

---

## Relação entre dor na artrite reumatoide e depressão

Sabrina Francesca de Souza Lisboa \*

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, ou seja, o sistema imunológico, responsável pela defesa do nosso corpo, passa a atacar o próprio organismo – no caso, o tecido que envolve as articulações, chamado de sinóvia. Assim, a principal característica é a inflamação das articulações ou sinovite. A membrana sinovial em pacientes com AR é caracterizada por hiperplasia, aumento na vascularização e infiltrado de células inflamatórias, principalmente linfócitos T do tipo CD4+. Estas células são as principais responsáveis pela resposta imune mediada por células. Antígenos próprios são apresentadas às células T CD4+ que, por sua vez, parecem estimular células imunes periféricas (monócitos, macrófagos e fibroblastos da sinóvia) a produzirem mediadores inflamatórios chamados citocinas (como as interleucinas-IL 1 $\beta$  e 6 e o fator de necrose tumoral alfa-TNF- $\alpha$ ), além de levarem à produção de outros mediadores e ativação de outros tipos celulares, como os linfócitos do tipo B. Todas estas alterações, de forma geral, contribuem para o dano à sinóvia, aumento da vascularização local e infiltrado de células inflamatórias para o local (Choy e Panayi, 2001). Entretanto, outros tecidos também podem ser comprometidos, caracterizando a inflamação sistêmica. Além disso, caso não seja tratada, a inflamação persistente nas juntas pode levar à destruição das mesmas, causando deformidades e resultando em incapacitação das regiões afetadas. Por causa destas alterações, a dor é bastante frequente em pacientes com AR. De fato, devido à predominância de dor na AR e em doenças reumáticas em geral, o sucesso do tratamento precisa ser avaliado com base no alívio dos sintomas da dor.

A experiência da dor, como muito bem discutida aqui no DOL, é complexa e multifatorial, sendo composta por componentes sensoriais e emocionais. Apesar da contribuição da inflamação para a dor na AR, a persistência deste sintoma mesmo após a inflamação ser controlada adequadamente indica que múltiplos mecanismos contribuem para a dor. Além disso, a dor pode variar durante as diferentes fases da AR, além de ser diferente de indivíduo para indivíduo. Alguns indivíduos relatam dor latejante, em pontada, o que sugere mecanismos nociceptivos gerados pela inflamação/dano nas juntas. Outros indivíduos, entretanto, descrevem a dor como queimação, o que é mais característica de dor neuropática, sugerindo possíveis danos a nervos. De forma geral, tanto a inflamação na sinóvia quanto os danos subsequentes na cartilagem articular e tecido subjacente, entre outros danos, contribuem para o quadro doloroso.

Além dos aspectos físicos e dor, pacientes com AR também podem apresentar outros transtornos emocionais, como depressão (Joaquim e Appenzeller, 2015). A incidência de sintomas neurológicos em doenças reumáticas é de cerca de 11%, podendo atingir até 70% quando desordens de humor são incluídas. A estimativa de depressão entre pacientes com AR varia de 9,5% a 41,5%, entretanto é mais comumente observada nestes pacientes do que na população em geral. A alta prevalência de comorbidade entre as duas doenças parece envolver dois principais fatores: o quadro de inflamação sistêmica na AR, já que a inflamação sistêmica pode contribuir com um quadro de inflamação central, e a dor em si.

Em relação à inflamação sistêmica, existem basicamente três vias de comunicação entre a periferia e o cérebro que poderiam contribuir para isso: as vias humoral, celular e neural.

1. Na via humoral, as citocinas, que são moléculas pequenas produzidas por células ativadas do sistema imune periférico (monócitos e macrófagos) acessam o cérebro através de regiões em que a barreira hematoencefálica (que protege o cérebro da entrada da maioria de células/mediadores e substâncias que não são pequenas e/ou solúveis em lipídeos) é falha, como nas regiões do plexo coroide e órgãos

circunventriculares. Uma vez no parênquima cerebral, a ativação de células endoteliais resulta em subsequente liberação de outras moléculas, os chamados segundos-mensageiros, que agem em alvos específicos do cérebro para promover alterações, o que inclui a ativação de células imunes do sistema nervoso central, as chamadas micróglia.

2. Na via celular, algumas citocinas produzidas pelas células imunes da periferia e que adentram o cérebro, notavelmente TNF- $\alpha$ , são capazes de estimular aquelas células da micróglia, as quais por sua vez produzem e liberam uma molécula sinalizadora (uma quimiocina) capaz de atrair células, a chamada proteína quimioatraente de monócitos (MCP-1). Esta MCP-1 é responsável pelo recrutamento dos monócitos ativados para o cérebro que, por sua vez, contribuem para o quadro de inflamação central (chamado de neuroinflamação).

3. Por último abordada, mas não menos importante, temos a via neural. Nesta via, as citocinas produzidas e liberadas pelos monócitos e macrófagos ativados estimulam terminações aferentes de fibras nervosas localizadas na periferia, como o nervo vago na região abdominal. Estes aferentes sensoriais do nervo vago se projetam para uma região localizada no tronco encefálico, o chamado núcleo do trato solitário (NTS), e a partir de conexões diretas ou indiretas deste núcleo, o sinal inflamatório periférico é transmitido a diversas regiões cerebrais, resultando em diversas alterações em suas funções (Danzter et al., 2008; Capuron e Miller, 2011). Além disso, diversos dos mediadores inflamatórios produzidos contribuem para ativação ou sensibilização de nociceptores, que são terminações nervosas livres, culminando na propagação do sinal nociceptivo para a medula espinal e daí para o cérebro. No cérebro, estruturas supra-bulbares são responsáveis pela interpretação do sinal nociceptivo, fazendo com que seja percebido como dor. Tanto estruturas relacionadas à percepção da dor quanto outras estruturas envolvidas no seu processamento também são envolvidas no processamento de emoções. Estudos utilizando imagem funcional do cérebro de pacientes com AR observaram, por exemplo, que a atividade do córtex pré-frontal medial estava relacionada a comportamentos depressivos e a severidade da dor na AR (Schweinhardt et al., 2008). Ainda, vários trabalhos sugerem que os sintomas de dor e fadiga comuns na AR contribuem para a depressão, além das manifestações físicas e subjetivas, pois ao prejudicarem atividades cotidianas e sociais em indivíduos acometidos, podem contribuir para o estabelecimento ou progressão do quadro depressivo (Wolfe Michaud, 2009).

Parece claro, portanto, que o quadro inflamatório periférico inicial na AR leva não apenas ao estabelecimento do quadro de neuroinflamação, mas também resulta em alterações em diversas funções neurais, potencialmente levando a prejuízos cognitivos e transtornos de humor e dor, além de contribuir para a progressão de doenças e/ou transtornos pré-existentes (Joaquim e Appenzeler, 2015; Wolfe Michaud, 2009). Desta forma, o tratamento adequado deve levar em consideração todas estas alterações.

Uma alternativa para o tratamento na AR são os imunobiológicos. Fármacos imunobiológicos são anticorpos contra proteínas do sistema imunológico que atuam como agentes nocivos em doenças (veja nosso editorial "Imunobiológicos: uma nova era na terapêutica" publicado em julho de 2010). Visto que na AR vários mediadores inflamatórios como a IL 1 $\beta$ , IL-6, IL-17 e TNF- $\alpha$ , como comentado anteriormente, participam do processo inflamatório, anticorpos contra esses mediadores são utilizados em alguns casos em que o tratamento convencional com metotrexato não produz melhora (o tratamento com o imunobiológico e o metotrexato é combinado em alguns casos). O infliximabe, por exemplo, anticorpo contra o TNF- $\alpha$ , é uma das principais alternativas para pacientes que não respondem ao metotrexato (veja nossas referências ao tratamento da AR anteriormente publicados aqui no DOL (- Novos fármacos em estudo contra a artrite reumatoide - Boletim:

147 Ano: 13). Visto que existem evidências para resposta inflamatória exacerbada em alguns pacientes com depressão (Dantzer et al., 2011; CApuron e Miller, 2008), existem estudos que relatam a tentativa de tratar pacientes deprimidos com os imunobiológicos. De fato, um estudo duplo-cego com grupo placebo controle utilizando o infliximabe para tratar depressão maior indicou que este tratamento foi eficaz, mas apenas nos indivíduos que apresentaram altos níveis basais de inflamação periférica. Dessa forma, parece que esses anticorpos não teriam eficácia generalizada na depressão resistente a tratamentos convencionais, mas melhoraria o quando em pacientes com níveis elevados de biomarcadores de inflamação (Raison et al., 2013). Além disso, em outro estudo foi mostrado que o bloqueio do TNF- $\alpha$  foi associado com uma redução rápida na atividade de centros límbicos associados com o processamento emocional e percepção da dor (como o córtex cingulado e a ínsula) (Hess et al., 2011) . Dessa forma, principalmente nos casos em que há comorbidade entre AR e depressão, o uso dos imunobiológicos poderia ser a melhor forma de tratar os dois quadros patológicos.

Existe, portanto, uma comorbidade entre AR e depressão, o que poderia ser ocasionado pelos mecanismos expostos acima, dentre outros. As causas exatas ainda não são compreendidas, muito se devendo ao fato de que ainda existem inúmeras questões não respondidas em relação a cada uma dessas doenças isoladamente. Além disso, o fato de que a dor e a inflamação podem contribuir para a depressão, mas também que a depressão pré-existente pode facilitar e/ou potencializar os sintomas da AR, principalmente a dor, mostram-nos quão pequeno ainda é o panorama para compreender a fisiopatologia dos transtornos, quando inúmeros fatores estão associados. De forma similar, estes fatos tornam ainda mais difícil o diagnóstico e o manejo adequado dos pacientes de acordo com seu quadro patológico inicial, uma vez que patologias associadas podem influenciar completamente a resposta dos pacientes, principalmente aos diferentes tratamentos. Cabe, portanto, aos médicos e profissionais da saúde observar de forma atenta os sintomas de pacientes com AR, além de aplicar diferentes testes para tentar diagnosticar transtornos psiquiátricos nestes pacientes, de forma a melhorar a resposta ao tratamento e, principalmente, a qualidade de vida destes indivíduos.

#### Referências:

- Sociedade Brasileira de Reumatologia: <http://www.reumatologia.com.br>
- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2008; 9(1):46-56;
- Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther.* 2011; 130(2):226-38;
- Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2001; 344(12):907-16;
- Walsh DA, McWilliams DF. Pain in rheumatoid arthritis. *Curr Pain Headache Rep.* 2012; 16(6):509-17;
- Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF, Haroon E, Miller AH. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry.* 2013; 70(1):31-41;
- Schweinhardt P, Kalk N, Wartolowska K, Chessell I, Wordsworth P, Tracey I. Investigation into the neural correlates of emotional augmentation of clinical pain. *Neuroimage.* 2008; 40(2):759-66;
- Hess A, Axmann R, Rech J, Finzel S, Heindl C, Kreitz S, Sergeeva M, Saake M, Garcia M, Kollias G, Straub RH, Sporns O, Doerfler A, Brune K, Schett G. Blockade of TNF- $\alpha$

rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011; 108(9):3731-6;

- Joaquim AF, Appenzeller S. Neuropsychiatric manifestations in rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev. 2015; 14(12):1116-22;
- Wolfe F, Michaud K. Predicting depression in rheumatoid arthritis: the signal importance of pain extent and fatigue, and comorbidity. Arthritis Rheum. 2009; 15;61(5):667-73.

---

\* Mestre e Doutora em Farmacologia pela FMRP-USP. Pós-doutorada com ênfase em Neuroimunopsicofarmacologia pela FMRP-USP.