de forma independente de histamina, apesar de poder aumentar a sua intensidade resultante do efeito sinérgico.

Tem ação nos monócitos e macrófagos aumentando a produção de TNF – α e IL – 12. Induz diretamente a desgranulação de mastócitos (4), sendo um agonista da libertação de histamina.

De fato, os níveis elevados da SP no soro são utilizados como marcadores de diagnóstico da dermatite atópica (21). Contribui assim para o aumento da permeabilidade capilar e para a vasodilatação visto ser um potente vasodilatador (100 vezes mais potente que a histamina em concentrações moleculares idênticas).

- ❖ **VIP:** polipéptido vascular intestinal que tem como propriedade induzir a desgranulação dos mastócitos. É também um potente vasodilatador.

- ❖ **Interleucinas:** recentemente discute-se o papel da interleucina IL-31. Tem origem nos mastócitos e linfócitos Th2. Encontra-se elevada em doenças alérgicas atópicas como a dermatite atópica. Apresenta-se como um potente indutor de prurido. Os seus níveis correlacionam-se com a severidade da doença, ou seja, quanto mais elevados mais grave é a sintomatologia clínica. As suas células alvo são os queratinócitos (20).

A IL- 2 é produzida por linfócitos T ativados e demonstrou-se a sua capacidade de induzir o prurido ao injetá-la por via intradérmica, no entanto os seus mecanismos de ação envolvidos no prurido ainda não se encontram esclarecidos (12).

❖ **Proteínases:** são produzidas pelos mastócitos da derme sendo a triptase ou a quimase as mais relevantes. A triptase é um importante indutor de inflamação neurogénica pois ativa o PAR-2 (recetor acoplado à proteína G nos terminais das fibras tipo C) (18). Ocorre posteriormente libertação de neuropéptidos do tipo substância P que induzem e incrementem a inflamação neurogénica (18).

❖ **Neurotrofinas:** a principal neurotrofinas é o NGF que se correlaciona com a proliferação de terminais nervosos cutâneos e regulação dos neuropéptidos (SP). O NGF é produzido pelos queratinócitos e funciona como uma molécula sinalizadora entre mastócitos e queratinócitos que permite a sobrevivência e regeneração dos neurónios sensitivos. O NGF induz os mastócitos a libertar indutores do prurido como a histamina e estes, por sua vez, induzem os queratinócitos a aumentarem a produção de NGF (18).

O doseamento do seu recetor (TrKA) na urina é um dos marcadores mais sensíveis de prurido na dermatite atópica. Pensa-se que o aumento se deve à sua maior produção por parte de queratinócitos, mastócitos e fibroblastos quando são ativados pela histamina (21).

Outra neurotrofina importante, principalmente na dermatite atópica é o BDNF. Este induz a quimiotaxia de células pró-inflamatórias para os tecidos como os eosinófilos (20).

❖ **Prostanóides:** as prostaglandinas reforçam o prurido induzido por histamina mas o seu modo ação ainda não se encontra plenamente esclarecido (18). O tromboxano A₂ também tem a capacidade de induzir prurido através de recetores presentes nos queratinócitos e em fibras nervosas em estudos experimentais com ratos (21).

- ❖ **Acetilcolina:** é um dos principais neurotransmissores do sistema nervoso autónomo (SNA) e em doentes com dermatite atópica após a sua injeção intradérmica desencadeou prurido em vez de dor por um mecanismo independente da histamina (21).
- ❖ **Opióides:** o sistema opióide pode ser μ ou K, sendo que os recetores μ estimulam a perceção do prurido e os recetores K diminuem o prurido (18). Se os opióides forem agonistas dos recetores opióides μ ou antagonistas dos recetores opióides K podem induzir o prurido, mas caso sejam antagonistas dos recetores μ e agonistas dos recetores K podem reduzir o prurido (21) (Figura 4).

A morfina e outros opióides são agonistas dos recetores μ , causando assim prurido generalizado, pelo que o prurido é um dos efeitos secundários do seu tratamento. No entanto, o fentanil (agonista opióide dos recetores μ) não induz a desgranulação dos mastócitos, mesmo quando administrado em altas doses. Os opióides podem induzir prurido de duas formas: por desgranulação dos mastócitos cutâneos ou por ativação dos recetores opióides μ (18).

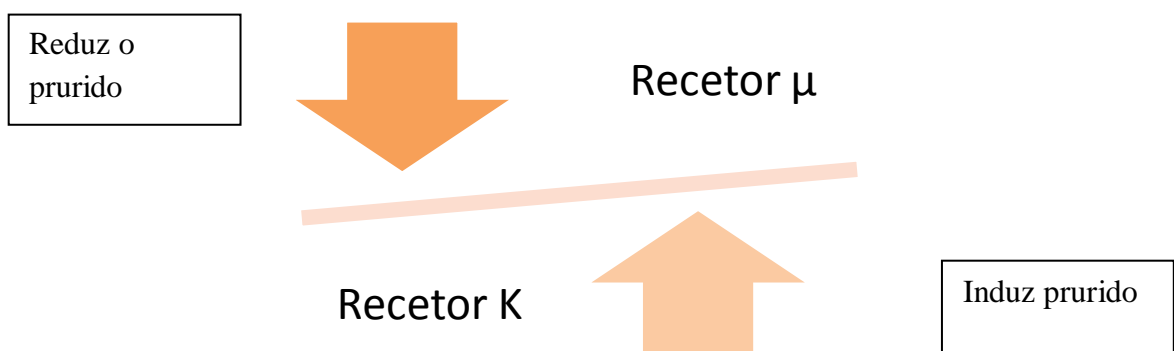


Figura 4 – Recetores opióides μ e K no prurido.

- ❖ **Queratinócitos:** são elementos celulares constitutivos e preponderantes da barreira cutânea contra agentes químicos, físicos ou biológicos. São, pois, uma componente importante na imunidade inata. Estas células libertam substâncias pró-inflamatórias e indutoras de prurido. Ou seja, podem libertar neurotrofinas como NGF e neurotrofina 4 que podem ativar as fibras nervosas do prurido ou induzir os mastócitos a libertar indutores de prurido (20). Estes apresentam ainda a capacidade de detetar sinais associados ao prurido ao expressarem recetores H4R e recetores de opióides (20). Podem assim modular o prurido inibindo-o pela libertação de endocanabinóides que se ligam aos recetores inibitórios nos nervos sensitivos (20).

- ❖ **Mastócitos:** a histamina é um dos mediadores pré-formados mais relevantes e com enorme atividade biológica. Sintetiza e liberta outros mediadores pós-formados como prostaglandinas e leucotrienos (22). Também é fonte da IL-31 (20). Foi demonstrado em modelo animal que uma reação alérgica mediada por mastócitos encontra-se marcadamente diminuída na ausência de nervos cutâneos sensitivos (20), o que explica a relação entre o sistema nervoso e o sistema imune na reação alérgica. Estes expressam muitos recetores e são ativados por ACTH e CRH (os mastócitos apresentam recetores para CRH) que induzem a sua desgranulação. A SP também influencia a atividade dos mastócitos ao induzir a expressão de CRH – R1 (11).

Os mastócitos libertam ainda a IL-6 que por sua vez pode ativar o eixo HHSR (11).

- ❖ **Eosinófilos:** a sua sobrevivência depende das neurotrofinas pois estas têm ação antiapoptótica (4). Os eosinófilos também expressam recetores de histamina, nomeadamente o H4R. Podem ser a fonte de neuropéptidos (20). Em doentes com

dermatite atópica a expressão de recetores de neurotrofinas nos eosinófilos encontra-se aumentada. Expressam ainda mRNA para as neurotrofinas NGF e neurotrofina 3 (20).

➤ Vias de transmissão do prurido

A investigação nesta área tem permitido concluir que existem vias específicas do prurido que correspondem a fibras nervosas sensíveis à histamina (subgrupo de fibras C) e outras não sensíveis à histamina, comprovado pelo fato de a maioria dos anti-histamínicos orais serem ineficazes no tratamento de algumas formas de prurido, nomeadamente em doentes com dermatite atópica (18).

Os recetores que são responsáveis pelo prurido correspondem a terminações nervosas livres que se encontram na camada superficial da pele que pertencem a um subgrupo de fibras C desmielinizadas. Estas apresentam velocidade de condução lenta (2-8 cm/segundo), inervam territórios anormalmente grandes e correspondem a 5 % da totalidade das fibras C (18). Embora sejam sensíveis à histamina e a estímulos térmicos, são insensíveis a estímulos mecânicos (16).

As terminações nervosas ao serem ativadas pela histamina enviam sinais pelas fibras aferentes que conduzem à espinhal medula pelas raízes dorsais, tendo os corpos celulares nos gânglios espinhais. Após sinapse com interneurónios da substância cinzenta dos cornos medulares posteriores (lâmina I) enviam fibras para o tálamo através do trato espinho-talâmico ântero-lateral após decussarem através da substância cinzenta. A partir do tálamo, estabelecem-se conexões diretas excitatórias com o córtex singulado anterior, ínsula e córtex somatossensorial primário e secundário (12). (Fig. 5). A atividade de múltiplas áreas do cérebro sugere que não existe um único centro do prurido, comprovado em estudos de imagem com ressonância magnética funcional.

O ato de coçar, em resposta ao prurido, pode de uma certa forma suprimir o prurido ao ativar fibras nervosas que seletivamente ativam e desativam áreas específicas do sistema nervoso central (20).

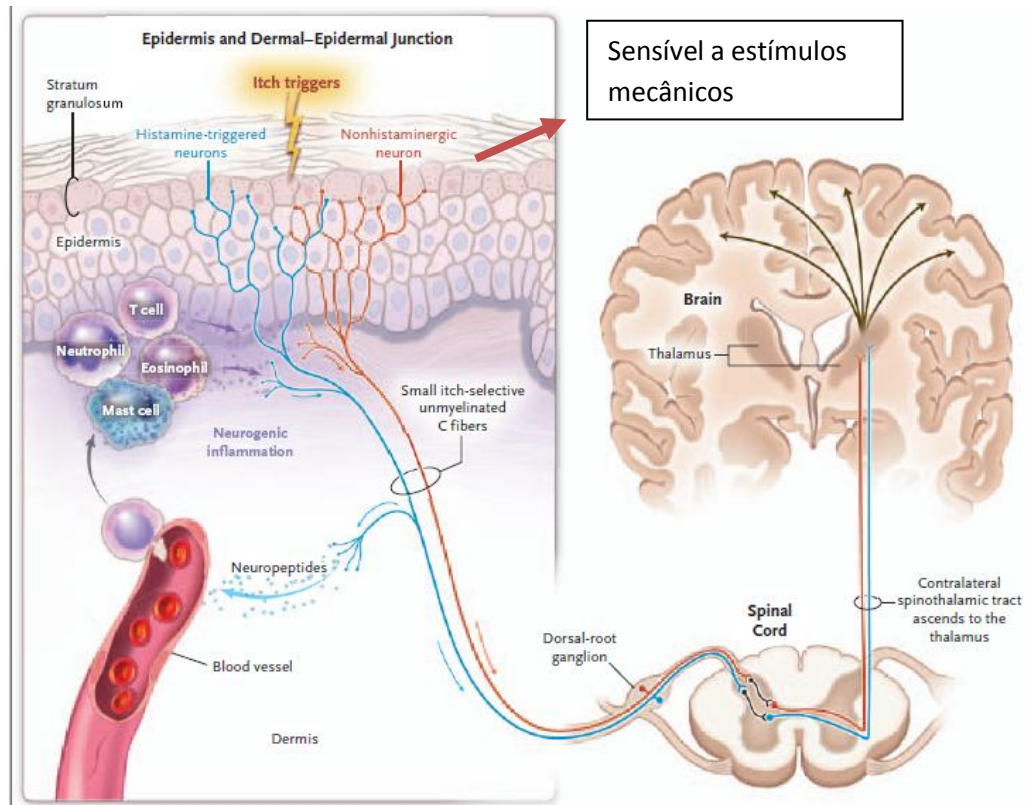


Figura 5 – Via de transmissão do prurido. Adaptado de Yosipovitch G, Bernhard JD. Chronic Pruritus. N Engl J Med. 2013

➤ Influência do stress no prurido

Mas de que forma o sistema nervoso pode influenciar a alergia?

De fato, as reações alérgicas parecem ser mais reativas ou mesmo agressivas perante situações stressantes. O sistema nervoso pode apresentar um papel fundamental na inflamação alérgica assim como na origem do prurido.

Tendo em conta as diferentes vias ativadas pelo *stress* a mais influente no prurido é o sistema peptidérgico anteriormente mencionado.

Os mastócitos quando são ativados libertam mediadores pró-inflamatórios como prostaglandinas, leucotrienos e histamina que ativa os recetores dos neurónios das fibras C sensíveis à histamina, que se encontram adjacentes aos mastócitos (22).

Na pele, a resposta ao *stress* é caracterizada por resposta inflamatória imediata que compreende a libertação de neuropéptidos assim como a desgranulação de mastócitos, ou seja, contribui para a já mencionada inflamação neurogénica.

O *stress* é um importante modulador da intensidade da histamina pelos seus efeitos na pele (81% de doentes com dermatite atópica relatam que situações stressantes agravam o seu prurido (23) e terminações nervosas periféricas, sistema nervoso periférico e sistema nervoso central.

O prurido interfere definitivamente na qualidade de vida e afeta negativamente de forma psicológica, médica e económica a dermatite atópica (DA). De fato, a presença do prurido na DA é mandatória (21) e pode ter como consequências nestes doentes depressão, ansiedade, alteração dos hábitos alimentares, baixa auto-estima e dificuldade na concentração (21). Esta é uma doença crónica inflamatória com afeção cutânea, caracterizada por lesões eczematosas e prurido intenso. Nestes indivíduos, quando sob *stress* crónico ocorre um ciclo vicioso de prurido, coçar e agravamento das lesões com dano na barreira epidérmica o que induz mais coceira, o que por sua vez origina mais *stress* (10).

Qualquer que seja o fenótipo de DA está comprovado que o *stress* influencia o curso da doença na medida em que altera o padrão da inervação cutânea assim como influência a expressão anormal dos neuropéptidos. O prurido da DA é fracamente inibido pelos anti-histamínicos, mesmo em doses elevadas, o que sugere que a histamina não é o principal mediador do prurido na DA mas sim outras vias indutoras do prurido não sensíveis à histamina (21). Entre eles, pensa-se que o prurido na DA possa ser provocado por estímulos mecânicos, elétricos, térmicos e de baixo pH (24).

Na DA alguns mediadores importantes no prurido são o NGF, neurotrofina 4, proteinases como a triptase, histamina, IL-2 e IL-31, opióides, acetilcolina, VIP, prostanóides como prostaglandinas e tromboxano e SP (21).

Uma das formas do *stress* desencadear a desgranulação dos mastócitos é através de neuropéptidos como SP e VIP que são potentes vasodilatadores. Podem ainda induzir a quimiotaxia de neutrófilos e linfócitos, regular a libertação de citocinas, influenciar a atividade das células imunes e diminuir o limiar da indução do prurido (25).

A dermatite atópica pode ser dividida em dois tipos que apresentam as mesmas características clínicas mas com diferentes parâmetros imunológicos (25). Estas duas formas dependem da sensibilização para a IgE e podem ser classificadas em dois grandes fenótipos principais:

- a) Forma extrínseca: níveis de IgE total elevados. Denomina-se também de forma alérgica (25).
- b) Forma intrínseca: níveis de IgE total encontram-se normais e apresentam expressão reduzida das IL-4 e IL-13 nas células T cutâneas. Também é denominada “não-alérgica” (25).

Num estudo em que se pretendia comparar concentração no plasma dos neuromediadores NGF, SP e VIP em doentes com DA com as concentrações encontradas em indivíduos saudáveis foi possível concluir que doentes com DA apresentam concentrações mais elevadas

no plasma de NGF e VIP que os indivíduos saudáveis (25). Outro resultado no mesmo estudo foi que a concentração de VIP se encontrava elevada na forma extrínseca, concluindo-se que possa estar relacionado com a intensidade da hiperreatividade alérgica (25).

Estudos recentes demonstraram a associação entre o VIP e o equilíbrio Th1/Th2 e a sensibilização alérgica em crianças. Sustenta-se como sendo um fator determinante na diferenciação das células T. Seletivamente aumenta o número e promove a diferenciação de células Th2 (25). No entanto, apenas as células Th2 produzem VIP. A sua concentração é tida em conta como sendo um fator de risco alérgico (25).

Estudos demonstraram uma forte relação entre BDNF e a forma intrínseca da DA (25).

➤ Tratamento do prurido na dermatite atópica

A hidratação cutânea é o primeiro patamar de tratamento do controlo do prurido cutâneo na dermatite atópica. Podem, eventualmente associar-se a corticosteroides ou inibidores de calcineurina por via tópica e anti-histamínicos H1 sistémicos, apesar destes últimos serem pouco eficazes, como anteriormente se referiu.

Em situações mais graves e refratárias de prurido na DA pode ser necessário o tratamento com agonistas dos canabinóides tópicos, agonistas ou antagonistas do sistema opióides, entre outros.

Como existem variados mediadores do prurido seria essencial suprimir o estado inflamatório com corticoesteróides em vez de antagonistas para todos os mediadores.

Existe uma substância que inibe o prurido, nomeadamente a capsaicina, um ingrediente ativo do pimento e que tem propriedades anti-pruriginosas (16) através da ativação do recetor TRPV1, que induz algesia e inibe temporariamente a SP. Esta é aplicada de forma tópica no tratamento de prurido.

Apesar do *stress* ser uma componente deletéria para o organismo parece que este pode ser treinado para que não seja tão prejudicial, ou seja, os indivíduos podem aprender a ganhar mecanismos de defesa contra os efeitos do *stress* nas suas alergias.

Na década de 80 foi demonstrado que intervenções psíquicas como a hipnose podem ter influência na libertação de histamina (26), suprimindo assim a inflamação alérgica. Diferentes estudos demonstraram que certas experiências com carácter relaxante como ouvir música clássica por períodos de aproximadamente 30 minutos, altera o comportamento das células imunes, convertendo o fenótipo Th2 para Th1, assim como diminuem os níveis de neurotrofinas (3).

De fato, podem ser preconizadas algumas técnicas de relaxamento de forma a reduzir a ativação crónica dos eixos dependentes do *stress*, mas carece de validação científica objetiva.

Conclusão

Com o presente trabalho foi possível concluir que o *stress* em certas circunstâncias, nomeadamente na sua duração e intensidade, pode favorecer a manifestação ou exacerbação da doença alérgica, tendo em conta a sua influência no sistema nervoso, imune e endócrino.

O mesmo indivíduo pode responder de forma diferente ao mesmo estímulo em diferentes momentos da sua vida, o que reforça a ideia de que os acontecimentos de vida são importantes moduladores da saúde.

Esta relação entre os diversos sistemas é bastante complexa e serve de exemplo de como fatores exógenos podem perturbar a homeostasia do organismo.

De forma sistémica o *stress* estimula a tendência para a resposta Th2, mas na pele o seu efeito contribui para a inflamação neurogénica por libertação de neuropéptidos e indução da desgranulação dos mastócitos, induzindo o prurido. Esta é uma das causas do impacto negativo que a doença alérgica pode ter no indivíduo.

Tendo em conta a elevada prevalência de ambos, o *stress* e a doença alérgica, e a sua relação, torna-se importante investigar de que forma medidas terapêuticas psicológicas poderão melhorar a forma como o indivíduo encara eventos *stressantes*, melhorando as suas estratégias de *cooping*.

Os estímulos *stressantes* vão sempre intervir no equilíbrio do organismo e podem mesmo perturbá-lo num indivíduo fragilizado. Apesar de esforços para tentar remover estímulos *stressantes*, estes vão sempre existir pelo que o melhor é encontrar maneira de estes ter efeitos atenuados no organismo.

Referências Bibliográficas

1. Ninabahen D D, Xiang L, Rehm KE, Marshall GD. Stress and Allergic Diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2012;1–15.
2. Neura F, Gonçalves J, Araújo G. Influência do estresse sobre o sistema imunológico. 2014;
3. Montoro J, Mullol J, Jáuregui I, Dávila I, Ferrer M, Bartra J, et al. Stress and allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19 Suppl 1:40–7.
4. Calado G, Loureiro G. Stress e doença alérgica: Mecanismos subjacentes. *Rev Port ... [Internet].* 2012;9–21.
5. Longo H, Fauci J, Kasper L. *Harrison's principles of internal medicine.* 18^a ed. Editora A, editor. 2013.
6. Cruvinel W de M, Mesquita Júnior D, Araújo JAP, Catelan TTT, Souza AWS de, Silva NP da, et al. Immune system: Part I. Fundamentals of innate immunity with emphasis on molecular and cellular mechanisms of inflammatory response. *Rev Bras Reumatol [Internet].* 2010;50(4):434–47.
7. Mesquita Júnior D, Araújo JAP, Catelan TTT, Souza AWS de, Cruvinel W de M, Andrade LEC, et al. Sistema imunitário - parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(5):552–80.
8. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiologia médica.* 2011;1176.
9. Dhabhar FS. Psychological stress and immunoprotection versus immunopathology in the skin. *Clin Dermatol [Internet]. Elsevier Inc.;* 2013;31(1):18–30.

10. Liezmann C, Stock D, Peters EMJ. Stress induced neuroendocrine-immune plasticity. *Dermatoendocrinol* [Internet]. 2012;4(3):271–9.
11. Hall JMF, Podawiltz A, Mummert DI, Jones H, Mummert ME. Psychological Stress and the Cutaneous Immune Response : Roles of the HPA Axis and the Sympathetic Nervous System in Atopic Dermatitis and Psoriasis. 2012;2012.
12. Buddenkotte J, Steinhoff M. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2010;65(7):805–21.
13. Mostafa GA. Review article Neurogenic inflammation and allergy. 2009;7(2):45–58.
14. Reich A, Szepietowski JC. Mediators of pruritus in psoriasis. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2007;2007:64727.
15. Zampeli E, Tiligada E. The role of histamine H4 receptor in immune and inflammatory disorders. *Br J Pharmacol*. 2009;157(1):24–33.
16. Shim W-S, Oh U. Histamine-induced itch and its relationship with pain. *Mol Pain*. 2008;4:29.
17. Criado PR, Criado RFJ, Maruta CW, Machado Filho CDA. Histamina, receptores de histamina e anti-histamínicos: Novos conceitos. *An Bras Dermatol*. 2010;85(2):195–210.
18. Jean B, Joseph J, Julie S. *Dermatologia*. 3^a ed. Elsevier, editor. 2015.
19. Yamaura K, Oda M, Suwa E, Suzuki M, Sato H, Ueno K. Expression of histamine H4 receptor in human epidermal tissues and attenuation of experimental pruritus using H4 receptor antagonist. *J Toxicol Sci*. 2009;34(4):427–31.
20. Raap U, Ständer S, Metz M. Pathophysiology of itch and new treatments. *Curr Opin*

- Allergy Clin Immunol. 2011;11(5):420–7.
21. Yosipovitch G, Papoiu ADP. What causes itch in atopic dermatitis? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2008;8:306–11.
 22. Pfaar O, Raap U, Holz M, Hörmann K, Klimek L. Pathophysiology of itching and sneezing in allergic rhinitis. *Swiss Med Wkly.* 2009;139:35–40.
 23. Grandgeorge M, Misery L. Mediators of the relationship between stress and itch. *Exp Dermatol [Internet].* 2015;n/a – n/a.
 24. Ikoma A. Analysis of the mechanism for the development of allergic skin inflammation and the application for its treatment: mechanisms and management of itch in atopic dermatitis. *J Pharmacol Sci.* 2009;110(3):265–9.
 25. Teresiak-Mikołajczak E, Czarnecka-Operacz M, Jenerowicz D, Silny W. Neurogenic markers of the inflammatory process in atopic dermatitis: relation to the severity and pruritus. *Postępy dermatologii i Alergol [Internet].* 2013;30(5):286–92.
 26. Liezmann C, Klapp B, Peters E. Stress, atopy and allergy. *Dermatoendocrinol [Internet].* 2011;3(1):37–40.