



FABIANA BARREIROS FERREIRA

**O EFEITO NEUROCOMPORTAMENTAL NA RESPOSTA
IMUNE TÍMICA FRENTE A ALTERAÇÕES HORMONAIS**

Pelotas
2019

FABIANA BARREIROS FERREIRA

**O EFEITO NEUROCOMPORTAMENTAL NA RESPOSTA
IMUNE TÍMICA FRENTE A ALTERAÇÕES HORMONAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade Anhanguera de Pelotas, como requisito parcial para a obtenção do título de graduada em Biomedicina.

Orientadora: Ms. Sandmary Chambó

FABIANA BARREIROS FERREIRA

**O EFEITO NEUROCOMPORTAMENTAL NA RESPOSTA IMUNE
TÍMICA FRENTE A ALTERAÇÕES HORMONAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade Anhanguera de Pelotas, como requisito parcial para a obtenção do título de graduada em Biomedicina.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Andrea da Silva Ramos Rocha

Prof.^a Dr.^a Lucimar Marques Pinto Brod

Prof.^o MSc. Rodrigo da Silva Rodrigues

Pelotas, 10 de dezembro de 2019

FERREIRA, Fabiana Barreiros. **O efeito neurocomportamental na resposta imune tímica frente a alterações hormonais**. 2019. 98f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Faculdade Anhanguera de Pelotas, Pelotas, 2019.

RESUMO

Os transtornos de humor caracterizados por determinados comportamentos apresentam alterações endócrinas e imunológicas sincronizadas em suas fisiopatologias, presentes tanto a nível de sistema periférico como na região central do sistema nervoso. Neste sentido, diversos achados vêm mostrando o timo como mediador imunoendócrino, importante na modulação de diversos hormônios, incluindo os neurohormônios. O objetivo do trabalho foi compilar evidências com intuito de verificar o impacto das flutuações hormonais sobre a atividade imunoendócrina tímica e o efeito neurobiológico e comportamental. O método utilizado para a construção do trabalho foi uma pesquisa bibliográfica sistemática nas bases de dados PubMed e SCIELO, a partir de uma análise crítica, qualitativa e descritiva de diversos tipos de estudos que contemplavam o tema. A resposta imunoendócrina tímica no sistema nervoso ao estresse psicológico é compreendida a partir da ação modulatória direta de hormônios sobre as células tímicas da linhagem epitelial e linfóide, através da expressão de receptores de hormônios e sendo sensíveis a ação de diversos hormônios periféricos e centrais, ou regulando as secreções hormonais das glândulas endócrinas, que por sua vez também exercem ações imunomoduladoras. De modo que, os eixos hipotalâmico-hipofisários (efeitos diretos e indiretos) e o SNS são as duas principais vias pelas quais o estresse é capaz de regular as ações imunoendócrinas, incluindo no microambiente tímico. Uma vez que, o estresse psicossocial crônico provoca uma ativação constante das vias neuroendócrinas, incluindo o eixo Hipotálamo-Hipófise-Timo e autonômicas levando a uma atividade imunorregulatória deficiente e formação de uma resposta inflamatória prolongada, associadas a alterações de comportamento e uma maior suscetibilidade a desenvolver depressão e ansiedade. Conclui-se que o timo é um centro regulatório imunoendócrino periférico responsivo a alterações hormonais do SNC e pode acentuar as disfunções imunoendócrinas relacionadas com distúrbios comportamentais de humor presentes nos transtornos depressivos e ansiosos.

Palavras-chave: Atividade Imunoendócrina Tímica; Flutuações Hormonais; Alterações Comportamentais; Transtornos de Humor.

FERREIRA, Fabiana Barreiros. **O efeito neurocomportamental na resposta imune tímica frente a alterações hormonais**. 2019. 98f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Faculdade Anhanguera de Pelotas, Pelotas, 2019.

ABSTRACT

Mood disorders characterized by certain behaviors present synchronized endocrine and immunological changes in their pathophysiology, present at both peripheral and central nervous system levels. In this sense, several findings have shown the thymus as an immunoendocrine mediator, important in the modulation of several hormones, including neurohormones. The objective of this study was to compile evidence to verify the impact of hormonal fluctuations on thymic immunoendocrine activity and the neurobiological and behavioral effect. The method used for the construction of the work was a systematic bibliographic research in the PubMed and SCIELO databases, from a critical, qualitative and descriptive analysis of several types of studies that addressed the theme. The thymic immunoendocrine response in the nervous system to psychological stress is understood from the direct modulatory action of hormones on thymic cells of the epithelial and lymphoid lineage, through the expression of hormone receptors and being sensitive to the action of various peripheral and central hormones, or regulating the hormonal secretions of the endocrine glands, which in turn also exert immunomodulatory actions. Thus, hypothalamic-pituitary axes (direct and indirect effects) and the SNS are the two main pathways by which stress is capable of regulating immunoendocrine actions, including in the thymic microenvironment. Because chronic psychosocial stress causes constant activation of the neuroendocrine pathways, including the hypothalamus-pituitary-thymus and autonomic axis leading to impaired immunoregulatory activity and formation of a prolonged inflammatory response, associated with behavioral changes and increased susceptibility to develop depression and anxiety. It is concluded that the thymus is a peripheral immunoendocrine regulatory center responsive to CNS hormonal changes and may accentuate the immunoendocrine dysfunctions related to behavioral mood disorders present in depressive and anxiety disorders.

Key-words: Thymic Immunoendocrine Activity; Hormonal Fluctuations; Behavioral Changes; Mood Disorders.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. A sinalização neuroimunoendócrina em resposta ao estresse associada a transtornos de humor	10
Figura 2. O sistema neuroendócrino: Via eixos hipotalâmico-hipofisários.....	12
Figura 3. Os efeitos da leptina no eixo hipotalâmico-hipofisário	12
Figura 4. A interação sistêmica e celular/molecular entre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e o sistema imunológico na regulação da secreção e expressão gênica do glicocorticoide/citocina	13
Figura 5. Mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento dos transtornos depressivo e ansioso.....	15
Figura 6. A atividade das regiões cerebrais observadas nos transtornos depressivo e ansioso.....	16
Figura 7. Sinalização do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e seu mecanismo de regulação em resposta ao estímulo estressor prolongado.....	17
Figura 8. Diagrama esquemático dos efeitos dos glicocorticóides periféricos e catecolaminas nos monócitos periféricos	17
Figura 9. Conexões bidirecionais entre o estresse, sistema nervoso central e citocinas inflamatórias	20
Figura 10. Inflamação em distúrbios comportamentais: mecanismos e consequências.....	21
Figura 11. Exposição ao estresse psicológico e a montagem da resposta imunoendócrina presente nos transtornos de humor.....	23
Figura 12. O estresse psicossocial crônico e a ativação do sistema de estresse imunoendócrino e alterações nos circuitos neurais	24
Figura 13. O timo e seus compartimentos celulares	25
Figura 14. Desenvolvimento das células T no timo	26
Figura 15. Migração das células T e interações com células estromais do timo durante o desenvolvimento	28
Figura 16. Desenvolvimento das células Treg no timo	29
Figura 17. O impacto da idade na morfologia do timo	30
Figura 18. Diagrama das funções imunes do sistema secretor de ocitocina através de uma variedade de abordagens	33

Figura 19. Representação esquemática das interações neuroimunoendócrinas em condições crônicas de estresse associadas a idade	35
Figura 20. Interações neuroimunoendócrinas no timo	43
Figura 21. Visão geral da produção de glicocorticoides tímicos e da síntese de esteróides das células T periféricas extratímicas e seus potenciais papéis imunorreguladores	45
Figura 22. Representação esquemática das vias imunológicas, ligantes e receptores neuroendócrinos	47
Figura 23. Os efeitos dos hormônios do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG) sobre o microambiente tímico	53
Figura 24. Visão geral da comunicação imunoendócrina bidirecional com o sistema nervoso via a nível central-periférica em resposta ao estresse associada a comportamentos prolongados de ansiedade e depressão	58
Figura 25. Desenho esquemático da posição central do sistema secretor de ocitocina em regulação neuroendócrina do sistema imunológico e seu envolvimento com transtornos de humor	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Expressão intratímica de hormônios e seus receptores	44
Tabela 2. Efeitos pleiotrópicos dos hormônios no timo	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACh	Acetilcolina
ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
ADR	Receptor Adrenérgico
AMG	Amígdala
AMPC	Adenosina-Monofosfato-Cíclico
AR	Receptor de Andrógeno
ATP	Adenosina Trifosfato
AVP	Arginina Vasopressina
BHE	Barreira Hematoencefálica
CA	Catecolamina
CA3	Relê do hipocampo
CCR5	Receptor Quimiocina Tipo 5
CD	Cluster de Diferenciação
CE	Corpo Estriado
CI	Colículo Inferior
COF	Córtex Orbitofrontal
CORT	Cortisol
CPF DL	Córtex Pré-frontal Dorsolateral
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina
CRHR	Receptor do Hormônio Liberador de Corticotrofina
cTECs	Células Epiteliais Tímicas Corticais
CTP	Progenitores Circulantes da Linhagem T Derivados da Medula Óssea
DA	Dopamina
DC	Célula Dendrítica
DN	Duplo Negativo
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Duplo Positivo
E2	Estrógeno
END	Endorfina
EP3	Receptor de prostaglandina
EPI	Epinefrina

ER	Receptor de Estrógeno
ERK1/2	Quinases Reguladas por Sinal Extracelular
ETP	Primeiros Progenitores dos Timócitos
FOXP1	Fator de Transcrição N1
FSH	Hormônio folículo estimulante
GC	Glicocorticoide
G-CSF	Fator Estimulador de Colônias Granulocitárias
GH	Hormônio de crescimento
GHIH	Hormônio Inibidor de Hormônio de Crescimento
GHRH	Hormônio Liberador do hormônio de crescimento
Glut	Glutamato
GM-CSF	Fator Estimulador de Colônias de Macrófagos e Granulócitos
GnRH	Hormônio estimulador de gonadotrofina
GR	Receptor de Glicocorticoide
HHA	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
HHG	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal
HHT	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireoide
HH-Timo	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Timo
HIOMT	Hidroxiindol-O-metiltransferase
HMGB1	Proteína do grupo de alta mobilidade 1
HPC	Hipocampo
Hsp72	Proteína de Choque Térmico 72
Ig	Imunoglobulina
IGF1	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo 1
ILC	Células Linfoides Inatas
IL-1 β	Interleucina-1 β
IL-6	Interleucina-6
IL-7	Interleucina-7
JMC	Junção Medula-Cortical
KGF	Fator de Crescimento de Queratinócitos
LepR	Receptor de Leptina
LH	Hormônio Luteinizante

LHRH	Hormônio Estimulador do Hormônio Luteinizante
LIF	Fator Inibidor da Leucemia
MEL	Melatonina
MeIR	Receptor de Melatonina
MHC-II	Complexo de Histocompatibilidade Classe II
mRNA	Ácido Ribonucleico Mensageiro
MSH	Hormônio Estimulante de Melanócito
MO	Macrófagos
mTECs	Células Epiteliais Tímicas Medulares
NA	Noradrenalina
NA	Núcleo Accumbens
NAT	N-Acetiltransferase
ND	Não Determinado
NF-κB	Fator Nuclear Kappa B
NK	<i>Natural Killer</i>
NLRP3	Receptores do Tipo Nod contendo o Domínio Pirina 3
NO	Óxido Nítrico
OT	Ocitocina
PGE2	Prostaglandina
preT	Células T Imaturas
PRL	Prolactina
PRLR	Receptor de Prolactina
Prog	Progesterona
p125FAK	Fosforilação da Tirosina da Adesão Quinase Focal
P2X7Rs	Receptores Purinérgicos do Tipo 2X7
SCN	Núcleo Supraquiasmático
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Parassimpático
SNS	Sistema Nervoso Simpático
SP	Único Positivo
TCL	Citocinas de Linhas de Células T
TCR	Receptor de Célula T
TECs	Células Epiteliais Tímicas

TF	Fatores de Transcrição
TF5	Fração Purificada 5
TGF- β	Fator de Crescimento Transformador- β
THR	Receptor de Hormônio Tireoidiano
TLRs	Receptores do Tipo Toll
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral- α
Treg	Células T Regulatórias
TRH	Hormônio liberador de tireotrofina
TRL	Células Reguladoras do Tipo 1 Produtoras de IL-10
TSH	Hormônio Estimulante de Tireoide
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
ZSC	Zona Sub-Capsular
4-HNE	4-Hidroxinonenal
5-HT	Serotonina

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	08
2. A INTERAÇÃO IMUNOENDÓCRINA NA MODULAÇÃO DA RESPOSTA NEUROCOMPORTAMENTAL	10
2.1 EVIDÊNCIAS DAS ALTERAÇÕES IMUNOENDÓCRINAS PRESENTES NOS TRANSTORNOS DE DEPRESSIVOS E ANSIOSOS.....	14
3. O IMPACTO DA ATIVIDADE HORMONAL NA RESPOSTA IMUNE TÍMICA ...25	
3.1 O FATOR IDADE: FLUTUAÇÕES HORMONAIS E A RESPOSTA IMUNOLÓGICA DO TIMO.....	29
3.2 DIMORFISMO SEXUAL: OS DIFERENTES HORMÔNIOS E AS IMPLICAÇÕES NA ATIVIDADE DO TIMO.....	35
4. INTERFACE TÍMICA: A CHAVE NA REGULAÇÃO IMUNOENDÓCRINA PERIFÉRICA E O SEU EFEITO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL	40
4.1 O EFEITO DOS AUTOHORMÔNIOS TÍMICOS A NÍVEL CENTRAL DO SISTEMA NERVOSO.....	40
4.1.1 O efeito neuroendócrino indireto do timo: Hormônios clássicos.....	40
4.1.2 O efeito neuroendócrino direto do timo: Neurohormônios tímicos.....	42
4.2 O EFEITO DOS NEUROHORMÔNIOS SOBRE A ATIVIDADE IMUNOENDÓCRINA TÍMICA	47
4.3 O EFEITO DOS HORMÔNIOS PERIFÉRICOS SOBRE A ATIVIDADE IMUNOENDÓCRINA TÍMICA E A RESPOSTA NEUROCOMPORTAMENTAL.....	57
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	62
REFERÊNCIAS	63

1. INTRODUÇÃO

O sistema nervoso possui uma complexa rede imunoendócrina responsável pela ativação de moléculas de sinalização, como hormônios e citocinas, importantes no desenvolvimento normal do sistema e em respostas fisiológicas a eventos patológicos. A comunicação bidirecional da atividade imunoendócrina no sistema nervoso central (SNC) ocorre através de diversos mecanismos que possibilitam a interação entre centros endócrinos e órgãos linfóides periféricos.

A crescente exposição ambiental a eventos adversos, seja a diversidade dos hábitos diários ou problemas nas interações psicossociais associados ao estresse, vêm sendo relacionada ao aumento no número de casos de indivíduos apresentando alterações de humor, muitas vezes marcados por disfunções imunológicas e distúrbios hormonais. Uma vez que compreender a íntima interação entre a modulação de hormônios e a atividade imunológica, especialmente a desenvolvida no timo, evidenciam uma resposta imunorregulatória periférica que possa contribuir para alterações neurobiológicas e comportamentais. Neste sentido, os achados desta revisão podem fornecer dados mais consistentes referentes ao tema proposto e analisados de forma rigorosa, assim podendo corroborar com um maior conhecimento científico na área da psiconeuroimunoendocrinologia.

Desse modo, seja a ação de fatores fisiológicos ao longo da vida ou ambientais (estresse psicológico) podem causar variações nos níveis de neurohormônios, o declínio nas respostas imunológicas e endócrinas do timo, podendo levar a quadros de imunodeficiência e inflamatório, marcadas por danos no circuito cerebral e acompanhadas de alterações no comportamento. Tais alterações envolvidas na fisiopatologia de transtornos de psiquiátricos. Contudo é pertinente a realização da pesquisa na literatura científica afim de verificar: Qual é o impacto das alterações hormonais sobre a atividade imunológica no timo e a susceptibilidade a alterações neurocomportamentais?

O objetivo do estudo foi compilar evidências obtidas a partir de uma análise sistemática de estudos pré-clínicos e clínicos no que concerne verificar o efeito neurobiológico e comportamental na resposta imunológica exercida no timo frente a alterações hormonais. Mais especificamente, os objetivos conferiram na verificação de evidências da interação entre os sistemas nervoso, endócrino e imune, na análise do papel da atividade hormonal na resposta imune tímica e o seu impacto nas

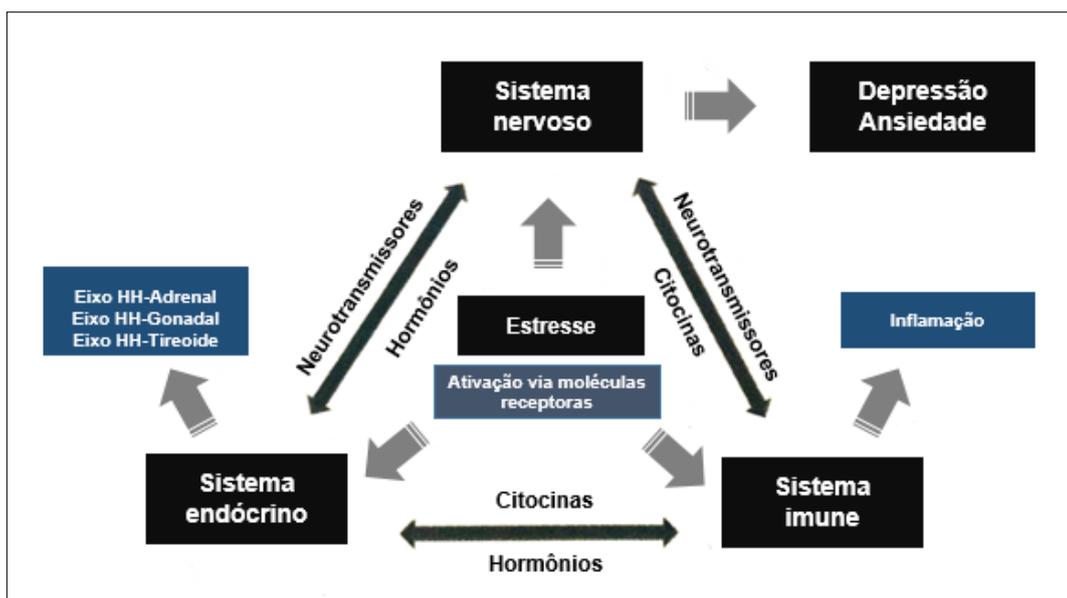
diferenças sexuais e nos períodos sensíveis ao desenvolvimento, e na análise dos mecanismos envolvidos nas alterações dos níveis hormonais na resposta imunológica no microambiente tímico e o efeito neurobiológico e comportamental.

Para o desenvolvimento do estudo foi realizada uma pesquisa bibliográfica sistemática, a partir de uma análise crítica, qualitativa e descritiva. A análise bibliográfica foi desenvolvida através de uma pré-seleção dos estudos através de uma leitura de varredura e posteriormente foi realizada a seleção, a partir de uma leitura minuciosa dos artigos científicos que contemplam o tema, sem restrição de período de publicação. Os estudos pertinentes foram pesquisados manualmente nas bases de dados PubMed e SCIELO, incluídos na lista de referências. Os estudos pesquisados incluíram ensaios controlados randomizados, ensaios abertos, revisões analíticas, sistemáticas e meta-análises que avaliam a interação entre as flutuações de hormônios na atividade imunológica no timo e o efeito neurobiológico e comportamental. Os descritores das pesquisas incluídos foram várias combinações dos seguintes descritores: “hormones”, “endocrine system”, “hormone imbalance”, “immune system”, “immunological activity”, “thymus”, “neuromodulation”, “behavior change”, “mental disorder”. Sendo todos os descritores previamente consultados na base MeSH.

2. A INTERAÇÃO IMUNOENDÓCRINA NA MODULAÇÃO DA RESPOSTA NEUROCOMPORTAMENTAL

Vários estudos evidenciam que o SNC possui uma multiregulação através de diversas vias de sinalização incluindo a via neuroimune e neuroendócrina (SAVINO et al., 2016; DEL REY; BESEDOVSKY, 2017) através da ação de neurotransmissores, neuropeptídeos, hormônios, citocinas e quimiocinas (BANKS, 2015; THYAGARAJAN et al., 2018). Neste sentido, a expressão destes mediadores biológicos no sistema nervoso, tanto em condições fisiológicas como patológicas, mostram que através de marcadores biológicos como hormônios e citocinas que atuam também periféricamente, possuem a capacidade de interferir na atividade do SNC, alterando assim o humor e o comportamento (BOTTACIOLI; BOTTACIOLI; MINELLI, 2018). Tais marcadores compreendem a base molecular para a comunicação bidirecional entre os sistemas neuroimune e neuroendócrino, essencial para manter a homeostase, uma vez que a disfunção no sistema neuroimunoendócrino pode levar ao desenvolvimento de transtornos psiquiátricos (figura 1) (THYAGARAJAN et al., 2018).

Figura 1. A sinalização neuroimunoendócrina em resposta ao estresse associada a transtornos de humor.



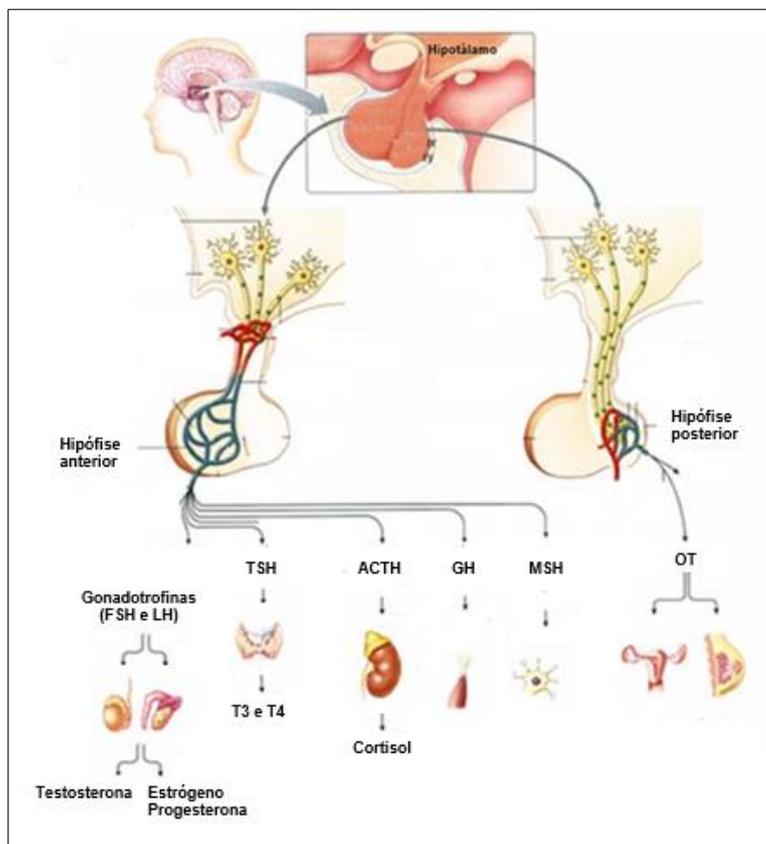
Fonte: *Sports psychology, Tools and technology*. Langford (2019).

O sistema neuroimunoendócrino é constituído pela modulação recíproca entre estruturas neuroendócrinas centrais (hipotálamo, neurohipófise, pineal), glândulas endócrinas periféricas (por exemplo, supra-renais, tireóide, gônadas) (PÁLLINGER et al., 2014; PÁLLINGER; KISS; CSABA, 2016; DELREY; BESEDOVSKY, 2017), células imunológicas (linfócitos, monócitos, macrófagos e granulócitos) (MAZZOCCOLI et al., 2010; CSABA, 2014b; JURBERG et al., 2018). Como também, o sistema nervoso simpático (SNS) e parassimpático (SNP) estimulam os órgãos linfóides primários (medula óssea e timo) e secundários (baço e linfonodos) através de suas terminações nervosas que inervam tais órgãos, assim estimulando a liberação da norepinefrina e noradrenalina respectivamente (BELLINGER et al., 2008; THYAGARAJAN et al., 2018).

A atividade imunoendócrina no sistema nervoso é compreendida a partir da ação modulatória direta de hormônios sobre as células imunes (MOCHEGANI et al., 2013), visto que as células imunoefetoras expressam receptores de hormônios (extracelular e intracelular) e sendo sensíveis a ação de diversos hormônios (PÁLLINGER; KISS; CSABA, 2016), ou regulando as secreções hormonais das glândulas endócrinas periféricas, que por sua vez também exercem ações imunomoduladoras (MAZZOCCOLI et al., 2010). Além disso, as células imunológicas são capazes de sintetizar hormônios, assim como as glândulas endócrinas podem produzir citocinas (CSABA, 2011; CSABA, 2014a; PÁLLINGER; KISS; CSABA, 2016). Os hormônios derivados de células imunes podem ser reguladores endógenos das funções celulares e podem sinalizar informações do sistema imunológico para o sistema neuroendócrino (CSABA, 2014ab; PÁLLINGER; KISS; CSABA, 2016).

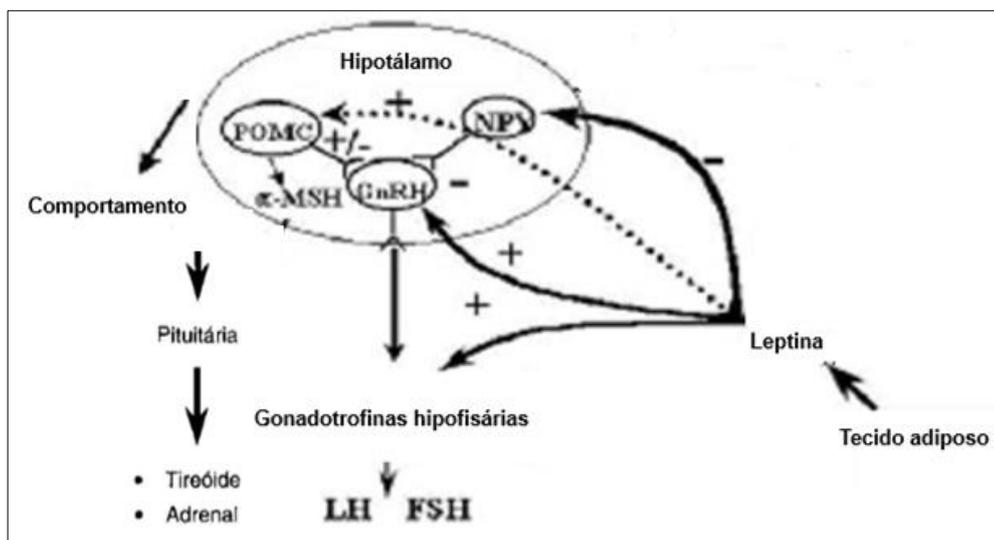
Neste sentido, os mediadores das respostas neuroendócrinas associadas a respostas imunes que medeiam disfunções metabólicas e desenvolvem sinais imunorregulatórios, muitas vezes desencadeados pelo estresse, incluem a ativação da via clássica dos eixos hipotalâmico-hipofisários (adrenal, gonadal e tireoidiano), somatotrófico/hormônio de crescimento (do inglês, *growth hormone* - GH) (figura 2) e ciclo circadiano (melatonina). E mediadores de outras famílias, como os sistemas da grelina (figura 3) e adipocina (leptina), entre outros sistemas (SAVINO et al., 2016). Como também, o sistema nervoso autônomo central (mais especificamente, o SNS), o qual influencia na neurotransmissão adrenérgica, colinérgica, serotoninérgica e histaminérgica (DEL REY; BESEDOVSKY, 2017).

Figura 2. O sistema neuroendócrino: Via eixos hipotalâmico-hipofisários. FSH: Hormônio Folículo Estimulante; LH: Hormônio Luteinizante; TSH: Hormônio Estimulante de Tireoide; T3: Triiodotironina; T4: Tiroxina; ACTH: Hormônio Adrenocorticotrófico; GH: Hormônio de Crescimento; MSH: Hormônio Estimulante de Melanócito; OT: Ocitocina.



Fonte: Fink; Pfaff; Levine (2012).

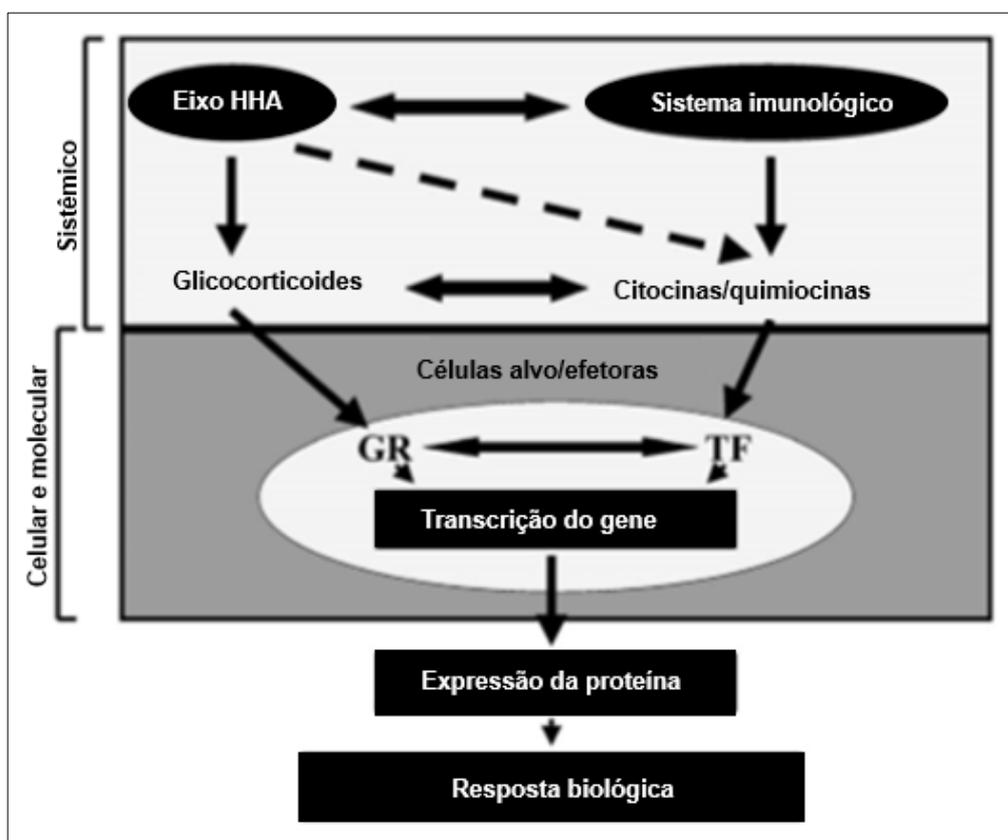
Figura 3. Os efeitos da leptina no eixo hipotalâmico-hipofisário.



Fonte: Negrão, Licínio (2000, p. 206); Williams et al. (2002, p. 341).

O equilíbrio entre as citocinas pró e anti-inflamatórias é regulado em parte pelo eixo HHA. As citocinas pró-inflamatórias, estimulam a eixo HHA e hormônio liberador de corticotrofina (do inglês, *corticotropin-releasing hormone* - CRH), em particular através do hipotálamo e da amígdala (RAISON; CAPURON; MILLER, 2006), levando a liberação de glicocorticoides (GC). Quando há um estímulo estressor repetido, seguido da hiperatividade do HHA, existe um mecanismo regulatório, a retroalimentação negativa na tentativa de controlar o processo neuroinflamatório (STALPELBERG et al., 2018). De modo que, a ação dos GC sobre o sistema imunológico é direcionada a reduzir as citocinas inflamatórias e promover a resposta anti-inflamatória, a partir da produção de mediadores anti-inflamatórios e suprimir a sinalização intracelular (I κ B- α , inibidor do NF- κ B), embora estes podem ser diferentemente expressos em diferentes tipos de células (figura 4) (BARNES, 2006).

Figura 4. A interação sistêmica e celular/molecular entre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e o sistema imunológico na regulação da secreção e expressão gênica do glicocorticoide/citocina. GR: Receptor de Glicocorticoide; TF: Fatores de Transcrição.



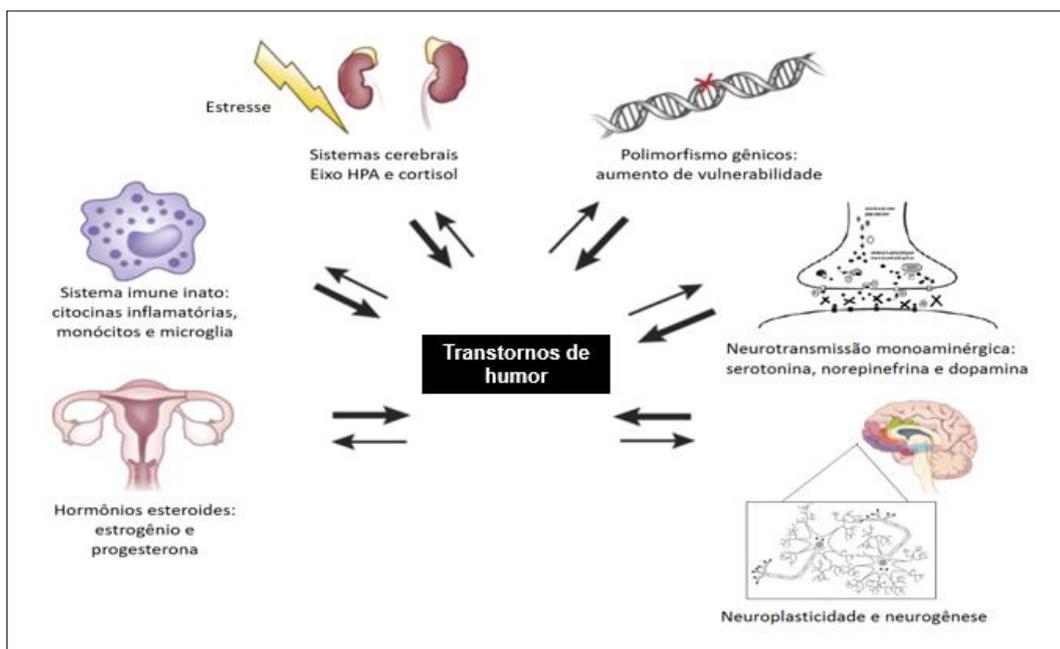
Fonte: Haddad, Saade, Safieh-Garabedianc (2002, p. 9).

Os eixos hipotalâmico-hipofisários e o SNS são as duas principais vias pelas quais o estresse é capaz de regular as ações imunes e endócrinas, dependendo da natureza, intensidade e duração do estímulo estressor (ERGANG et al., 2018). Enquanto o estresse agudo pode induzir a adaptação dinâmica a diferentes demandas, o estresse crônico pode ter efeitos mal adaptativos de longa duração, desencadeando alterações na atividade imunoendócrina no SNC (MCEWEN, 2017; BAO; SWAAB, 2018). Sendo que, tais desordens neurobiológicas são muitas vezes associadas a alterações de comportamento e a suscetibilidade a transtornos psiquiátricos, como a depressão e ansiedade (COHEN et al., 2012; ERGANG et al., 2018).

2.1 EVIDÊNCIAS DAS ALTERAÇÕES IMUNOENDÓCRINAS PRESENTES NOS TRANSTORNOS DEPRESSIVOS E ANSIOSOS

Os transtornos de humor, a depressão e ansiedade são altamente comórbidos entre si (HUANG et al., 2019), uma vez que ambos compartilham de diversas vias em sua fisiopatologia. Mecanismos fisiopatológicos clássicos como: a) A neurotransmissão monoaminérgica (serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), noradrenalina (NA) e dopamina (DA) deficiente (BAO; SWAAB, 2018); b) A alteração nos eixos hipotalâmico-hipofisários incluindo a hiperatividade do eixo HHA marcada pelo hipercortisolismo (JONHSON et al., 2019), a desregulação do eixo HHG marcada pela variação nos níveis dos hormônios gonadais (PARHAR; OGAWA; UBUKA, 2016) e c) O prejuízo na plasticidade sináptica e neurogênese (VAN BOKHOVEN et al., 2011). Mais recentemente, outras vias vêm sendo investigadas como a atividade imunológica exacerbada com desenvolvimento de um estado neuroinflamatório (WOHLEB et al., 2014; KIM et al., 2016) e polimorfismos genéticos (alterações sutis no ácido desoxirribonucleico - DNA) relacionados a variação de expressão de diversos marcadores (figura 5) (CASTROVALE et al., 2016).

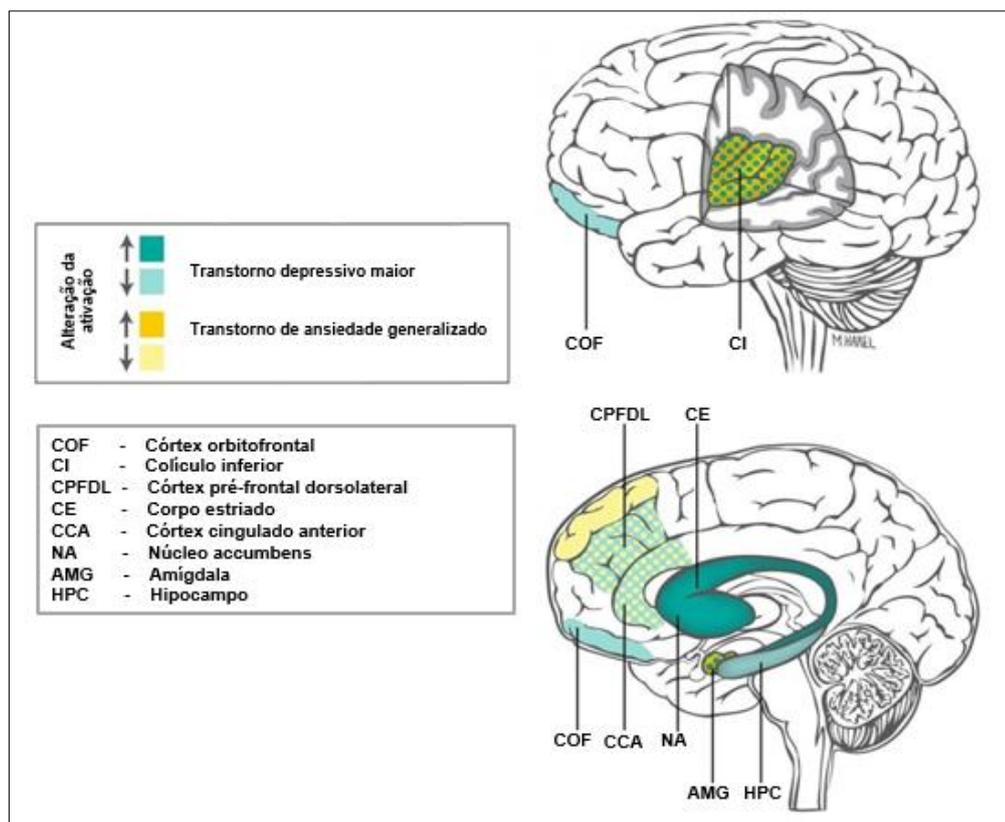
Figura 5. Mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento dos transtornos depressivo e ansioso.



Fonte: Kaufmann et al. (2017a, p. 12).

Diversas estruturas cerebrais estão envolvidas na etiopatogenia da depressão e ansiedade, a partir da ativação repetida em resposta a um estímulo estressor, causando uma disfuncionalidade na rede de neurocircuitos (mais especificamente, na atividade de neurotransmissores e neuromoduladores) (MENEZES et al., 2018; BAO; SWAAB, 2018) formada pelo sistema córtico-límbico (RAMIREZ; FORNAGUERA-TRÍAS; SHERIDAN, 2016; BAO; SWAAB, 2018), as principais regiões encefálicas implicadas na regulação do humor são o córtex pré-frontal, hipocampo (relê hipocampal - CA3 e giro denteado), amígdala, hipotálamo, habênula, núcleo leito da estria terminal e núcleo accumbens (figura 6) (WOHLEB et al., 2014; RAMIREZ; FORNAGUERA-TRÍAS; SHERIDAN, 2016; BAO; SWAAB, 2018).

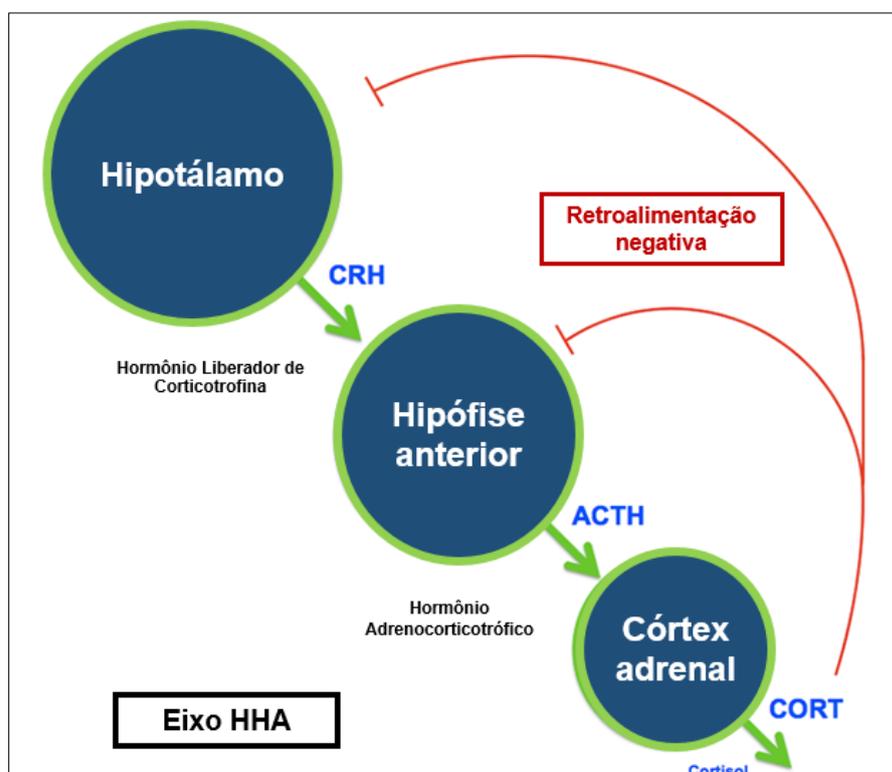
Figura 6. A atividade das regiões cerebrais observadas nos transtornos depressivo e ansioso.



Fonte: Pawluski; Lonstein; Fleming (2017, p. 111).

Neste circuito cerebral, uma região central é o hipotálamo (principalmente, o núcleo paraventricular), visto que integra vias importantes na resposta neuroendócrina ao estresse psicológico (JONHSON et al., 2019). De modo que, o estresse crônico induz a hiperatividade do eixo HHA marcada pelo o aumento da liberação de seus hormônios CRH, hormônio Adrenocorticotrófico (do inglês, *Adrenocorticotropic hormone* - ACTH) e cortisol) associada a presença de sintomas depressivos e ansiosos (figura 7) (LU et al., 2018; BAO; SWAAB, 2018).

Figura 7. Sinalização do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e seu mecanismo de regulação (retroalimentação negativa) em resposta ao estímulo estressor prolongado.

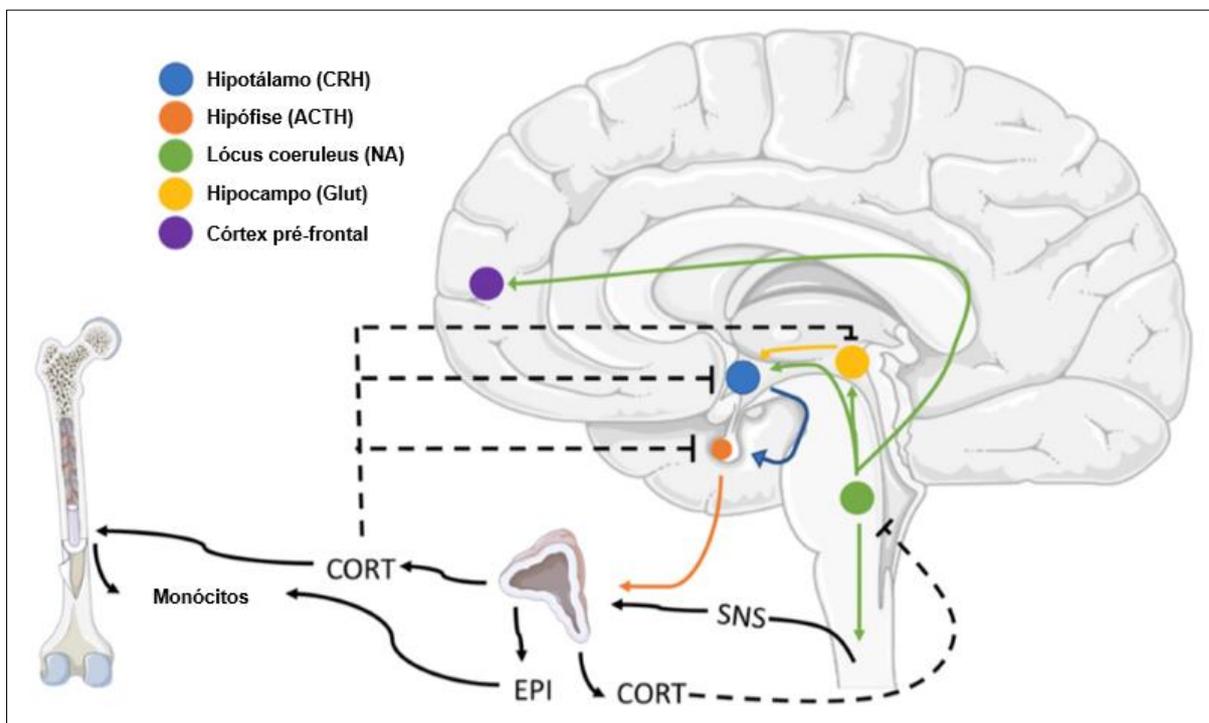


Fonte: *Sports psychology, Tools and technology*. Langford (2019).

Com a secreção dos GC pelo o eixo HHA, ocorre a ativação do SNS com a liberação de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) tanto no SNC como no sistema periférico (corrente circulatória e tecidos) (figura 8) (WOHLEB et al., 2011; 2015; RAMIREZ; FORNAGUERA-TRÍAS; SHERIDAN, 2016; JONHSON et al., 2019) durante as respostas ao estresse, estados depressivos e ansiosos (GOLD, 2015; BAO; SWAAB, 2018). Adicionalmente, a sensibilidade do receptor noradrenérgico é alterada pelo nível circulante de GC (BAO et al., 2012; BAO; SWAAB, 2018).

Figura 8. Diagrama esquemático dos efeitos dos glicocorticóides periféricos e catecolaminas nos monócitos periféricos e feedback sobre os neurônios do locus coeruleus. Os neurônios noradrenérgicos do tronco cerebral contribuem para a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e ativação do sistema nervoso simpático (SNS), o que resulta na liberação do cortisol circulante (CORT) e epinefrina (EPI), respectivamente. O CORT faz com que os monócitos deixem a medula óssea, enquanto o EPI inicia suas respostas para ativação. CORT fornece feedback negativo

em múltiplos níveis de regulação HHA e inibe a liberação de noradrenalina central. Feedback negativo: linhas tracejadas. CRH: Hormônio Liberador de Corticotrofina; Glut: Glutamato.



Fonte: Johnson et al. (2019, p. 1313).

No entanto, a liberação exacerbada de GC pode levar a dessensibilização de seus receptores, expressos em diversas regiões cerebrais alvos (SILVERMAN; STERNBERG, 2012; ERGANG et al., 2018), causando uma desregulação na retroalimentação negativa (sobrecarga alostática) (BOTTACIOLI; BOTTACIOLI; MINELLI, 2018). Além do mais, é importante considerar o efeito dos polimorfismos gênicos (do inglês, *single nucleotide polymorphism* - SNPs) nos diferentes níveis do eixo HHA (por exemplo, no gene GR, FKBP5 (do inglês, *FK506 binding protein 51*) e receptor do CRH (CRH-R) (CASTROVALE et al., 2016), os quais podem ser a base da variabilidade na sensibilidade do cérebro ao cortisol (BAO; SWAAB, 2018). Contudo, as anormalidades na resposta de retroalimentação negativa foram associadas a resistência do tratamento antidepressivo e a restauração da ativação do eixo HHA foi associada à remissão em pacientes deprimidos (ANTONIOLI; RYBKA; CARVALHO, 2012).

Diversas evidências mostram que neuropeptídeos como a ocitocina e vasopressina possuem um papel importante na integração das funções cerebrais

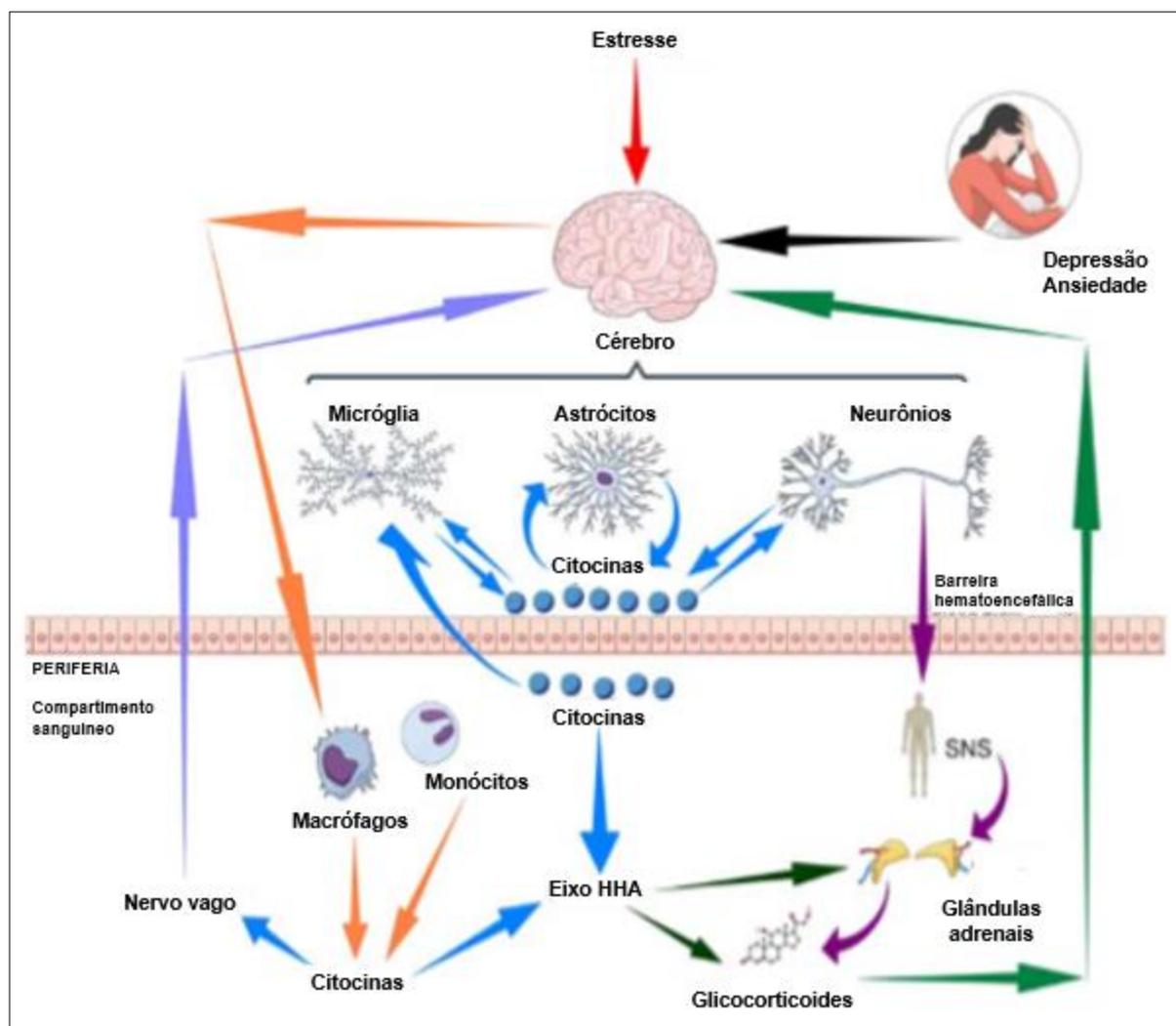
endócrinas e autonômicas, envolvidos na resposta ao estresse, cognição, apego social e emocionalidade (BAO; SWAAB, 2018). Neste sentido, alguns estudos vêm demonstrando o aumento da expressão e liberação da ocitocina e vasopressina em diversas regiões cerebrais (FREEMAN et al., 2017) e podem contribuir para o comportamento tipo depressivo (BAO et al., 2012) e ansioso (IOVINO et al., 2018). Em contraste a vasopressina, a ocitocina diminui a secreção do ACTH e GC e, assim, reduz o processo de retroalimentação negativa na expressão do CRH hipotalâmico, levando ao desenvolvimento dos sintomas depressivos e ansiosos (IOVINO et al., 2018).

Além do mais, os hormônios gonadais interagem diferentemente no sistema ocitocinérgico, os andrógenos inibem e os estrógenos estimulam a transcrição da ocitocina (DAI et al., 2017). Estes efeitos opostos, é em parte o caminho que justifica as diferenças sexuais em relação a maior predisposição de mulheres serem acometidas com os transtornos de humor (BAO; SWAAB, 2018).

Como também, os sintomas da depressão flutuam ao longo do dia e a resposta ao estresse são fortemente influenciadas pelo núcleo supraquiasmático da glândula pineal. Neste sentido, a melatonina é expressa no núcleo supraquiasmático, assim possui capacidade de regular determinada região cerebral, na qual foi identificada uma atividade aumentada em pacientes com transtornos do humor (WU et al., 2013). A montagem da resposta imunológica nos transtornos de humor é desenvolvida tanto a nível central como periférico. De forma que, a vigilância imunológica no SNC é realizada pela micróglia (FRANK et al., 2012; LIU et al., 2018), principalmente, quando ativada, aumenta a sinalização neuroinflamatória, após exposição ao estresse (FRANK et al., 2007). Ações imunes similares às das células fagocitárias periféricas, incluindo a produção de citocinas inflamatórias, quimiocinas (aumento da expressão do ácido ribonucleico mensageiro - mRNA) (EBERT et al., 2019) e prostaglandinas (GARCIA-BUENO et al., 2008; WOHLEB et al., 2014). Esta comunicação imunológica é decorrente da capacidade da micróglia ativar o fluxo simpático para a estimular o recrutamento das células imunoefetoras menos maduras (ENGLER et al., 2005) e citocinas pró-inflamatórias (interleucina-1 β (IL-1 β), fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6) (READER et al., 2015; WOHLEB et al., 2014), pelo sistema imunológico periférico para suprir a demanda do SNC (NIRAULA et al., 2018). Como também, as citocinas periféricas podem induzir citocinas centrais (JONHSON et al., 2019), em resposta ao estresse (figura 9) (RAMIREZ; FORNAGUERA-TRÍAS;

SHERIDAN, 2016), levando a alterações de comportamento (WOHLEB et al., 2013) tipo depressivo e ansioso (WOHLEB et al., 2014).

Figura 9. Conexões bidirecionais entre o estresse, sistema nervoso central e citocinas inflamatórias. HHA: Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal; SNS: Sistema Nervoso Simpático.

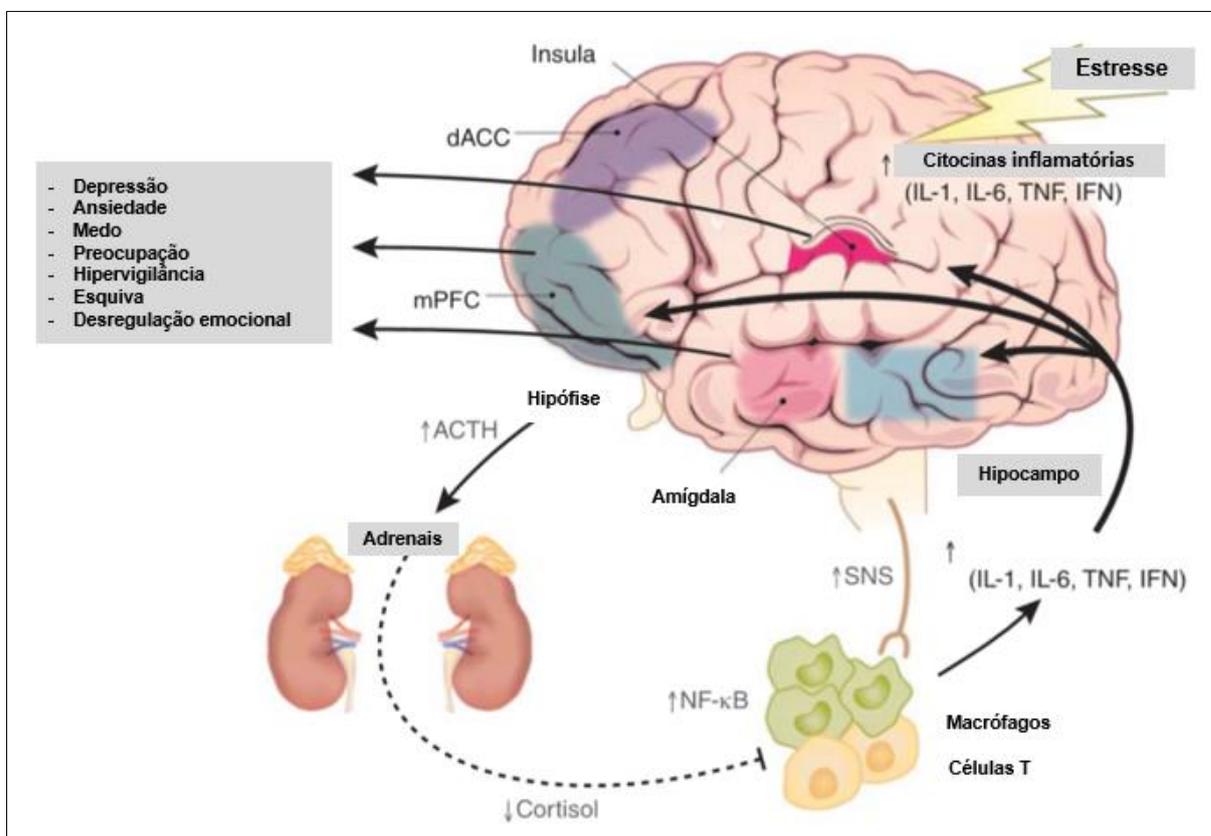


Fonte: Leonard (2017, p. 3).

As catecolaminas e os GC desempenham papéis críticos na regulação das citocinas no SNC após a exposição ao estresse psicológico. A elevação aguda dos GC (ação anti-inflamatória) reduz a produção das citocinas inflamatórias no cérebro por meio de dois mecanismos: a supressão dos neurônios noradrenérgicos do locus coeruleus (inibe a expressão da tirosina hidroxilase, enzima limitante na síntese de catecolaminas) (MAKINO; SMITH; GOLD, 2002) e a inibição da via de sinalização do

NF- κ B (translocação do fator nuclear kappa B, do inglês, *factor nuclear kappa B*) (HAYASHI et al., 2004; FERREIRA et al., 2012). Mais especificamente, os GR interagem diretamente com o fator NF- κ B através de interações protéicas que impedem a ligação do NF- κ B ao DNA, que, por sua vez, resulta em uma diminuição da transcrição de citocinas pró-inflamatórias (ALTONSY et al., 2014). No entanto, os GC e as catecolaminas periféricas facilitam as respostas inflamatórias a estímulos futuros, estimulando os monócitos a deixar a medula óssea, regulando negativamente os receptores inibitórios na micróglia e iniciando respostas inflamatórias mediadas por monócitos ou macrófagos periféricos (HANKE et al., 2012; POWELL et al., 2013). A ativação da micróglia e a elevação dos níveis de GC periféricos e catecolaminas são necessárias durante os períodos de exposição ao estresse para o desenvolvimento de psicopatologias (figura 10) (JONHSON et al., 2019).

Figura 10. Inflamação em distúrbios comportamentais: mecanismos e consequências. dACC: Córtex Cingulado Anterior Dorsal; mPFC: Córtex Pré-Frontal Medial; ACTH: Hormônio Adrenocorticotrófico; NF- κ B: Fator Nuclear Kappa B; SNS: Sistema Nervoso Simpático; IL: Interleucina; TNF: Fator de Necrose Tumoral; IFN: Interferon.



Fonte: Michopoulos et al. (2017, p. 260).

No processo neuroinflamatório, a sinalização intracelular na micróglia é marcada pela intensa formação de alguns mediadores (adenosina trifosfato - ATP, HMGB1 (do inglês, *High mobility group box 1 protein*) e Hsp72 (do inglês, *heat shock protein 72*) (FRANK et al., 2015; WEBER et al., 2015; FLESHNER; CRANE, 2017) que indicam a eliminação de citocinas inflamatórias, por meio da ação de receptores do tipo toll (do inglês, *toll-like receptors* - TLRs) e/ou induzem a ativação do inflamassoma NLRP3 (receptores do tipo NOD contendo o domínio pirina 3, do inglês, *NOD-like receptor pyrin domain containing-3*) (INOUE; KOIZUMI; TSUDA, 2007), cascata inflamatória mais comum relatada em resposta ao estresse psicológico (WEBER et al., 2015; IWATA; OTA; DUMAN, 2013; ALCOCER-GOMEZ et al., 2016; IWATA et al., 2016; KAUFMANN et al., 2017b). As moléculas de ATP agem nos receptores purinérgicos do tipo 2X7 (P2X7Rs) que participam da ativação da oligomerização do complexo multiproteico NLRP3 (IWATA; OTA; DUMAN, 2013). O HMGB1 e Hsp72 são ligantes endógenos para TLRs associados à via de sinalização NF- κ B, uma importante via de sinalização que medeia a transcrição e a tradução de mediadores inflamatórios (pro-IL-1b, IL-6 e TNF- α) (FLESHNER; CRANE, 2017). Contudo, Alcocer-Gómez e colaboradores (2014) verificaram o aumento da atividade do inflamassoma NLRP3 em células imunes periféricas de pacientes deprimidos.

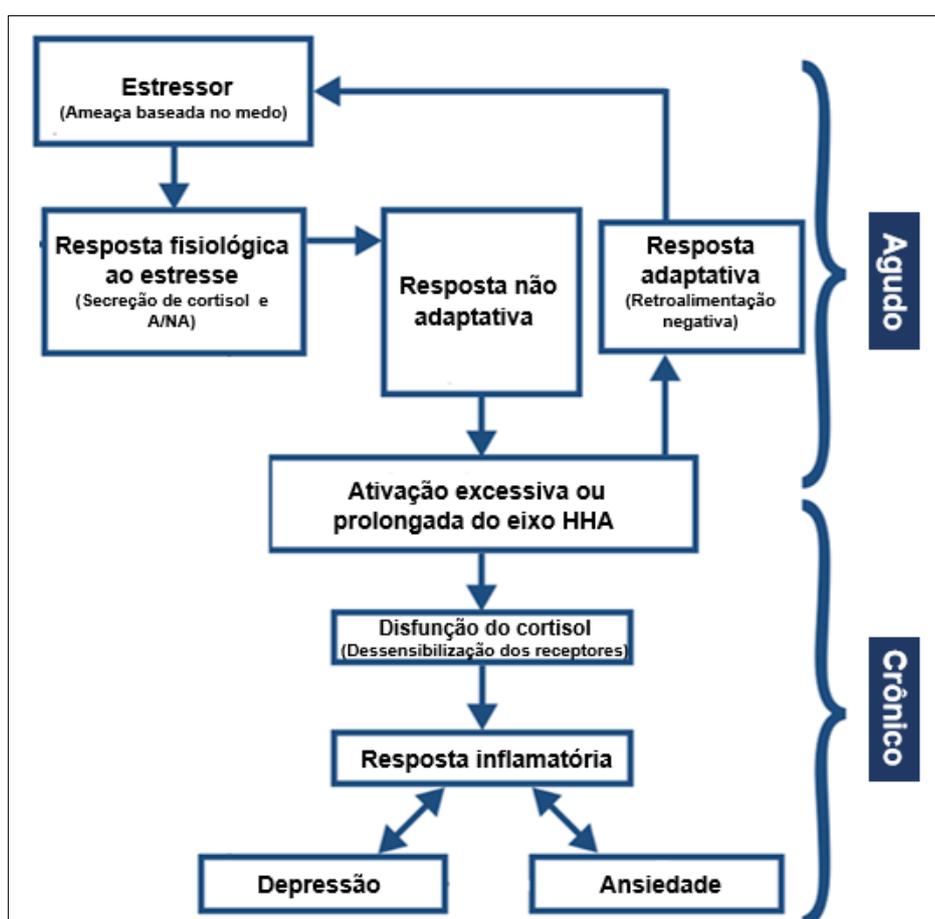
Além das alterações dos GC, alguns estudos apontam a relação dos hormônios gonadais na resposta inflamatória induzida pelo estresse. Algumas evidências mostram que os níveis aumentados das citocinas inflamatórias na região do hipocampo contribuem para o comportamento semelhante à depressão induzida por deficiência de estrógeno (efeito anti-inflamatório) (ARAKAWA et al., 2014; XU et al., 2015) em roedores. Sendo esta deficiência de estrógeno pode contribuir na ativação do inflamassoma NLRP3, levando a neuroinflamação no hipocampo e comportamento tipo depressivo e ansioso (XU et al., 2016). Mais recentemente, um estudo relatou que os hormônios liberados induzidos pelo estresse possuem o comportamento pleiotrópico que incluem a regulação de respostas pró e anti-inflamatórias presentes nos transtornos de humor (JONHSON et al., 2019).

O estresse crônico induz o aprimoramento imunológico e causa um fenótipo pró-inflamatório ao promover um estado de insensibilidade nos GC desenvolvido nas células imunes inatas (AVITSUR; STARK; SHERIDAN, 2001; BAILEY et al., 2009; WOHLER et al., 2015). Essa insensibilidade à GC evita a supressão da inflamação

reduzindo a apoptose das células imunes e inibindo o fator NF-kB (READER et al., 2015). Níveis centrais alterados dos fatores pró-inflamatórios atuam no hipocampo, aumentando o comportamento depressivo e ansioso em resposta ao estímulo estressor prolongado (RUSSO; NESTLER, 2013).

Contudo, ativação constante das vias neuroendócrinas e autonômicas (WOHLEB et al., 2015) pelo estresse psicossocial repetido, está envolvido atividade imunorregulatória deficiente (SILVERMAN; STERNBERG, 2012) e formação de uma resposta inflamatória prolongada, tanto no sistema imune periférico como a nível central no sistema nervoso, o qual contribui para o desenvolvimento da depressão e ansiedade (figura 11) (MEDURI; YATES, 2004; BARNES; ADCOCK, 2009; WOHLEB et al., 2015; RAMIREZ; FORNAGUERA-TRÍAS; SHERIDAN, 2016).

Figura 11. Exposição ao estresse psicológico e a montagem da resposta imunoendócrina presente nos transtornos de humor.

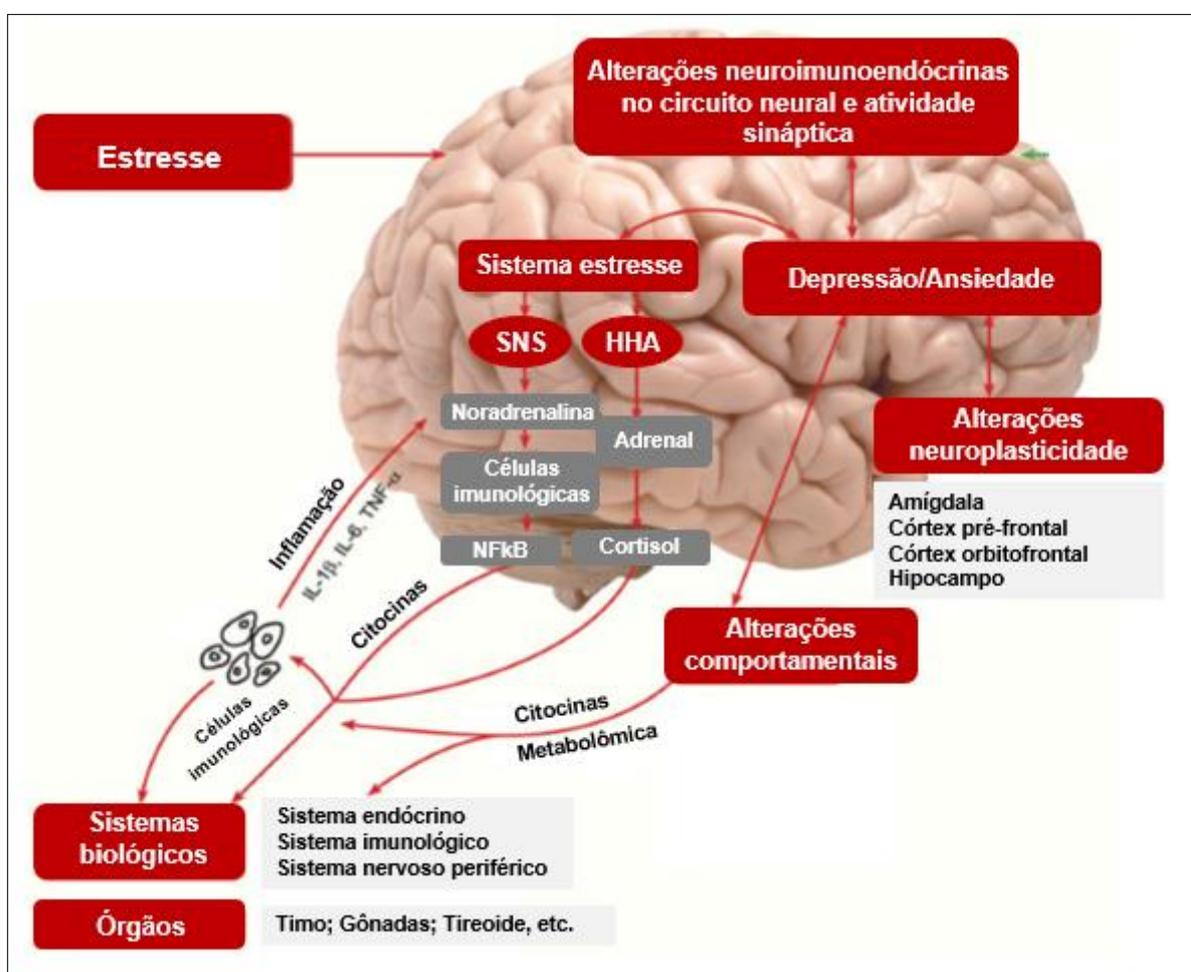


Fonte: Sports psychology, Tools and technology. Langford (2019).

Neste contexto, vem sendo discutida sobre a existência de mais um mediador

neuroimunoendócrino que faz parte do eixo hipotalâmico-hipofisário, o eixo HH-Timo dado que o timo é considerado uma “glândula imunológica” devido a liberação de vários peptídeos semelhantes a hormônios (MOCCHEGIANI et al., 2013) e citocinas atuando no recrutamento células imunocompetentes estimuladas em resposta a atividade central do sistema nervoso (figura 12) (MOCCHEGIANI et al., 2006; MOCCHEGIANI et al., 2013).

Figura 12. O estresse psicossocial crônico e a ativação do sistema de estresse imunoendócrino e alterações nos circuitos neurais. SNS: Sistema Nervoso Simpático; HHA: Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal; NF-kB: Fator Nuclear Kappa B.



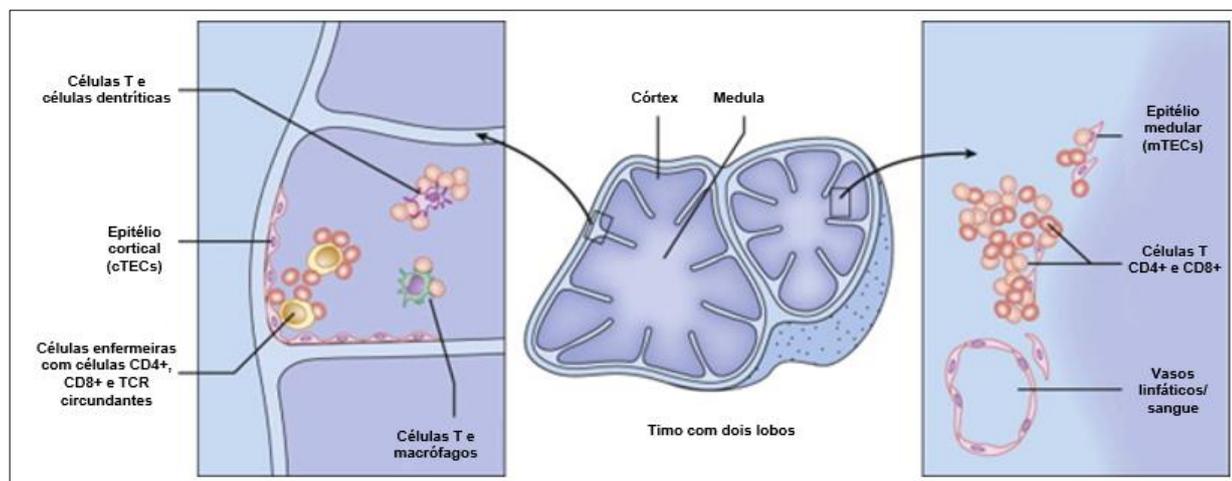
Fonte: Bottacioli; Bottacioli; Minelli (2018, p. 8).

3. IMPACTO DA ATIVIDADE HORMONAL NA RESPOSTA IMUNE TÍMICA

O timo é um centro imunológico periférico responsável pela proliferação, diferenciação, migração de subpopulações de células T virgens, controlada pela atividade endócrina (extra- e intratímica/pleiotropia) (WU et al., 2016; SAVINO et al., 2016; SHIRSHEV et al., 2018). A maturação linfocitária é realizada por sua migração em diferentes zonas do timo através de interações quimiotáticas das células tímicas formando um microambiente (POLYAKOVA et al., 2011).

O microambiente tímico é caracterizado pela sua pluricelularidade, uma vez que é formado pelos seguintes grupos: células não linfoides (células epiteliais tímicas altamente especializadas (do inglês, *Thymic epithelial cell* - TECs), células endoteliais, células dendríticas, macrófagos, fibroblastos e moléculas de matriz extracelular) e células linfoides (timócitos/células T imaturas) na região cortico-medular (LINS et al., 2016; MAJUMDAR; NANDI, 2017) (figura 13). No timo, as TECs (corticais e medulares) são predominantes e formam o arcabouço estrutural do órgão responsável pela transmissão de estímulos à proliferação e desenvolvimento dos timócitos. Além disso, os macrófagos, células dendríticas, fibroblastos e matriz extracelular constituem essa rede (GAMEIRO; NAGIB; VERINAUD, 2010; CHAUDHRY et al., 2016).

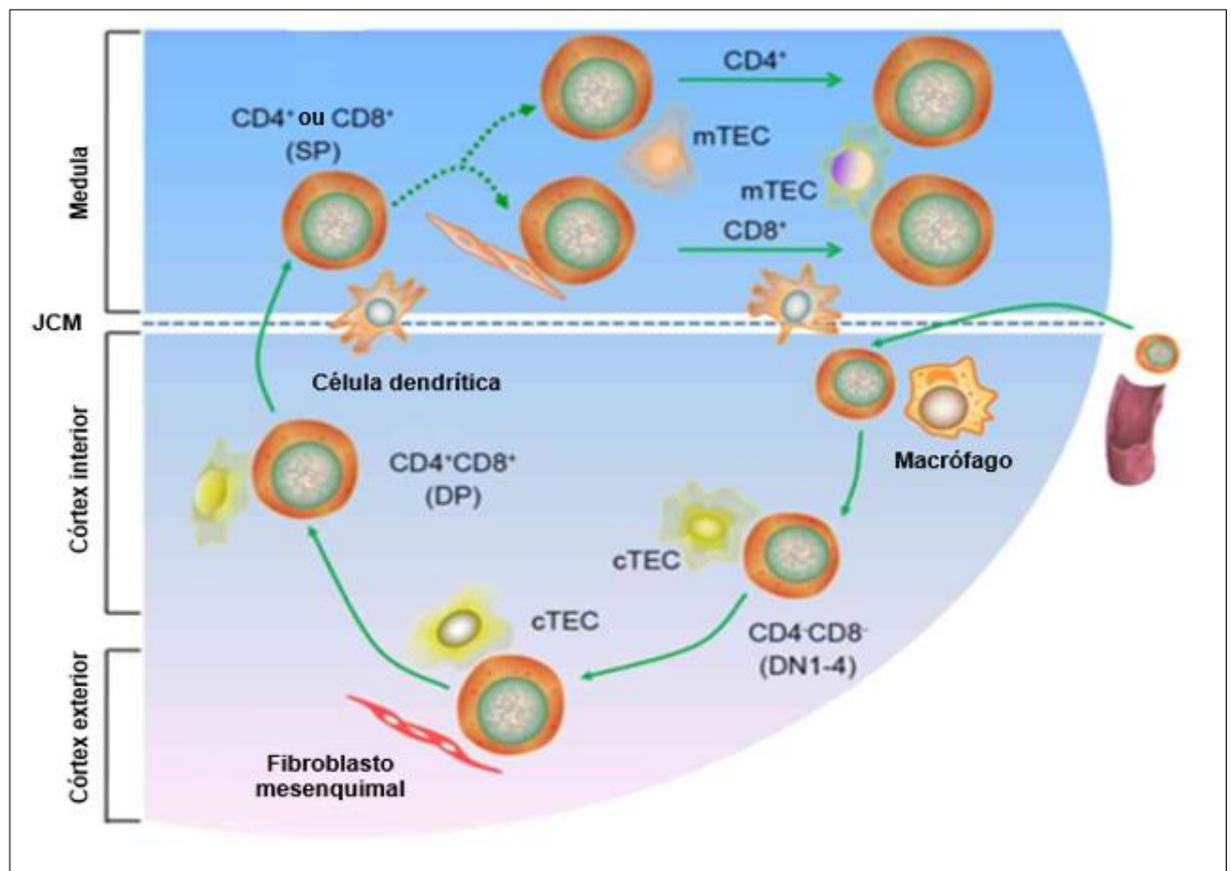
Figura 13. O timo e seus compartimentos celulares. cTECs: Células Epiteliais Corticais do Timo; mTECs: Células Epiteliais Medulares do Timo; TCR: Receptor de Célula T.



Fonte: Forrester; Pearlman (2016).

As células progenitoras da medula óssea entram no timo através dos vasos sanguíneos na junção cortico-medular e migram por diferentes regiões tímicas, do córtex subcapsular para córtex profundo, em direção à região medular, onde se diferenciam (PORRITT; GORDON; PETRIE, 2003). Durante essa migração, os tímócitos interagem com as células estromais, principalmente com as TECs, por meio de projeções citoplasmáticas e receptores de membrana (GRIFFITH et al., 2009). A maturação do tímócito é baseada em uma série de eventos de sinalização intracelular que regulam a diferenciação, proliferação e sobrevivência celular (figura 14) (SAVINO et al., 2004).

Figura 14. Desenvolvimento das células T no timo. CD: Cluster de Diferenciação; JMC: Junção Medula-Cortical; cTEC: Célula Epitelial Tímica Cortical; mTEC: Célula Epitelial Tímica Medular; DP: Duplo Positivo; SP: Único Positivo; DN: Duplo Negativo.



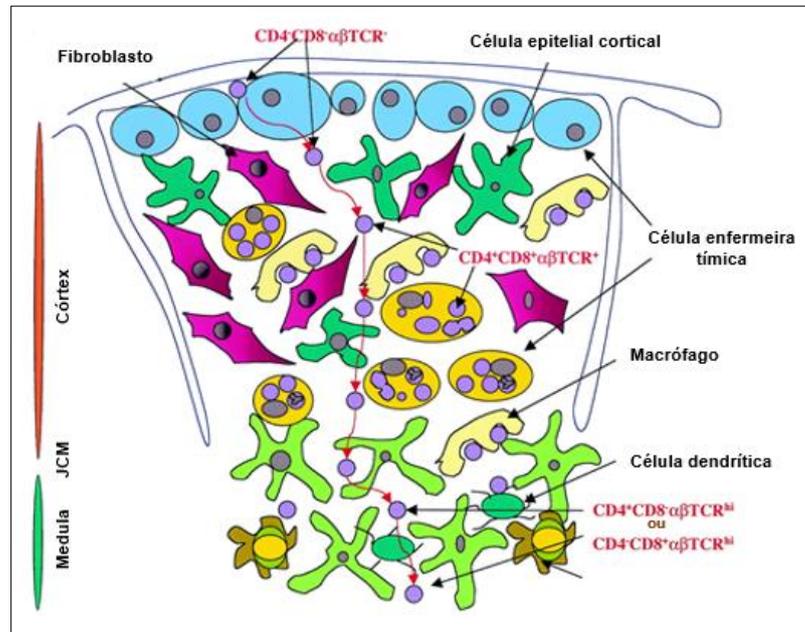
Fonte: Yan et al. (2017, p. 7176).

Este processo de desenvolvimento celular pode ser monitorado através da presença ou ausência de marcadores da superfície celular ($CD4^+$ e/ou $CD8^+$). Os tímócitos mais imaturos não expressam $CD4^+$ ou $CD8^+$ e são chamados de células

duplas negativas (do inglês, *double negative* - DN). Após o seu desenvolvimento, as células DN expressam CD4+ e CD8+ para se tornarem células duplamente positivas (do inglês, *double positive* - DP). Finalmente, após a maturação, as células se diferenciam em timócitos único-positivos (do inglês, *single positive* - SP) que expressam CD4+ ou CD8+ quando emigram do timo e povoam os demais órgãos linfóides na periferia (SWAT et al., 2006; CIOFANI; ZUNIGA-PFLUCKER, 2007; HALKIAS et al., 2014).

Na sinalização intratímica, as TECs sintetizam os moduladores solúveis dos timócitos, incluindo hormônios e citocinas tímicas. Além disso, as interações TECs/timócitos ocorrem através de moléculas de adesão clássicas (LINS et al., 2016). As TECs possuem capacidade de ligação e interação com os timócitos em maturação por ligantes da matriz extracelular (por exemplo, a laminina) (GAMEIRO; NAGIB; VERINAUD, 2010) e seus respectivos receptores (LINS et al., 2016). As TECs são subdivididas em três grupos: as TECs com propriedades secretativas (responsáveis em sintetizar os hormônios intratímicos, fator sérico tímico e as principais moléculas do complexo de histocompatibilidade classe II (do inglês, *major histocompatibility complex II* - MHC-II); “Células de enfermagem” (com papel de isolar os timócitos das células adjacentes e selecionar as células T regulatórias (do inglês, *regulatory T cells* – Treg), auto-agressivas, auxiliando na atividade anti-apoptose) (CSABA, 2016) e células perivasculares (participam da proteção dos timócitos contra antígenos circulantes no sangue) (POLYAKOVA et al., 2011). As TECs em desenvolvimento expressam diferentemente marcadores que definem os estágios bem definidos do desenvolvimento das células T. Entre esses marcadores, a expressão do receptor de células T (do inglês, *T cell receptor* - TCR) na membrana (figura 15) (GEENEN, 2012; SAVINO et al., 2016).

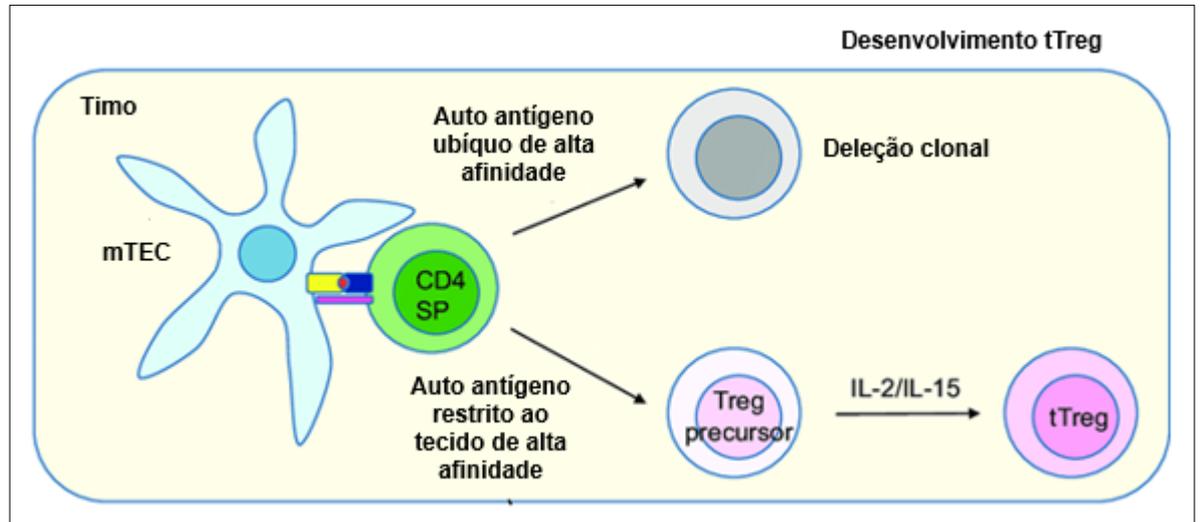
Figura 15. Migração das células T e interações com células estromais do timo durante o desenvolvimento.



Fonte: Pezzano et al. (2001, p. 391).

Neste sentido, o timo possui capacidade de gerar um repertório diversificado de TCRs que são autotolerantes através da deleção apoptótica de clones de células T portadores de TCR com alta afinidade por autoantígenos apresentados por proteínas do MHC em TECs e células dendríticas e geração de célula Treg natural específico de antígeno próprio (GEENEN, 2012; GEENEN et al., 2013) (figura 16). De modo que, Geenen e colaboradores (2013) relataram que o timo pode ser considerado como um pequeno cérebro em relação a orquestração da autotolerância imunológica central.

Figura 16. Desenvolvimento das células T reguladoras (Treg) no timo. Auto-antígenos restritos por tecidos de alta afinidade apresentados pelas células epiteliais tímicas medulares (mTECs). As interleucinas IL-2 ou IL-15 derivam as células precursoras em células Treg totalmente comprometidas.



Fonte: Lee; Lee (2018, p. 4).

Contudo, sabe-se que a morfofuncionalidade do timo varia significativamente em diversos fatores fisiológicos (puberdade, gestação, menopausa, diferença de sexo e envelhecimento) e estados patológicos (por exemplo, estresse psicológico) (COHEN et al., 2012; ERGANG et al., 2018; SHIRSHEV et al., 2018; LOPEZ; DENNY; FAGUNDES, 2018). Como também, a expressão das fibras noradrenérgicas e seus receptores, e conteúdo de noradrenalina nas células tímicas depende da idade e sexo (LEPOSAVIC; PILIPOVIC, 2018).

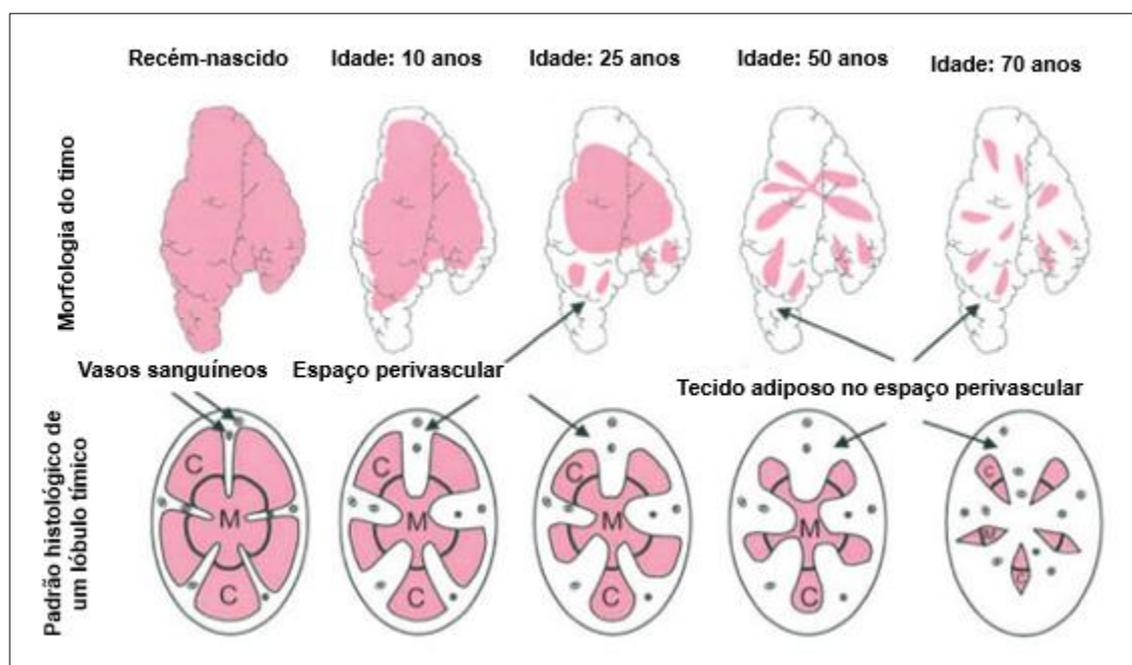
3.1 O FATOR IDADE: FLUTUAÇÕES HORMONAIIS E A RESPOSTA IMUNOLÓGICA DO TIMO

Com o aumento da idade, o timo sofre uma involução progressiva, marcada pela redução de tamanho, peso do órgão (BOEHM; SWANN, 2013) e capacidade de gerar células T imunocompetentes/diferenciadas (TAUB et al., 2010). De modo que, esta involução tímica faz parte da programação perinatal precoce do timo, sendo crucial para a efetividade das respostas imunes desde o início da vida até a idade adulta. A programação precoce do desenvolvimento/ involução do timo é moldada por fatores genéticos, ambientais e hormonais (GUI et al., 2012). Dentro disso, a

exposição a alterações endócrinas, no início da vida pós-natal são críticas e influenciam no ritmo da involução tímica (LEPOSAVIĆ; PERISIĆ, 2008; LEPOSAVIC; PILIPOVIC, 2018).

A involução do timo começa no primeiro ano de vida (VENTEVOGEL; SEMPOWSKI, 2013), e os primeiros sinais podem ser vistos aos 9 meses (AW; SILVA; PALMER, 2007), seguidos de rápida (abaixo de 10 anos e entre 25 e 40 anos) e regressões lentas (entre 10 e 25 anos e mais de 40 anos). No entanto, torna-se mais visível no início da puberdade, e a maior parte dos órgãos desaparece no adulto (permanece a média de 70 anos apenas 10%) (figura 17) (CSABA, 2016).

Figura 17. O impacto da idade na morfologia do timo. C: Córtex; M: Medula.



Fonte: Gruver; Hudson; Sempowsk (2007, p. 19).

O declínio da timopoiese relacionado à idade é inversamente correlacionado com um aumento da infiltração de células adiposas no timo (VARAS et al., 2003; AW et al., 2008; AW et al., 2009; SAVINO et al., 2016). No entanto, De Mello-Coelho e colaboradores (2017) relataram que camundongos de meia-idade apresentaram níveis mais baixos de triacilgliceróis nos timócitos comparados aos animais jovens, sugerindo a possibilidade de diferenças no metabolismo lipídico entre os subgrupos de timócitos, já que o quantitativo de células DP no timo diminui durante o envelhecimento.

Esta transformação fibroadipogenética, estimula a produção de moléculas pró-inflamatórias (fator inibidor da leucemia (do inglês, *leukemia inhibiting factor* - LIF), IL-6) (ZDROJEWICZ; PACHURA; PACHURA, 2016; DE MELLO-COELHO et al., 2017; THYAGARAJAN et al., 2018) e outros ligantes da família de receptores gp130) (DE MELLO-COELHO et al., 2004; TAUB et al., 2010) e ativação do inflamassoma NLRP3 (do inglês, *NLR family pyrin domain containing 3 protein*) (YOUM et al., 2012). Além disso, as células lipídicas peritímicas e perivasculares expressam um aumento nos ligantes de quimiocinas CCR5 (receptor de quimiocina tipo 5) no timo envelhecido (DE MELLO-COELHO et al., 2010). Conjuntamente, esses fatores podem contribuir para o estresse oxidativo e aumento da depleção os timócitos (LANGHI et al, 2015).

Como também, a involução tímica relacionada à idade está associada à redução da diferenciação linfocitária e danos no nicho das células estromais (TECs com alterações císticas e grânulos intracelulares reduzidos (ASPINALL; ANDREW, 2000) (ceramidas), etc), na expressão de TCRs (ORTMAN et al., 2002; GUI et al., 2007) e do gene FOXP1 (do inglês, *transcription factor forkhead box N1*) (BOEHM; SWANN, 2013, responsáveis pela síntese de hormônios, fatores de crescimento e citocinas que regulam a maturação e a sobrevivência dos timócitos (TAUB et al., 2010; DE MELLO-COELHO et al., 2017).

Neste sentido, Mocchegiani e colaboradores (2013) relataram que a restauração das funções tímicas e o re-crescimento tímico podem ser alcançados no envelhecimento por algumas intervenções endocrinológicas (GH, melatonina, ocitocina, etc), sugerindo que a involução tímica ao longo da vida é um fenômeno secundário a alterações relacionadas à idade ocorrendo nas interações neuroendócrino-timo.

Na interação timo-hipófise o GH tem sido considerado como um tratamento para neutralizar muitos processos degenerativos relacionados à idade (HARTMAN et al., 2013) e como um potencial imunorregulador. Nesse contexto, o tratamento com GH humano estimulou a timopoiese e a função dos linfócitos T em condições de imunodeficiência humana em indivíduos de meia idade (HERASIMTSCHUK et al., 2013). O GH, se liga ao receptor GH e ao receptor de prolactina presente na superfície das TECs e timócitos (SAVINO et al., 2002), estimula o crescimento celular dos compartimentos linfóide (DE MELLO-COELHO et al., 2017) e a produção de moléculas da matriz extracelular pelas TECs no estágio inicial da vida (HIROKAWA; UTSUYAMA; KIKUCHI, 2015). Como também, o GH pode controlar a secreção de

citocinas (TNF- α , etc), quimiocinas (reduz a inflamação local no timo e preserva os tímócitos) (SAVINO; DARDENNE, 2000) e os níveis de 4-hidroxinonenal (do inglês, *4-Hydroxynonenal* - 4-HNE) (marcador do processo peroxidação lipídica tímica) (DE MELLO-COELHO et al., 2017), envolvidos na migração intratímica de tímócitos e sua exportação para a periferia no timo de ratos (SMANIOTTO et al., 2005; SAVINO, 2007). Logo, o tratamento com GH atenuou a inflamação e os aumentos relacionados à idade no estresse oxidativo e na lipotoxicidade no timo (DE MELLO-COELHO et al., 2017), importante na promoção o rejuvenescimento tímico (HIROKAWA; UTSUYAMA; KIKUCHI, 2015).

Durante o envelhecimento, tanto o timo como a glândula pineal (co-involução) sofrem uma degeneração tecidual e conseqüentemente um prejuízo em suas atividades funcionais. Um processo heterogêneo, visto que o ritmo da involução do timo e glândula pineal é desigual (KHAVINSON; ANISIMOV, 2003; KHAVINSON et al., 2003).

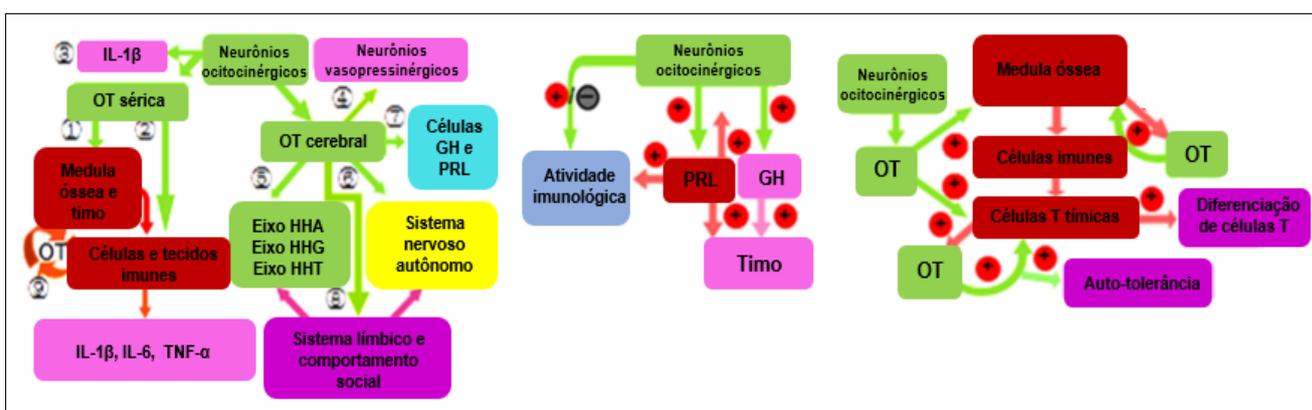
Uma vez que, a redução do conteúdo da melatonina pineal e biossíntese da melatonina tímica (a partir das seguintes enzimas, N-acetiltransferase (NAT) e hidroxindol-O-metiltransferase (HIOMT) (PALTSEV et al., 2016) ao longo da vida pode levar a distúrbios na proliferação e diferenciação de células T no timo, que, juntamente com a atividade funcional reduzida desse órgão, aumentam a disfunção do sistema imunológico (GUERRERO; REITER, 2002; PIERPAOLI; BULIAN, 2005). A melatonina derivada do timo (com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias) (ACUNA-CASTROVIEJO et al., 2014) pode ser regulada negativamente pela melatonina de origem pineal e, aparentemente, pode atuar em seu próprio local de síntese interagindo com seus receptores de melatonina (JIMENEZ-JORGE et al., 2005) expressos nas TECs e tímócitos (MOCCHEGIANI et al., 2013).

Além do mais, a ausência da glândula pineal leva ao aumento o conteúdo de melatonina tímica, evidenciando uma síntese endógena e sugerindo que a melatonina pineal pode estar inibindo a síntese da melatonina tímica e, quando a melatonina da pineal está ausente, o timo pode mostrar um aumento compensatório na produção de melatonina (JIMENEZ-JORGE et al., 2005; SANCHEZ-HIDALGO et al., 2009). Neste sentido, presume-se a retenção das funções tímicas durante o envelhecimento inibe o processo de involução na glândula pineal (POLYAKOVA et al., 2011).

Outras vias neuroendócrinas que possuem uma íntima relação as células tímicas e estão associadas a alterações advindas com o envelhecimento são as vias

ocitocinérgica e vasopressinérgica (FICEK, 1983; GEENEN et al., 2013; LI et al., 2017). Ambos neuropeptídeos possuem receptores de ocitocina (figura 18) e vasopressina nas TECs e timócitos (HANSENNE et al., 2005; TROTTER et al., 2007; WANG et al., 2015), esses receptores transduzem baixas concentrações citosólicas (GEENEN et al., 2013) de ocitocina e vasopressina via fosfoinositida em sinais mitogênicos (MARTENS et al., 1996; GEENEN et al., 2013). No entanto, um estudo *in vitro* mostrou que a vasopressina inibe e a ocitocina otimiza o crescimento da glândula timo (FICEK, 1983; LI et al., 2017).

Figura 18. Diagrama das funções imunes do sistema secretor de ocitocina através de uma variedade de abordagens. OT: Ocitocina; IL: Interleucina; TNF- α : Fator de Necrose Tumoral- α ; HHA: Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal; HHG: Eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal; HHT: Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireoide; GH: Hormônio de Crescimento; PRL: Prolactina.



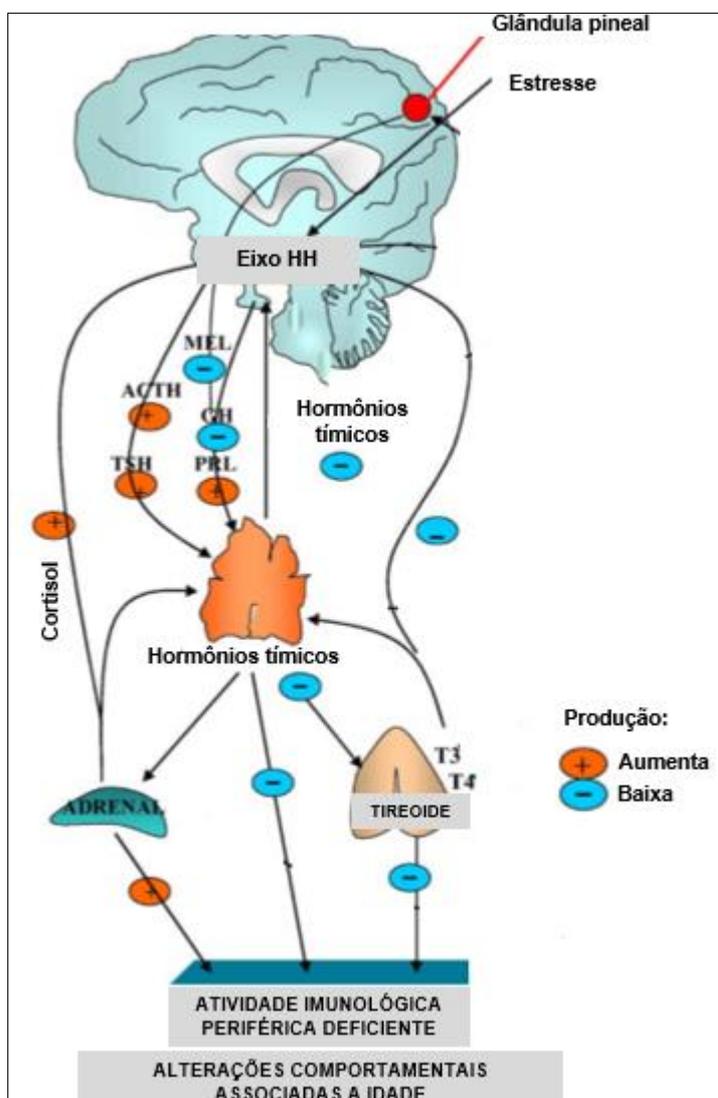
Fonte: Li et al. (2017, p. 693).

Alguns estudos relataram que o efeito regulador imune da ocitocina no microambiente tímico é em conjunto o GH e prolactina, pois compartilham de vias em comum (QUINTANAR-STEPHANO; KOVACS; BERCZI, 2004; CAMPOS-RODRIGUEZ et al., 2006). Mais especificamente, a ocitocina estimula mediadores de adesão (por exemplo, a fosforilação da tirosina da adesão quinase focal (do inglês, *tyrosine phosphorylation of focal adhesion kinase* - p125FAK), neurofisina) (GEENEN et al., 2000; GEENEN et al., 2013; WANG et al., 2015), propiciando as interações imunológicas entre as TECs e células T imaturas, essenciais para o término do processo de diferenciação dos timócitos (HANSENNE, 2005).

O timo não está sozinho no processo de regulamentação, é influenciado primeiramente pela glândula pineal (CSABA, 2013) e secundariamente pelo sistema hipotálamo-hipófise (AW; SILVA; PALMER, 2007). A liberação de células auto-agressivas do timo ocorre paralelamente ao desenvolvimento menos eficiente das células T e à emigração reduzida de células T ingênuas (LYNCH et al., 2009). No entanto, a produção de células do timo e a síntese hormonal estão presentes até a morte em traços (KENDALL et al., 1984). Isso significa que o envelhecimento é um processo complexo no qual atividades imunológicas autodestrutivas e não protetoras se manifestam em maior medida combinadas com o restante da atividade tímica normal (CSABA, 2016).

Contudo, com a existência de diversos mediadores no microambiente tímico, os quais modulam as funções tímicas, evidenciam que a involução tímica (alterações qualitativas e quantitativas (desregulação) das células imunes (MOCCHEGIANI; MALAVOLTA, 2004) e, especialmente, a diminuição das células T) (APPAY; SAUCE, 2014; WU; MEIDANI, 2014) relacionada à idade pode ser a causa como também pode ser uma consequência da imunosenescência (figura 19) (FABRIS; MOCCHEGIANI; PROVINCIALI, 1997; MOCCHEGIANI et al., 2013; DE MELLO-COELHO et al., 2017).

Figura 19. Representação esquemática das interações neuroimunoendócrinas em condições crônicas de estresse associadas a idade. HH: Eixo Hipotálamo-Hipófise; MEL: Melatonina; GH: Hormônio de Crescimento; PRL: Prolactina; T3: Triiodotironina; T4: Tiroxina; ACTH: Hormônio Adrenocorticotrófico; TSH: Hormônio Estimulador de Tireoide.



Fonte: Mocchegiani et al. (2006, p. 286).

3.2 DIMORFISMO SEXUAL: OS DIFERENTES HORMÔNIOS E AS IMPLICAÇÕES NA ATIVIDADE DO TIMO

Muitas tentativas de definir os mecanismos moleculares responsáveis pela involução tímica têm se concentrado no exame das mudanças nos níveis de expressão de moléculas, como citocinas, fatores de crescimento, neuropeptídeos e seus receptores, com o envelhecimento e aumentos de fatores atróficos (IL-6 e fator

de crescimento transformador- β (do inglês, *transforming growth factor* - TGF- β) (TAUB; LONGO, 2005). Se essas alterações na expressão causam diretamente ou como consequência, a involução permanece incerta (TAUB et al., 2010).

O desenvolvimento do timo ocorre durante o período materno-fetal (programação da diferenciação sexual e tímica) e o órgão atinge a maturidade funcional no período perinatal (GRAY et al., 2006; BOEHM; SWANN, 2013). De modo que, o timo é o maior e mais ativo durante a pré-puberdade (reprogramação da função dos esteroides sexuais e resposta tímica, associada a expressão do receptor adrenérgico nas células tímicas, entre outras (LEPOSAVIC; PILIPOVIC, 2018).

A puberdade é marcada pela intensa e prolongada flutuação dos hormônios gonadais (THYAGARAJAN et al., 2018), contribui para que o timo sofra gradualmente uma redução na integridade estrutural e capacidade funcional (por exemplo, redução TCR periféricos, aumento da produção de células T tímicas de memória e densidade das fibras nervosas noradrenérgicas/conteúdo de noradrenalina tímica) (THYAGARAJAN et al., 2011; PILIPOVIĆ et al., 2013), causando uma imunossensibilização (BRELINSKA, 2003; SUTHERLAND et al., 2005; CALDER et al., 2011; AW; PALMER, 2012; ZDROJEWICZ; PACHURA; PACHURA, 2016). Isso pode ser explicado pelos seguintes fatos: a) O estrógeno representa o fator chave na remodelação da inervação noradrenérgica no timo (CHÁVEZ-GENARO et al., 2002) e b) É implicado na regulação da expressão dos hormônios tímicos (THANKY; SON; HERBISON, 2002).

Além disso, cabe ressaltar que muitas citocinas pró-inflamatórias interferem na atividade do eixo HHG, de forma que o timo influencia na maturação sexual (BESEDOVSKY; DEL REY, 1996) e que a resposta imune pode influenciar nos comportamentos reprodutivos (FAIVRE et al., 2003).

Diversos estudos evidenciam a influência dos hormônios gonadais como imunomoduladores da função tímica (NORDQVIST et al., 2017), incluindo as diferentes respostas imunológicas observadas na gestação (LAAN et al., 2016; SHIRSHEV et al., 2018), menopausa/pós-menopausa (THYAGARAJAN et al., 2018) e diferença sexual (DUMONT-LAGACÉ; ST-PIERRE; PERREAULT, 2015).

No período gestacional ocorre uma maior liberação de estrógeno e progesterona, causando uma perturbação aguda e transitória na função tímica através da redução gradativa das quimiocinas, moléculas de sinalização das TECs e, conseqüentemente, um prejuízo no “pool” de células T imaturas, células Treg e

hormônios tímicos, sem afetar o processo de apoptose (ZOLLER; SCHNELL; KERSH, 2007), o que pode contribuir para a tolerância materno-fetal (DOOLEY; LISTON, 2012; DUMONT-LAGACÉ; ST-PIERRE; PERREAULT, 2015; LAAN et al., 2016). A gravidez é acompanhada por involução do timo induzida por esteroides e profundas alterações na imunorreatividade do organismo materno resultante da ação dos hormônios produzidos pela placenta (DHILLO; MURPHY; BLOOM, 2007). Uma vez que, os hormônios estriol, gonadotrofina coriônica, kisspeptina e grelina em concentrações típicas da gravidez regulam a diferenciação de timócitos intactos e modulam a formação de subpopulações das células Treg (BOIOCCHI et al., 2013; SHIRSHEV et al., 2016).

Por outro lado, na menopausa, onde ocorre a cessação do ciclo reprodutivo, sem o efeito do estrogênio e progesterona, também apresentam um prejuízo na funcionalidade imunológica do timo associado ao envelhecimento (THYAGARAJAN et al., 2018). Uma vez que, acredita-se há um aumento da produção extragonadal de estrogênio pelo tecido adiposo (ZHAO et al., 2005; MATTSSON; OLSSON, 2007; SAVINO et al., 2016).

O sistema imunológico é o que mais mostra-se diferente em relação ao sexo especialmente em relação a ação tímica (LEPOSAVIC; PILIPOVIC, 2018). Pois, há um efeito maior dos hormônios estrógenos em relação ao andrógenos sobre o microambiente tímico (CSABA, 2014a; CSABA, 2016).

Experimentos pré-clínicos mostram que animais fêmeas apresentaram maiores taxas de proliferação das TECs cortico-medulares e maior expressão da FOXN1, juntamente com a maior expressão de TCR comparado aos machos (DUMONT-LAGACÉ, et al., 2014; DUMONT-LAGACÉ; ST-PIERRE; PERREAULT, 2015). Adicionalmente, o estrogênio possui um papel “dual”, o qual pode ser tanto anti-inflamatório como pró-inflamatório dependendo das condições imunológicas (STRAUB, 2007; NORDQVIST et al., 2017; THYAGARAJAN et al., 2018).

Além do mais, o sistema endócrino ele funciona de forma integrada, ou seja, a rede endócrina, formada pela interação de diversas glândulas, incluindo as gônadas, pineal e supra-renais. Neste sentido, sabe-se que tanto a glândula pineal como as gônadas estão envolvidas na involução do timo (SUSKO et al., 2017).

De modo que, estudos pré-clínicos, mostraram que a ausência do efeito antigonadotrófico da melatonina (pinelectomia) pode causar uma hiperatividade nos ovários (maior sensibilidade a alterações hormonais) (PORA; TOMA, 1969) e glândula

supra-renal. E o aumento dos níveis de esteroides ovarianos podem afetar atividade do timo, visto que as TECs/células não linfoides expressam extensamente receptores de estrógeno (GROSSMAN; SHOLITON; NATHAN, 1979).

Susko e colaboradores (2017) mostraram que animais pinealectomizados apresentaram uma redução na densidade de linfócitos corticais e perda de limites cortico-medulares distintos em ambos os sexos. Mais especificamente, a pinealectomia causou uma redução significativa da densidade de volume do córtex timo (células T imaturas residentes) em ratos fêmeas. Como também, a densidade de volume na medula do timo (contém os timócitos) (MAJUMDAR; NANDI, 2017) de ratos fêmeas após o tratamento com melatonina, enquanto que em ratos machos houve um aumento significativo na quantidade das TECs.

Outro estudo, verificou que as alterações involutivas na população linfóide tímica nos animais pinealectomizados foram resultado de uma atividade aumentada dos esteroides estrógeno e andrógeno. Esses hormônios se ligam a receptores específicos com a mesma afinidade em ambos os sexos (PEARCE; KHALID, 1981). Os esteroides sexuais previnem a mitose linfocitária, bloqueando o influxo de cálcio e inibindo a síntese do 3´5´-adenosina-monofosfato-cíclico (do inglês, *cyclic adenosine monophosphate* - AMPc) (IMANISHI; SEIKI; HARUKI, 1980).

Portanto, a involução do timo inicial está essencialmente ligada às respostas imunes adaptativas, acompanhada pela intensa alteração de hormônios (CALDER et al., 2011). Seguida do desenvolvimento de um estado pró-inflamatório devido aos prejuízos nas respostas imunes inatas, os quais contribuem para o desenvolvimento da imunosenescência (MOCHEGANI et al., 2013; CSABA, 2016; MAJUMDAR; NANDI, 2017; THYAGARAJAN et al., 2018). Além disso, sendo um dos caminhos que justifica a maior suscetibilidade a diversas patologias marcadas pela imunodeficiência e de cunho inflamatório ao longo da vida (AW; SILVA; PALMER, 2007; CSABA, 2016; NORDQVIST et al., 2017; SUSKO et al., 2017).

Contudo, as alterações hormonais ocorridas nos estágios iniciais da vida, períodos sensíveis do desenvolvimento, podem deixar suas “impressões” em relação das diferenças biológicas que persistem ao longo da vida. Por exemplo, uma imprecisão defeituosa, a qual pode modificar a sinalização noradrenérgica e adrenérgica tímica (LEPOSAVIC; PILIPOVIC, 2018) e a sensibilidade dos receptores de estrógenos, provocando alterações na síntese dos hormônios, anticorpos e citocinas pelas células (CSABA, 2014a; CSABA, 2016). Logo, alterações nos níveis

circulantes de esteroides sexuais nas “janelas” críticas (pré-puberdade e menopausa) podem influenciar não apenas o dimorfismo sexual, mas também nos parâmetros tímicos estruturais e funcionais, incluindo o processo de involução tímica (NAGAKUBO; KRAUTH; BOEHM, 2017).

4. INTERFACE TÍMICA: A CHAVE NA REGULAÇÃO IMUNOENDÓCRINA PERIFÉRICA E O SEU EFEITO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

4.1 O EFEITO DOS AUTOHORMÔNIOS TÍMICOS A NÍVEL CENTRAL DO SISTEMA NERVOSO

O timo é uma “glândula imunológica” essencial na formação de células imunes, altamente especializada na orquestração da auto-tolerância imunológica central (GEENEN et al., 2013) e regulação hormonal (CSABA, 2016), a qual possui diversos mediadores endógenos em seu microambiente, importantes para manter a viabilidade das células tímicas (SAVINO et al., 2016).

Dentre esses mediadores, o microambiente tímico possui os hormônios intratímicos, os hormônios clássicos ou hormônios próprios do timo e os neurohormônios tímicos ou hormônios atópicos do timo. Os hormônios clássicos regulam o desenvolvimento das células T, bem como as funções de outros órgãos, além de outros hormônios produzidos principalmente por outras glândulas endócrinas. Também possui receptores para os dois tipos de hormônios (CSABA, 2016). Os neurohormônios tímicos, que são hormônios semelhantes aos neurohormônios (secretados pelo SNC), mas são sintetizados pelas TECs (THYAGARAJAN; PRIVANKA, 2012).

4.1.1 O efeito neuroendócrino indireto do timo: Hormônios clássicos

Os hormônios próprios do timo são timulina, timoina, timosina, timopentina/timopoietina e fator humoral do timo, que participam da regulação da transformação e seleção de células imunes e no desenvolvimento de um auto-reconhecimento não-independente (CSABA, 2016). Esses hormônios tímicos são sintetizados e secretados pelas TECs (SAVINO; DARDENNE, 2000; GEENEN, 2012; CSABA, 2016). Sendo que as TECs, também sintetizam citocinas, como IL-1, IL-6, fator estimulador de colônias granulocitárias (do inglês, *granulocyte colony-stimulating factor* - G-CSF), fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos (do inglês, *macrophage and granulocyte colony stimulating factor* - GM-CSF) e contribuem no processo de diferenciação dos timócitos (SAVINO; SANTA-ROSA, 1982).

A liberação da timulina é controlada exclusivamente pelas TECs (COHEN et al., 1983). Para sua ação, é necessária a presença de um cofator (zinco) para acoplar em moléculas não peptídicas/aminoácidos e atua na diferenciação celular (REGGIANI et al., 2009a). E a ligação em porções específicas do receptor são necessários para a atividade biológica (DARDENNE; BACH, 1987). A timulina possui capacidade de induzir marcadores de células T e normaliza a proporção entre as células T CD4+ (auxiliares) e CD8+ (supressoras) (HADDAD; SAADE, 2005).

A timulina pode regular a produção de hormônios da hipófise (MARKOVIC, 2004) e gônadas (REGGIANI et al., 2009b; SU et al., 2015) verificaram que níveis altos de timulina podem agir nos neurônios do hipotálamo, estimulando a liberação de gonadotrofinas (do inglês, *gonadotropin-Releasing Hormone* - GnRH), seguido do aumento do hormônio hipofisário, o hormônio luteinizante (do inglês, *luteinizing hormone* - LH) (REGGIANI et al., 2009b). Como também, o efeito hormônio gonadal da progesterona associado ao aumento dos níveis de timulina em condições *in vitro* (HEAD et al., 1999). Embora, Seiki e Sakabe (1997) verificaram que tratamento com hormônios sexuais podem interferir na secreção da timulina.

Outro efeito modulador da timulina na adenohipófise, está relacionado com o estímulo na liberação do GH (DE MELLO-COELHO et al., 1998; BROWN et al., 1999), prolactina sérica e células lactotrópicas, a partir da administração de timulina em animais timentomizados (CSABA, 2016). Hormônios como a prolactina, GH e hormônios da tireóide podem regular a síntese da timulina. O aumento do nível sérico da timulina foi encontrado em homens em casos de hipertireoidismo, hiperprolactinemia (SAVINO et al., 1998; DARDENNE, 1999). Os efeitos intensificadores do GH sobre a produção de timulina, foi observado a partir da expressão da matriz extracelular e a adesão dos timócitos em desenvolvimento nas TECs podem ser revogados pelo tratamento de células ligadas a anticorpos anti- GH, fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (do inglês, *insulin-like growth factor type 1* - IGF1) e seu receptor (DE MELLO-COELHO et al., 1998; 2002). Nessa perspectiva, outro estudo pré-clínico, mostrou que a melatonina é capaz de elevar a produção da timulina e timosina alfa 1 e 2 (MOLINERO et al., 2000; OMAR; SABA, 2010).

A timosina é um polipeptídeo composta de frações (timosina $\alpha 1$ e 2, $\beta 4$ e fração purificada 5 (do inglês, *thymosin purified fraction 5* - TF5), influenciam nos elementos linfóides tímicos (efeitos intratímicos, incluindo nível de nucleotídeo cíclico, produção

de fator inibidor da migração, produção de anticorpos dependentes de T e maturação da superfície celular (BODEY et al., 2000). A timosina alfa 1 (fração acetilada terminal sintética de aminoácidos), que possui uma ação pleiotrópica (ROMANI et al., 2012), auxilia nas respostas das células T, células dendríticas e anticorpos, e inibe a apoptose induzida por hormônios esteroides no timo. E participa da regulação do desenvolvimento das células T CD8+ (GOLDSTEIN et al., 1976).

A timosina possui capacidade de influenciar a secreção de beta-endorfina, ACTH, hormônio estimulador de LH (do inglês, *luteinizing hormone-releasing hormone* - LHRH), LH e GC (GOYA; BROWN, 1999). Mais especificamente, experimentos em *in vitro* mostraram que o efeito estimulador da timosina beta 4 na produção de LHRH e LH pelos tecidos hipotalâmico e hipofisário. Dabrowski, Dabrowski e Stankiewicz (2011) observaram que a administração de timosina TF5 pode inibir o efeito do hormônio estimulador de tireoide (TSH) em animais jovens.

A timopoiatina/timopentina (pentapeptídeo) também é produzida pelas TECs e participa na regulação imune, auxiliando a proliferação e diferenciação da linhagem das células T (ZHU et al., 2015). Além disso, um estudo relatou o envolvimento da atividade imune da timopentina na sinalização neuromuscular (GOLDSTEIN; AUDHYA, 1985).

O fator humoral tímico é um polipeptídeo com uma sequência específica, onde não apresenta homologia com as moléculas de outros hormônios tímicos ou não-tímicos (BURSTEIN et al., 1988). A atividade imunológica deste hormônio intratímico está relacionada a aumentar a frequência de células T responsivas a mitógenos no timo, e influencia positivamente as funções das células T CD4+ (VAN BEKKUM et al., 1977).

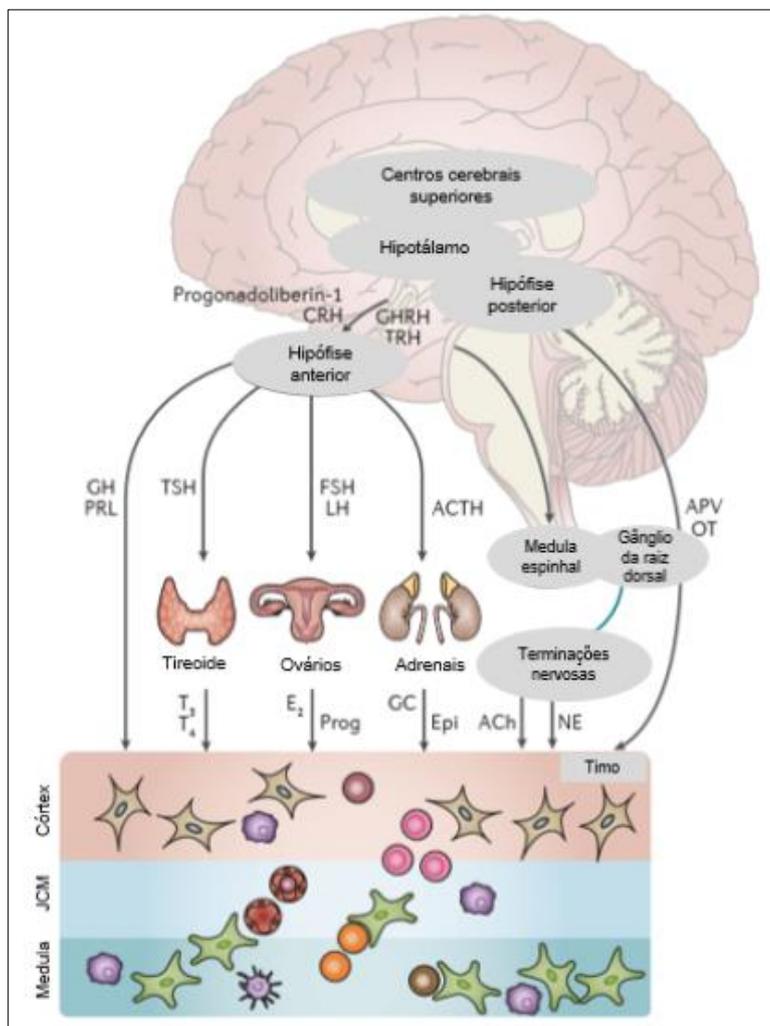
4.1.2 O efeito neuroendócrino direto do timo: Neurohormônios tímicos

O timo também sintetiza hormônios semelhantes aos hormônios de outras glândulas endócrinas centrais e periféricas, que são transportadas pelas células imunológicas para os demais tecidos (transporte empacotado) (CSABA, 2011; CSABA, 2014).

Predominantemente, o compartimento das TECs é responsável pela produção hormonal no timo, seguida dos timócitos nos diferentes estágios de maturação devido a produção hormonal heterogênea (PÁLLINGER; KISS; CSABA, 2016) (por exemplo,

GH, prolactina, GC, ACTH e triiodotironina (T3) (MARCHETTI ET AL., 1991), entre outras, que é modulada pela síntese de hormônios produzidos, principalmente, por outros órgãos endócrinos (neurohormônios e neuropeptídeos). Esses hormônios intratímicos produzidos, agem como reguladores neuroendócrinos (CSABA, 2016), sem papel imune primário, na sinalização das células imunes entre si e células do microambiente tímico (figura 20) (TAUB et al., 2010).

Figura 20. Interações neuroimunoendócrinas no timo. ACh: Acetilcolina; ACTH: Hormônio Adrenocorticotrófico; AVP: Arginina Vasopressina; CRH: Hormônio Liberador de Corticotrofina; E2: Estrógeno; Epi: Epinefrina; GC: Glicocorticoide; GH: Hormônio de Crescimento; GHRH: Hormônio Liberador de Hormônio de Crescimento; LH: Hormônio Luteinizante; NA: Noradrenalina; OT: Ocitocina; PRL: Prolactina; Prog: Progesterona; TRH: Hormônio Liberador de Tireotrofina.



Fonte: Savino et al. (2016, p. 80).

Após um sinal de estímulo imunoendócrino, as células tímicas sintetizam e secretam hormônios que apresentam efeitos semelhantes ao ACTH (CSABA; PÁLLINGER, 2007), GH (STEPHANOU; KNIGHT; LIGHTMAN, 1991), TSH, T3 (CSABA; PÁLLINGER, 2009), prolactina, ocitocina, vasopressina (GEENEN et al., 1999), fator de LH intracelular (STANDAERT et al., 1991; DARDENNE et al., 1993; FABRIS; MOCCHEGIANI, 1995), melatonina (ACUNA-CASTROVIEJO et al., 2014), insulina (PÁLLINGER et al., 2014), gonadotrofinas (ALEXANDER et al., 1998), leptina (HOWARD ET al., 1999) e endorfinas (serotonina, melatonina, beta-endorfina e gastrina) (CSABA; KOVÁCS; PÁLLINGER, 2006) um efeito autócrino e, ao mesmo tempo, contribuir para a manutenção do equilíbrio imune neuroendócrino (WEIGENT; BLALOCK, 1995). Embora, as evidências destes hormônios no tecido tímico, os experimentos são escassos na elucidação dos mecanismos de síntese (tabela 1).

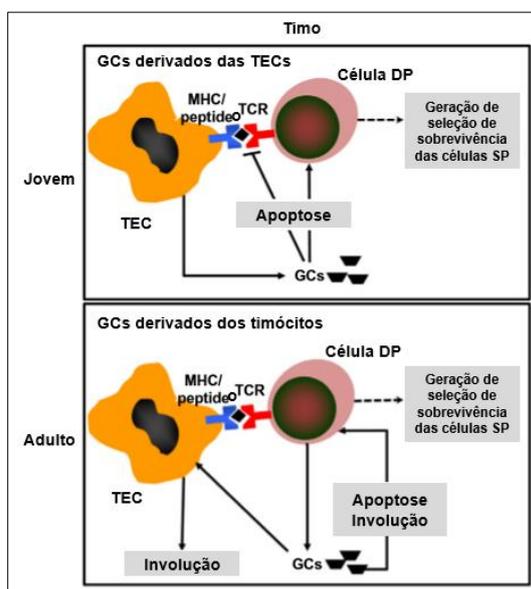
Tabela 1. Expressão intratímica de hormônios e seus receptores. TECs: Células Epiteliais Tímicas; TRH: Hormônio Liberador de Tireotrofina; CRH: Hormônio Liberador de Corticotrofina; OT: Ocitocina; GH: Hormônio de Crescimento; TSH: Hormônio Estimulador de Tireoide; ACTH: Hormônio Adrenocorticotrófico; T3: Triiodotironina; ND: Não Determinado.

Hormônio	Local de produção		Expressão de receptor	
	Timócitos	TECs	Timócitos	TECs
Hipotálamo/neurohipófise				
TRH	+	ND	+	ND
Progonadoliberina-1	+	ND	+	ND
CRH	+	ND	ND	ND
Vasopressina	ND	+	+	ND
OT	ND	+	+	ND
Adenohipófise				
GH	+	+	+	+
TSH	ND	+	+	ND
Prolactina	+	+	+	+
ACTH	ND	+	+	+
Outros órgãos				
Grelina	+	+	+	+
Leptina	ND	+	+	+
T3	ND	ND	+	+
Glicocorticoides	+	+	+	+
Andrógenos	ND	ND	+	+
Estrógeno	ND	ND	+	+

Fonte: Savino et al. (2016, p. 81).

No timo a formação dos GC biologicamente ativos (figura 21), os precursores de GC inativos podem ser secretados e circulados e convertido enzimaticamente em esteroides biologicamente ativos pela enzima 11 β -hidroxi-esteróide desidrogenase tipo 1 (do inglês, *11 β -hydroxy steroid dehydrogenase type - 1 - 11 β -HSD1*) (ensaio utilizado com bloqueador específico, a metirrapona) (TAVES; GOMEZ-SANCHEZ; SOMA, 2011; TAVES; HAMDEN; KIRAN, 2017) expressa no timo (NUOTIO-ANTAR; HASTY; KOVACS, 2006). Embora os GC locais pareçam se formar em quantidades baixas ao determinar a expressão tímica das enzimas esteroidogênicas envolvidas na síntese dos GC, isso pode não refletir adequadamente o significado biológico das concentrações de hormônios parácrinos ou autócrinos, pois as concentrações regionais podem ser altas enquanto a concentração geral de tecido tímico é muito baixa (TALABER; JONDAL; OKRET, 2015). A síntese do GC tímico é importante, no caso de manter os níveis de GC necessários localmente, mesmo quando os GC circulantes são mínimos (TAVES; GOMEZ-SANCHEZ; SOMA, 2011; TAVES; HAMDEN; KIRAN, 2017).

Figura 21. Visão geral da produção de glicocorticoides (GC) tímicos e da síntese de esteróides das células T periféricas extratímicas e seus potenciais papéis imunorreguladores. No timo, os GC são produzidos pelas células epiteliais tímicas (TECs) e timócitos. Os derivados das TECs podem regular a apoptose e diferenciação das células duplo positiva, enquanto os GC derivados dos timócitos podem estar envolvidos na involução tímica associada à idade.



Fonte: Talaber; Jondal; Okret (2015, p. 62).

Alguns estudos demonstraram que os GC derivados do tímico modificam a seleção positiva específica do antígeno, de acordo com a teoria do antagonismo mútuo entre a sinalização do TCR e receptor de GC. Os GC podem inibir a apoptose dos timócitos mediada por TCR através de uma conversa cruzada entre o receptor de GC e TCR vias de sinalização mediadas. Concentrações moderadas de GC via seu receptor são capazes de prejudicar a sinalização de TCR baixa a moderada nos timócitos ao receber sinais simultâneos transmitidos por ambos os receptores (VACCHIO; ASHWELL, 1997; VACCHIO; LEE; ASHWELL, 1999). Isso promove a sobrevivência da morte celular induzida por TCR de timócitos que, de outra forma, seriam selecionados negativamente (ASHWELL; LU; VACCHIO, 2000). Ao antagonizar a sinalização de TCR no desenvolvimento de células T, os GC derivados do timo promovem a seleção de células T com sinalização de TCR mais forte. Isso resulta em aumento da resposta imune mediada por células T a uma variedade de antígenos. Mesmo na presença de GC derivados da supra-renal em circulação, ele poderia funcionar para manter localmente altas concentrações, o que pode proteger o timo de alterações na produção de adrenais, mantendo, portanto, níveis relativamente consistentes de GC para os requisitos de seleção de células T (TAVES; HAMDEN; KIRAN, 2017).

A melatonina tímica é biossintetizada pelas enzimas AANAT e ASMT presentes no timo (JIMENEZ-JORGE et al., 2005; NARANJO et al., 2007). Como este hormônio é modulado pelo funcionamento do ciclo circadiano, a partir disso, os experimentos avaliam a cinética da atividade das enzimas e o conteúdo do hormônio. Essas enzimas exibem diferenças significativas do ciclo dia/noite, com níveis mais altos durante o dia. Os linfócitos humanos também produzem grandes quantidades de melatonina, com valores até cinco vezes maiores que as concentrações plasmáticas à noite (CARRILLO-VICO et al., 2004; 2005). O timo de ratos adultos, no entanto, apresentava menor teor de melatonina à noite, sugerindo que as altas concentrações noturnas de melatonina em circulação noturna de origem pineal inibiam a síntese de melatonina tímica. Em apoio a essa possibilidade, vários relatos mostraram que a pinealectomia influencia a síntese e/ou o conteúdo extrapineal da melatonina, no timo e cérebro (TAMARKIN et al., 1980; PANG et al., 1982; ACUÑA-CASTROVIEJO et al., 2014).

Além disso, o timo com o decorrer do tempo apresenta depósitos de tecido adiposo, onde são capazes de produzir leptina, uma adipocina envolvida com alterações neuroendócrinas (POND, 2000; HICK et al., 2006).

Existe uma expressão intratímica de alguns neuropeptídeos no timo como somatostatina, substância P, peptídeo vasointestinal, neurotensina, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina e neuropeptídeo Y (DAVILA et al., 1987; GOFF et al., 1987; MOCCHEGIANI et al., 2013).

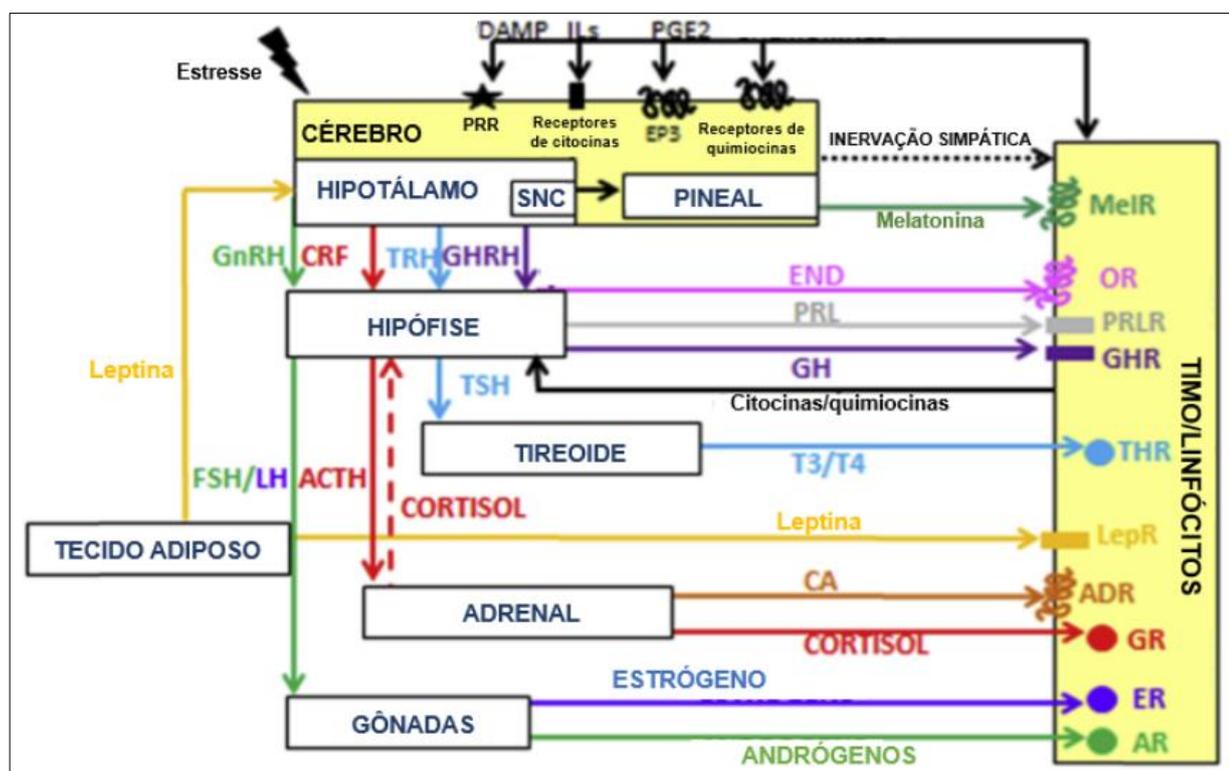
4.2 O EFEITO DOS NEUROHORMÔNIOS SOBRE A ATIVIDADE IMUNOENDÓCRINA TÍMICA

Os papéis neuroimunoendócrinos encarregados pelo timo dependem da estreita conexão direta ou auxílio de determinados mediadores, incluindo hormônios extratímicos (THYAGARAJAN; PRIVANKA, 2012) e citocinas (SAVINO; DARDENNE, 2000; LINS et al., 2016). O estado e a função do órgão são modulados pelos nervos simpáticos e parassimpáticos, bem como pelos hormônios das glândulas endócrinas centrais e periféricas. Sendo, os hormônios adrenérgicos, gonadais, hipofisários e melatoninérgico (LEPOSAVIC; PERISIC; PILIPOVIC, 2012) parecem ser os principais reguladores (CSABA, 2016).

As células tímicas (epiteliais e imunológicas) além de sintetizar os hormônios intratímicos também expressam receptores para diversos hormônios, mediadores envolvidos nas respostas imunoendócrinas do SNC pelo efeito retroativo (figura 22) (CSABA, 2016). Como também, o GH exerce ações pleiotrópicas no microambiente tímico (SAVINO; DARDENNE, 2010).

Figura 22. Representação esquemática das vias imunológicas, ligantes e receptores neuroendócrinos. DAMP: Padrão Molecular associado a Perigo; PRR: Receptor de Reconhecimento de Padrões; IL: Interleucinas; PGE2: Prostaglandina; EP3: Receptor de Prostaglandina; SCN: Núcleo Supraquiasmático; MelR: Receptor de Melatonina; GnRH: Hormônio Liberador Gonadotrofina; FSH: Hormônio Folículo Estimulante; LH: Hormônio Luteinizante; ER: Receptor de Estrógeno; AR: Receptor de Andrógeno; CRF: Fator de Liberação de Corticotrofina; ACTH: Hormônio Adrenocorticotrófico; GR: Receptor de Glicocorticoide; CA: Catecolamina; ADR: Receptor Adrenérgico; TRH: Hormônio Liberador de Tireotrofina; TSH: Hormônio Estimulador da Tireoide; T3:

Triiodotironina; T4: Tiroxina; THR: Receptor de Hormônio Tireoidiano; GHRH: Hormônio Liberador do Hormônio de Crescimento; GHIH: Hormônio Inibidor de Hormônio de Crescimento; GH: Hormônio de Crescimento; GHR: Receptor do Hormônio de Crescimento; END: Endorfina; PRL: Prolactina; PRLR: Receptor de Prolactina; LepR: Receptor de Leptina.



Fonte: Verburg-van Kemenade; Cohen; Chadzinska (2016, p. 7).

O GH regula a proliferação de células epiteliais e timócitos das células de enfermagem, essenciais para a diferenciação dos timócitos, aumenta a exportação dos timócitos para a periferia e estimula a secreção de hormônios tímicos (DABROWSKI; DABROWSKI; STANKIEWICZ, 2011; VAN DER WEERD, 2013). A expressão do receptor GH é particularmente evidente nos timócitos imaturos (DE MELLO-COELHO et al., 1998; SAVINO et al., 2016).

O aumento das respostas migratórias dos timócitos (quimiocinas: CXCL12 e CXCR4, laminina e fator derivado pelas TECs) (AIUTI et al., 1999; TAUB et al., 2010; SMANIOTTO et al., 2010), bem como aumento do tráfego intratímico e produção dos timócitos é devida a produção de proteínas da matriz extracelular no timo induzida pelo GH. Eles sugeriram que alguns dos efeitos observados poderiam ser atribuídos à produção de IGF1, provavelmente a produção sistêmica e a produção intratímica, e

o impacto da infusão de GH no repertório de receptores de células T periféricas (TAUB et al., 2010).

Os efeitos do GH são mediados indiretamente pelo IGF1, que é sintetizado em resposta à estimulação do GH. Semelhante ao GH, a administração de IGF1 demonstrou reverter parcialmente a involução tímica associada à idade, aumentar a timopoiese em animais idosos (SIROHI et al., 2007; O'CONNOR et al., 2008). A administração do GH em indivíduos humanos idosos ou imunossuprimidos facilita o re-crescimento tímico, expandindo o número de timócitos dentro do timo, possivelmente via o recrutamento de novos progenitores de células T da medula óssea ou melhorando sua proliferação. A infusão do GH também resulta em perda de gordura tímica (TAUB et al., 2010).

Embora não esteja claro se a gordura tímica tem alguma função específica além de preencher o espaço perivascular onde o timócito residia, a entrada e/ou desenvolvimento de adipócitos no timo anteriormente parece correlacionar-se com a perda da massa tímica, timócito e número das TECs, bem como uma perda na produção de células T. Assim, a capacidade do GH infundido em reduzir a gordura tímica pode abrir o espaço imunológico disponível, promovendo o re-crescimento e a reestruturação. Os efeitos descritos acima da administração de GH podem ser devidos exclusivamente às interações GH e seu receptor, assim como parece provável que fatores hormonais ou de crescimento adicionais mediadores como IGF1 também podem estar contribuindo para esses processos (TAUB et al., 2010).

Além disso, há poucas evidências de que o GH seja necessário para a linfopoiese primária ou para que os timócitos gerem respostas imunes mediadas por humor ou mediadas por células em animais deficientes de receptores de GH e conteúdo de GH (DORSHKIND; HORSEMAN, 2000). A atividade requer certas condições metabólicas ou ambientais para observar seu papel na linfopoiese e timopoiese. Sugerindo que o papel não obrigatório do GH na imunidade poderia ser reconciliado com seu potencial aumento do sistema imunológico se alguém considerasse o principal papel do GH combater os sinais imunorregulatórios negativos, como pode ser visto durante estados de estresse (DORSHKIND; HORSEMAN, 2001).

Nessas circunstâncias, esses hormônios podem estimular o desenvolvimento e a função das células imunes e a secreção de GH pode ser aumentada para neutralizar os efeitos imunorreguladores negativos dos GC, por exemplo. A ideia de

que o estresse pode influenciar o efeito do GH no indivíduo (DORSHKIND et al., 2003), com diferenças significativas no desenvolvimento de células T em animais nocaute para o receptor de GH (TAUB et al., 2010).

Os GC circulantes são poderosos reguladores do sistema imunológico. A secreção de GC induzida pelo estresse psicológico pelas glândulas supra-renais inicialmente melhora e suprime a resposta imune (MAJUMDAR; NANDI, 2017). Os alvos dos GC incluem células T DP resposta imune adaptativa, devido a sua sensibilidade aos GC (TAVES; HAMDEN; KIRAN, 2017).

Os timócitos DP imaturos são os principais alvos da imunossupressão associada a GC no timo, e essa população de células sofre altos níveis de apoptose e diminuição da proliferação com a estimulação de GC (BERKI, et al., 2002). No entanto, os efeitos distintos dos GC nos timócitos parecem ser dependentes da dose. Embora sejam necessários altos níveis de GC para a indução de apoptose nessas células, a exposição dos timócitos a baixos níveis de GC resgata essas células da apoptose mediada por TCR (MITTELSTADT; MONTEIRO; ASHWELL, 2012).

A complexidade da homeostase do timo, a partir de experimentos com GC e seus receptores, mostrando o efeito indireto das alterações no eixo HHA. Uma vez que, o ACTH tem um efeito trópico direto no timo (TALABER; TUCKERMANN; OKRET, 2015b). A razão pela qual o ACTH induz a síntese adrenal e GC pelas TECs, mas tem um efeito regulador oposto sobre os timócitos. No entanto, o controle de realimentação dos timócitos poderia funcionar para limitar o dano (apoptose) ao timo adulto durante uma forte ativação do eixo HHA pela regulação negativa da síntese de GC no timo (TALABER; JONDAL; OKRET, 2015b).

Além disso, a resposta tímica frente a ação dos hormônios adrenérgicos também ocorre pelo mecanismo de pleiotrópico. Por exemplo, o gene POMC (codifica a proopiomelanocortina, que é clivado no hormônio adrencorticotrópico) também parece ser constitutivamente expresso em TECs (JESSOP et al., 1995). O receptor do hormônio adrencorticotrópico e receptor de melanocortina (subtipo 2) são expressos pelas TECs e sua ativação regula a expansão do timócito quando a concentração sistêmica de GC é baixa (TALABER; JONDAL; OKRET, 2015b).

Correlacionando com o aumento da sensibilidade das células tímicas aos efeitos dos GC, a densidade dos receptores GC é aumentada em timócitos imaturos comparados aos timócitos maduros no microambiente tímico (RANELLETTI et al., 1987). De modo que, o aumento da exposição ao GC circulante reduz a expressão do

receptor α do GC nas células DP (LEPLETIER et al., 2013) em animais. Os receptores de GC também foram detectados nas TECs (*in vitro*) (DARDENNE; ITOH; HOMO-DELARCHE, 1986), e a isoforma β desse receptor, que tem sido relatada como tendo um efeito negativo dominante na transativação induzida pelo receptor α do GC, promotores acionados por elementos de resposta a GC (KINO; SU; CHROUSOS, 2009) detectada nas TECs medulares (*in situ*) (OAKLEY et al., 1997). Além de expressar receptores de GC, os TECs e os timócitos em desenvolvimento expressam todas as enzimas e cofatores necessários para a produção de GC (LECHNER et al., 2000).

Outros hormônios imunossupressores no timo são o estrógeno e os andrógenos, quando na ausência do efeito de esteroides sexuais aumentou o número de células T periféricas, no entanto, não foi associada a timopoiase aumentada (UTSUYAMA; HIROKAWA, 1989). Embora, a produção de esteroides sexuais não tem sido observada no timo, sabe-se que a progonadoliberina-1 (hormônio liberador de hormônio luteinizante) é expressa por timócitos, pode estimular o eixo HHG (AZAD et al., 1991). Adicionalmente, a progonadoliberina-1 também pode estimular a proliferação dessas células por ação direta nos receptores específicos da progonadoliberina-1 (MARCHETTI et al., 1989).

Evidências indicam que os circuitos associados ao hormônio da tireoide podem modular a atividade tímica (CSABA, 2016). Um estudo clínico, mostrou o hipertireoidismo associado com a proliferação dos timócitos, o que leva à hiperplasia do timo nesses indivíduos (CHEN et al., 2011). Consistente com esse achado, a infusão do hormônio T3 exibiu um aumento no volume do timo, em sua celularidade, ciclagem dos timócitos (VILLA-VERDE; DE MELLO-COELHO; FARIAS-DE-OLIVEIRA, 1993), a partir da adesão e a migração dos timócitos para moléculas da matriz extracelular (RIBEIRO-CARVALHO et al., 2007). Tais efeitos biológicos ocorrem através da ativação dos receptores nucleares T3, que são expressos nos timócitos em desenvolvimento e nas TECs (VILLA-VERDE et al., 1992). Neste sentido, o estresse psicológico pode causar uma redução nos níveis do hormônio T3 nas células acompanhado do crescimento dos timócitos (CSABA et al., 2005).

Além disso, o receptor de TSH é expresso diferencialmente durante o desenvolvimento das células T humanas no timo, sem expressão funcional do receptor de tireotrofina e número menor de timócitos DP e SP, sugerindo que o TSH

funciona como fator de crescimento para o desenvolvimento de células T (VAN DER WEERD et al., 2014). Além do mais, o TSH é transcrito no timo do rato (MONTAGNE et al., 1999). Dada a produção local do TSH, a expressão intratímica do receptor do TSH e o fato de que esse neuropeptídeo é capaz de aumentar a proliferação de timócitos (MATRE et al., 2003), protegendo os timócitos da apoptose através da via quinases reguladas por sinal extracelular (do inglês, *extracellular signal-regulated kinases* - ERK1/2) (WU et al., 2017). O circuito mediado pelo receptor do TSH pode controlar a funcionalidade do timo. Adicionalmente, o receptor de TSH é expresso e pode ser ativada pelo TSH durante o desenvolvimento das células T no timo (VAN DER WEERD et al., 2014; GIMENEZ-BARCONS et al., 2015). No entanto, ainda não foi definido se uma cascata completa dos hormônios tireoidianos (SAVINO et al., 2016) no microambiente tímico (NAICKER; NAIDOO, 2017).

O papel imunomodulador da melatonina também pode ser mediado por seus efeitos na função tímica, inclusive via TSH, embora sua capacidade em condições experimentais de neutralizar a involução tímica, (PIERPAOLI, 2013). Sob condições de estresse psicológico, a melatonina impede a involução do timo (PERTSOV, 2006).

A insulina, ocitocina e gonadotrofinas influenciaram fortemente a produção de ACTH, endorfina e T3 pelos timócitos, enquanto a síntese de ACTH foi reduzida (CSABA; PÁLLINGER, 2007). A insulina reduz significativamente a síntese do hormônio T3 dos timócitos (*in vitro*) e reduziu pela metade a quantidade dos hormônios tireoidianos (*in vivo*) (CSABA; KOVÁCS; PÁLLINGER, 2006).

A ocitocina pode regular as funções imunológicas promovendo a diferenciação de células T no timo através da ativação dos receptores de ocitocina diretamente (HANSENNE et al., 2005) e estimulação da via simpática (BENRICK et al., 2009), conhecida por controlar a atividade do timo (TROTTER et al., 2007).

As células T tímicas também expressam o receptor de ocitocina e vasopressina, induzidos por esses hormônios respectivamente, esses receptores transduzem baixas concentrações de ocitocina e vasopressina através da via fosfoinositida em vias mitogênicas em sinais mitogênicos para timócitos (WANG et al., 2015).

Em condições *in vitro*, a ocitocina esteve associada com a proliferação das células tímicas enquanto a vasopressina apresentou um efeito contrário ao hormônio ocitocinérgico (FICEK, 1983).

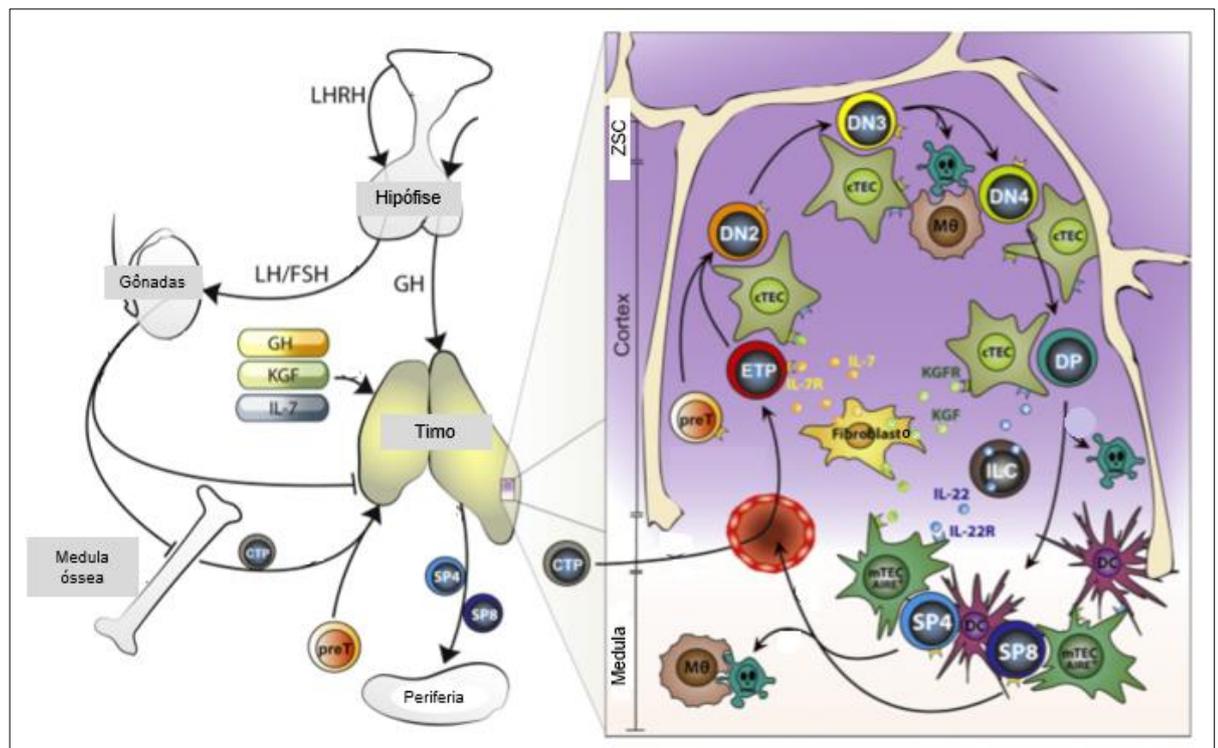
No timo, o receptor de ocitocina (acoplado à proteína G) é transcrito por todos os subconjuntos de células T tímicas, enquanto a vasopressina é expressa apenas em células T DP e em células T CD8+ (HANSENNE et al., 2005; GEENEN et al., 2013). De modo que, a inibição do receptor de ocitocina em culturas de partes do timo estimulou a apoptose de forma precoce das células T maduras CD8+, enquanto antagonistas do receptor de vasopressina, inibiram a diferenciação das células T e favoreceram o desenvolvimento de células T CD8+ (HANSENNE et al., 2005; SAVINO et al., 2016).

Apesar das evidências da presença de ligantes e receptores neuro-hipofisários na rede do timo, a partir de ensaios *in vitro*, não foi possível detectar secreção da ocitocina ou neurofisina (precursor envolvido ao transporte da ocitocina) nas TECs. Além do mais, no timo murino, a ocitocina não está localizada em grânulos secretores, mas é difusa no citosol, nas vesículas do retículo endoplasmático e associada a lamelas de queratina (WIEMANN; EHRET, 1993). Isso indica que é o neuropeptídeo ocitocina é que atua no microambiente tímico (GEENEN et al., 2013).

Juntos, esses dados estabelecem a existência de uma sinalização criptócina mediada pela ocitocina na rede do timo. No timo, o desenvolvimento da adesão local mediada pela ocitocina pode contribuir para o estabelecimento de “sinapses” imunológicas entre TECs e células T imaturas, o que é essencial para a diferenciação das células T (GEENEN et al., 2013). Contudo, acredita-se que o processamento da neurofisina no timo que pode estar relacionado à apresentação do antígeno, em vez da neurosecreção da ocitocina. Processo semelhante com que ocorre na neurosecreção de diversos homônios hipofisários como GH, LH (figura 23), prolactina e leptina regulada pela neurotensina (CAMPOS-RODRIGUEZ et al., 2006; GEENEN et al., 2013).

Figura 23. Os efeitos dos hormônios do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG) sobre o microambiente tímico. LHRH: Hormônio Estimulador de Hormônio Luteinizante; LH: Hormônio Luteinizante; FSH: Hormônio Folículo Estimulante; GH: Hormônio de Crescimento; KGF: Fator de Crescimento de Queratinócitos; IL: Interleucina; CTP: Progenitores Circulantes da Linhagem T Derivados da Medula Óssea; preT: Células T Imaturas; SP: Único Positivo; DN: Duplo Negativo; cTEC: Célula Epitelial Tímica Cortical; mTEC: Célula Epitelial Tímica Medular; DC: Célula

Dendrítica; ETP: Primeiros Progenitores dos Timócitos; MO: Macrófagos; ILC: Células Linfóides Inatas; ZSC: Zona Sub-Capsular.



Fonte: Velardi; Dudakov; Van den Brink (2013, p. 32).

Tanto as TECs como os timócitos expressam receptor de prolactina. Quando este hormônio ativa o seu receptor leva à proliferação das mTECs (DARDENNE et al., 1991). Já nos timócitos, a expressão deste receptor é independente do estágio de maturação do timócito e a expressão do receptor de prolactina aumenta em resposta à estimulação com fatores mitogênicos (GAGNERAULT et al., 1993; DARDENNE et al., 1994), bem como altos níveis deste hormônio (FENG; LOH; SHENG, 1998).

Apesar do desenvolvimento normal do sistema imunológico animais deficientes na produção da prolactina (HORSEMAN et al., 1997; FOSTER et al., 1998) ou na expressão do receptor de prolactina (BOUCHARD et al., 1999), a prolactina demonstrou ser um fator importante para a sobrevivência e a proliferação de precursores precoces das células T (CD25+ e CD4-/CD8-). Consequentemente, os anticorpos monoclonais contra a prolactina e o receptor da prolactina bloqueiam o desenvolvimento de células T, o que leva ao acúmulo de células DN no timo (CARRENO et al., 2005). Esses dados indicam que a prolactina contribui para a modulação fisiológica da função do timo, mas não é essencial para o desenvolvimento do timo. Adicionalmente, o GH humano pode interagir com receptor de prolactina,

estimulando o crescimento celular dos compartimentos linfóide e hematopoiético no timo e medula óssea, respectivamente (DE MELLO-COELHO et al., 2017). Além disso, a prolactina parece neutralizar os efeitos imunossupressores dos GC no timo sob condições de estresse, como demonstrado por diferentes modelos *in vivo* nos quais um aumento nos níveis circulantes de prolactina protegia os timócitos da apoptose induzida por GC (LEPLETIER et al., 2013).

A leptina foi reconhecida como um hormônio semelhante a citocina, com vários efeitos na modulação das respostas imunes (LAM et al., 2007). Interessantemente, a leptina é considerada uma citocina pró-inflamatória porque a estrutura tridimensional da leptina é semelhante à da família das interleucinas (ZHANG et al., 1994).

A leptina é expressa no timo e funciona através do receptor de leptina (DA SILVA et al., 2013). A expressão do receptor de leptina no timo parece estar restrita às células microambientais e sua ativação pela leptina protege contra a perda de populações linfóides e TECs (medula e córtex) durante a atrofia aguda induzida pelo estresse psicológico no timo (ABE et al., 2018), no entanto, a atrofia prolongada do timo em situações de estresse pode contribuir para a deficiência periférica de células T ou inibir a reconstituição imune. Pouco se sabe, contudo, sobre papéis específicos para a sinalização da leptina no timo ou sobre os mecanismos subjacentes que conduzem à involução tímica ou à recuperação tímica após estresse agudo (GRUVER; VENTEVOGEL; SEMPOWSKI, 2009).

Além disso, a leptina estimula a produção intratímica de interleucina-7 (IL-7) (fator de crescimento dos timócitos produzidos pelas mTECs com maior sobrevivência de TECs), que expressa receptores para leptina (GRUVER; VENTEVOGEL; SEMPOWSKI, 2009) e reduz os níveis de citocinas pró-inflamatórias (HICK et al., 2006).

No entanto, nenhum efeito na timopoese é observado com a administração de leptina em animais (HICK et al., 2006). Assim, o mRNA intratímico da leptina é aumentado seletivamente nas células microambientais, que por sua vez protegem os timócitos da apoptose (DA SILVA et al., 2013). As TECs que expressam receptores de leptina estimuladas pela biotina podem participar na diferenciação de células e/ou na fagocitose de timócitos apoptóticos no timo (ABE et al., 2018).

As células T também expressam a forma pró-grelina, e tanto a acilada quanto a grelina desacilada são produzidas e secretadas após a ativação das células T (DIXIT et al., 2004). A grelina derivada do sistema imunológico estava presente de forma

polarizada em associação com jangadas lipídicas, de maneira semelhante à expressão do receptor de GH em células T ativadas. Essa localização da grelina em jangada pode ajudar no direcionamento da grelina acilada para os locais onde seus receptores são abundantes e também para as áreas onde a sinalização das células T está ocorrendo. Esses dados sugerem que, semelhante ao GH, a grelina (via IGF1) (DIXIT et al., 2007) tem a capacidade de atuar e sinalizar em vários tipos de células imunes que possuem receptores específicos à grelina (TAUB et al., 2010).

Funcionalmente, a infusão de grelina em camundongos idosos levou à recuperação das alterações associadas à idade na arquitetura tímica e aumentou o número de progenitores de timócitos precoces, o que resultou no aumento do número de timócitos e de emigrantes tímicos recentes na periferia. Além de aumentar o número e o peso de timócitos, a infusão de grelina acilada também melhorou significativamente a arquitetura tímica, resultando em regiões corticais e medulares (principalmente, as TECs) muito mais definidas e uma perda significativa de adipócitos tímicos. As infusões de grelina também aumentaram o número de progenitores dos timócitos e células-tronco pluripotentes, melhorando a diversidade de TCR nas células T DP (DIXIT et al., 2007).

A grelina atenua significativamente as respostas pró-inflamatórias induzidas pela leptina nas células T (DIXIT et al., 2004) e a infusão de grelina também atenuam a expressão de citocinas inflamatórias. Além disso, a ausência da expressão da grelina em células T resultou em níveis aumentados de interferon (IFN), IL-17 e outras citocinas pró-inflamatórias após ativação celular, sugerindo que a expressão endógena de grelina influencia e possivelmente regula o padrão de expressão de citocinas de um subconjunto de células T (DIXIT et al., 2008).

Esses dados sugerem que a grelina exerce seus efeitos anti-inflamatórios através da regulação da expressão de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. Desde então, confirmamos e ampliamos esses dados usando macrófagos humanos e murinos purificados. Juntos, esses dados sugerem que a grelina possui potentes anti-inflamatórias propriedades, e que tais alterações nos níveis sistêmicos de grelina durante doenças e estados inflamatórios podem ser um meio de manter o balanço energético, controlando a resposta do corpo à inflamação e estresse sistêmicos e, em certa medida, à ativação imune. A capacidade da grelina de controlar a expressão de citocinas e os efeitos reguladores recíprocos desse hormônio na atividade induzida pela leptina nas células imunológicas sugerem a existência de uma nova rede

imunorreguladora que controla a expressão de citocinas, a ativação e o tráfego celular e a apoptose têm implicações na o controle das respostas celulares e inflamatórias (tabela 2) (TAUB et al., 2010).

Tabela 2. Efeitos pleiotrópicos dos hormônios no timo. ↑: aumentar; ↓: diminuir; ↔: Sem Efeito; GC: Glicocorticoide; GH: Hormônio de Crescimento; ND: Não Determinado; OT: Ocitocina; TEC: Célula Epitelial Tímica; T3: Triiodotironina.

Parâmetros	Hormônios								
	Vasopressina	OT	GH	Grelina	Prolactina	Leptina	T3	GC	Andrógenos
Tamanho do órgão	ND	ND	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓
Celularidade	ND	ND	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓
Proliferação dos timócitos	ND	ND	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓
Diferenciação dos timócitos	↑	↔	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓
Morte dos timócitos	↔	↓	↔	ND	↓	↓	↑	↑	↓
Repertório de cél. T intratímicas	ND	ND	↑	↑	↓	↑	ND	↑	↑
Proliferação das TECs	ND	ND	↑	↑	↑	↑	ND	↓	↓
Morte das TECs	ND	ND	ND	ND	ND	↓	ND	↑	ND
Produção de hormônios tímicos	ND	ND	↑	ND	↑	ND	ND	↑	↑

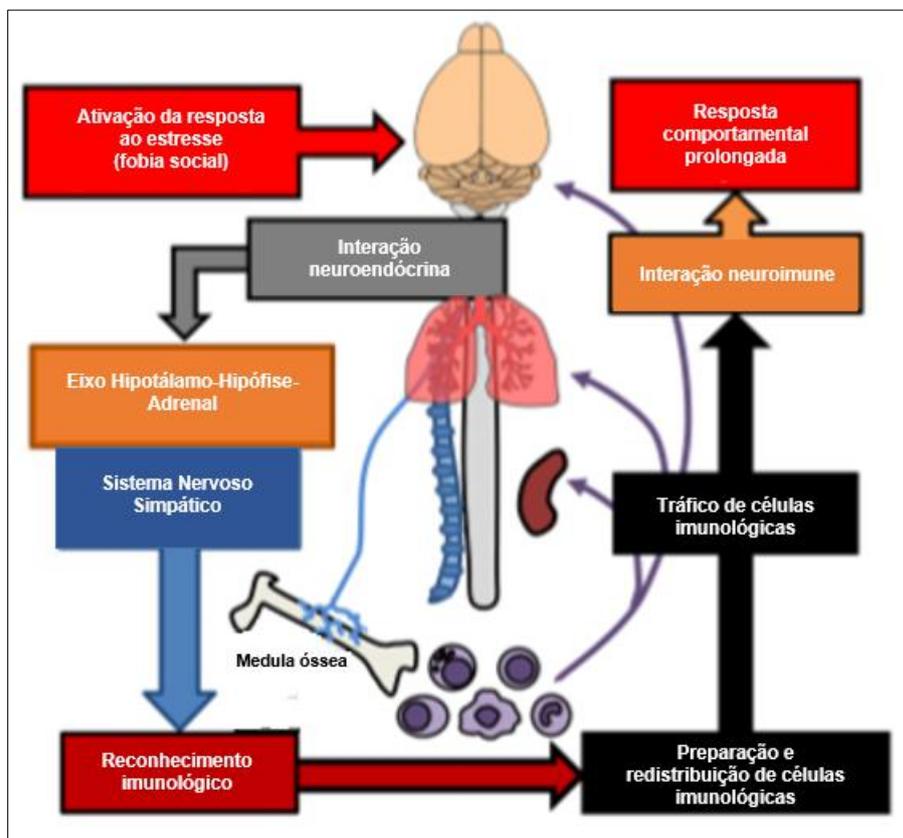
Fonte: Savino et al. (2016, p. 82).

4.3 O EFEITO DOS HORMÔNIOS PERIFÉRICOS SOBRE A ATIVIDADE IMUNOENDÓCRINA TÍMICA E A RESPOSTA NEUROCOMPORTAMENTAL

O sistema nervoso é modulado extensamente pela atividade imunoendócrina, com centros regulatórios presentes tanto a nível central como periférico, os quais possibilitam o desenvolvimento de respostas frente alterações na homeostase do organismo (BESEDOVSKY; DEL REY, 2007; BOTTACIOLI; BOTTACIOLI; MINELLI, 2018).

Neste sentido, a sinalização dos eixos hipotálamo-hipofisários (HHA, HHG, HHT) interagem com os demais tecidos periféricos (por meio da expressão de receptores extra- e intracelulares e ação pleiotrópica) (KIESS; BELOHRADSKY, 1986), incluindo glândulas endócrinas e órgãos imunológicos (por exemplo, órgão linfóides como o timo) através de diversos mediadores, hormônios, citocinas e neuropeptídeos (figura 24) (SAVINO; DARDENNE, 2000; MOCCHEGIANI et al., 2006; DEL REY; BESEDOVSKY, 2014).

Figura 24. Visão geral da comunicação imunoendócrina bidirecional com o sistema nervoso via a nível central-periférica em resposta ao estresse associada a comportamentos prolongados de ansiedade e depressão.



Fonte: Wohleb et al. (2015, p. 2).

O estresse psicológico intenso e crônico causa a hiperatividade nos eixos hipotálamo-hipofisários marcado com altos níveis de GC (especialmente, o hormônio cortisol), citocinas e quimiocinas inflamatórias e baixos níveis de hormônios gonadais (especialmente, estrógeno e andrógenos) e tireodianos (TSH, T3 e tiroxina (T4) (SAVINO et al., 2016; BOTTACIOLI; BOTTACIOLI; MINELLI, 2018), onde são controlados pelo mecanismo de retroalimentação negativa (efeito adaptativo/compensatório) (GEENEN et al., 2013), no entanto, pode desencadear uma dessensibilização dos receptores hormonais (efeito mal adaptativo) (MCEWEN, 2017), interferindo na efetividade das respostas de controle e associado a alterações de humor, até mesmo, com transtornos depressivos e ansiosos (COHEN et al., 2012; ERGANG et al., 2018; LOPEZ; DENNY; FAGUNDES, 2018; BOTTACIOLI; BOTTACIOLI; MINELLI, 2018).

O timo um alvo chave quando trata-se da montagem da resposta linfoide e hormonal, considerado uma “glândula imunológica”, expressa receptores para neurohormônios (ACTH, GH, melatonina, ocitocina, prolactina, TSH, LH, etc) e hormônios periféricos (cortisol, estrogênio, insulina, leptina, grelina, etc) (WANG et al., 2015; PALTSVE et al., 2016; DE MELLO-COELHO et al., 2017), os quais estimulam a produção de seus próprios hormônios, responsáveis pela formação de células linfocitárias (atravessam a barreira hematoencefálica - BHE) (BOTTACIOLI; BOTTACIOLI; MINELLI, 2018), onde são recrutadas pelos neurohormônios (efeito direto) ou hormônios periféricos (efeito indireto) para o SNC, estimulando a liberação de citocinas inflamatórias e vice-versa (WANG et al., 2015; CSABA, 2016; SAVINO, 2016; ABE et al., 2018) contribuindo para o desenvolvimento da resposta neuroimunoendócrina (MOCCHEGIANI et al., 2013).

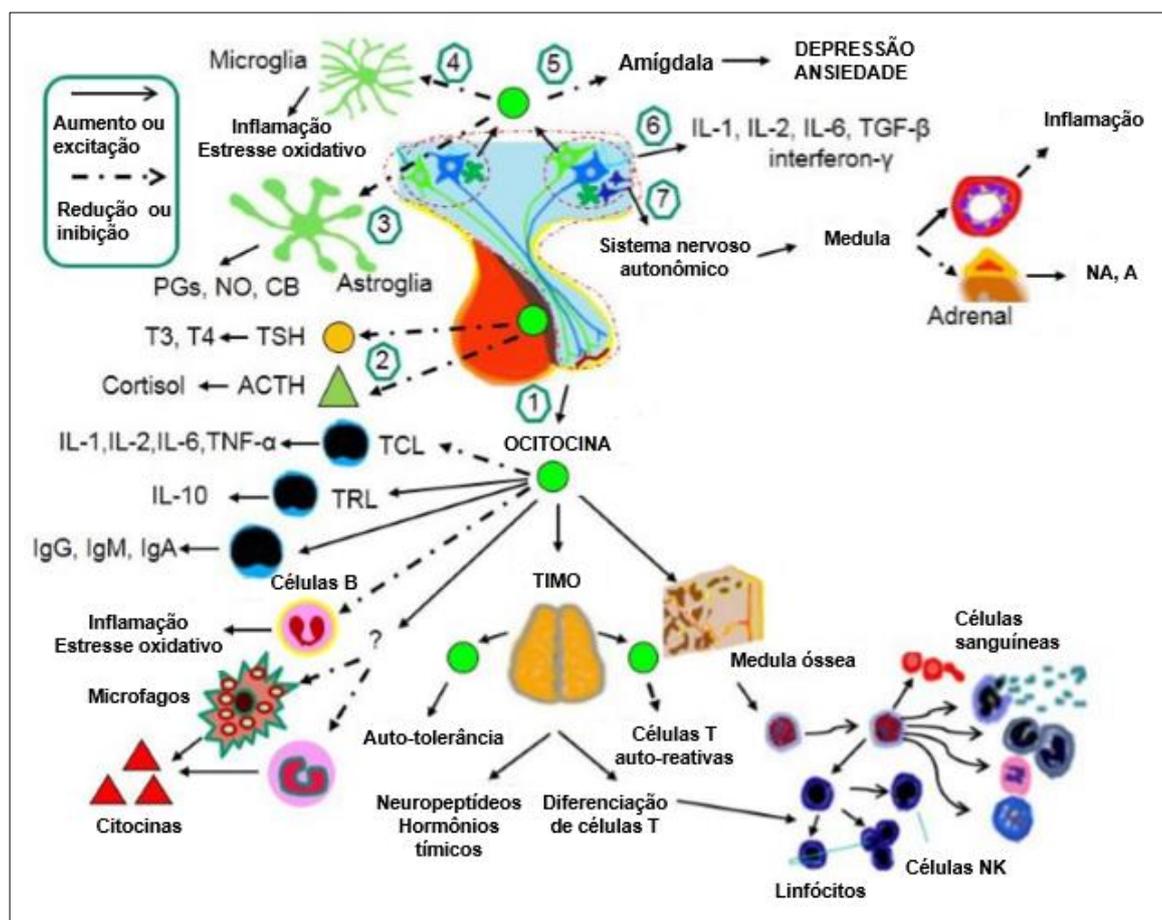
Além do mais, o SNP pode controlar a função tímica via inervação direta dos vasos sanguíneos e células parenquimatosas (receptores β -adrenérgicos) (ADER; FELTON; COHEN, 2006). Em condições de estresse psicológico, estado inflamatório agudo, estimulam a ativação do SNP com a secreção de altos níveis do neurotransmissor (MACNEIL et al., 1996) (propriedades anti-inflamatórias) (ELENKOV et al., 2000) nas regiões encefálicas e baixos níveis de noradrenalina no timo durante a imunidade adaptativa (DEL REY; BESEDOVSKY, 2008; WOLFF et al., 2015).

Neste sentido, o timo é sensível ao estresse psicológico e sofre uma imunossupressão (prejuízo na proliferação TECs e tímocitos, diferenciação, seleção e migração, e apoptose ativa durante o desenvolvimento dos tímocitos), podendo causar uma involução aguda e transitória (SAVINO et al., 2016) em resposta a ação dos altos níveis de ACTH, GC, grelina (propriedades inflamatórias, marcadores de risco) (TAVES; HAMDEN; KIRAN, 2017) e baixos níveis de hormônios hipofisários, incluindo GH, ocitocina e prolactina, e outros hormônios como leptina (propriedades anti-inflamatórias, efeito de proteção) (FANTUZZI; FAGGIONI, 2000) etc, sendo muitas dessas alterações hormonais associadas a fisiopatologia da depressão e ansiedade (SAVINO, 2010; CSABA, 2016).

Cabe ressaltar, regiões encefálicas como o hipotálamo e a hipófise são centros da regulação endócrina no SNC, responsivos ao estresse psicossocial (MCEWEN et al., 2015; MCEWEN; NASCA; GRAY, 2016), modulam a secreção de hormônios como ocitocina, prolactina, etc (HANSENNE et al., 2005) relacionados a distúrbios de

comportamentos relacionados a emoção, social, hipervigilância, ansiedade na antecipação de perigo e temor observados nos transtornos de humor (figura 25) (GEENEN et al., 2013; PETERS et al., 2014).

Figura 25. Desenho esquemático da posição central do sistema secretor de ocitocina em regulação neuroendócrina do sistema imunológico e seu envolvimento com transtornos de humor. ACTH: Hhormônio Adrenocorticotrófico; A: Adrenalina; Ig: Imunoglobulina; NA: Noradrenalina; Células NK: Células *natural killer*; TSH: Hormônio Estimulador da Tireoide; T3: Triiodotironina; T4: Tiroxina; TCL: Perfis de Secreção de Citocinas de Linhas de Células T; TRL: Células Reguladoras do Tipo 1 Produtoras de Interleucina-10; IL: Interleucina; TGF- β : Fator de Crescimento Transformador- β ; TNF- α : Fator de Necrose Tumoral- α ; PGs: Prostaglandinas; NO: Óxido Nítrico.



Fonte: Wang et al. (2015, p. 38).

Os níveis de inter-relações neuroimunoendócrinas: a) O primeiro é no nível central, baseado nas interações entre o sistema neuroendócrino e a glândula timo. Tais interações são cruciais porque o timo sintetiza e secreta vários hormônios e citocinas, atuando na diferenciação e maturação de células-tronco em células T

maduras (SAVINO; ARZT; DARDENNE, 1999) e b) O segundo nível de interação está na periferia entre sinais neuroendócrinos, produtos humorais e citocinas, que são secretados pelas células imunes durante reações específicas ao estresse, que, por sua vez, desempenham um papel de mecanismo de retroalimentação em direção ao nível central, o eixo HH-Timo) (SAVINO; DARDENNE, 2000; MOCCHEGIANI et al., 2006).

O eixo HH-Timo é sensível ao estresse psicossocial, no qual pode causar uma interrupção nesta regulação neuroimunoendócrina, marcada pelo declínio da resposta tímica (GRUVER; SEMPOWSKI, 2008; MOCCHEGIANI et al., 2013; TAVES; HAMDEN; SOMA, 2016). Com alterações nos hormônios intratímicos e extratímicos, prejuízo na atividade imunoefetora e aumento das citocinas inflamatórias tanto a nível periférico como central do sistema nervoso (AW; SILVA; PALMER, 2007; CSABA, 2016; LINS et al., 2016; NORDQVIST et al., 2017). Podendo provocar alterações no comportamento social e humor, e associada a maior suscetibilidade a transtornos psiquiátricos, como a depressão e ansiedade (COHEN et al., 2012; ERGANG et al., 2018; LOPEZ; DENNY; FAGUNDES, 2018).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O sistema nervoso é regulado bidirecionalmente pelos sistemas imunológico e endócrino, ambos sistemas interagem intimamente, a partir de mediadores como os hormônios, citocinas inflamatórias e neuropeptídeos. Há uma comunicação ativa entre o sistema periférico e SNC, por meio de centros regulatórios da atividade imunoendócrina, como as glândulas endócrinas e o timo.

No microambiente tímico, especialmente as células tímicas do epitélio e células T são responsáveis pela modulação endócrina e sinalização imunológica reconhecida pelo SNC, através da expressão de receptores de diversos hormônios periféricos (efeito indireto) (cortisol, estrógeno, insulina, leptina, grelina, etc) e neurohormônios (ACTH, GH, melatonina, ocitocina, prolactina, TSH, LH, etc) (efeito direto primário), e síntese de hormônios extratímicos semelhantes aos neurohormônios (efeito direto secundário), os quais interagem com regiões endócrinas centrais por ação pleiotrópica, quimiotáxica e retroativa.

Em resposta ao estresse psicológico, a sinalização imunoendócrina autônoma é desenvolvida especialmente pelos eixos hipotálamo-hipofisários e SNS, como também, a atividade imunoendócrina tímica, consistindo no eixo HH-Timo. O timo é sensível ao estresse e a eventos endócrinos advindos da idade e sexo, ambos marcados pelas flutuações de diferentes hormônios, causando um prejuízo na timopoiese, e regulação hormonal podendo levar a involução do timo. De modo que, o estresse psicossocial contínuo causa uma atividade exacerbada dos eixos hipotálamo-hipofisários resultando na alteração de diversos neurohormônios com diferentes propriedades imunológicas, e da função tímica desencadeando mecanismos compensatórios e adaptativos, seguidos do efeito mal adaptativo com impressões defeituosas irreversíveis, consistindo em respostas de controle deficitárias, envolvidas com alterações de comportamento característicos de depressão e ansiedade.

REFERÊNCIAS

- ABE, S. et al. Stressors increase leptin receptor-expressing thymic epithelial cells in the infant/child thymus. **Int J Legal Med.**, v. 132, n. 6, p. 1665-1670, 2018. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29460108>> (Acesso em 10 de abr. 2019).
- ADER, R.; FELTON, D. L.; COHEN, H. Psychoneuroimmunology 4th edn. **Academic Press**, 2006. Disponível em <<https://www.elsevier.com/books/psychoneuroimmunology/ader/978-0-12-088576-3>> (Acesso em 22 de ago. 2019).
- ACUÑA-CASTROVIEJO, D. et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. **Cell. Mol. Life Sci.**, v. 71, n. 16, p. 2997-3025, 2014. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24554058>> (Acesso em 03 de mar. 2019).
- AIUTI, A. et al. Expression of CXCR4, the receptor for stromal cell-derived factor-1 on fetal and adult human lympho-hematopoietic progenitors. **Eur J Immunol.**, v. 29, p. 1823-1831, 1999. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10382744>> (Acesso em 15 de jun. 2019).
- ALCOCER-GOMEZ, E. et al. Stress induced depressive behaviors require a functional NLRP3 inflammasome. **Mol Neurobiol.**, v. 53, n. 7, p. 4874–4882, 2016. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26362308>> (Acesso em 22 de jul. 2019).
- ALEXANDER, H. et al. HCG secretion by peripheral mononuclear cells during pregnancy. **Domest Anim Endocrinol.**, v. 15, p. 377–387, 1998. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9785042>> (Acesso em 11 de jun. 2019).
- ALTONSY, M. et al. Context-dependent cooperation between nuclear factor kB (NFkB) and the glucocorticoid receptor at a TNF AIP3 intronic enhancer: a mechanism to maintain negative feedback control of inflammation. **J Biol Chem.**, v. 289, n. 12, p. 8231–8239, 2014. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3961651/pdf/zbc8231.pdf>> (Acesso em 15 de ago. 2019).
- ANTONIOLI, M.; RYBKA, J.; CARVALHO, L. A. Neuroimmune endocrine effects of antidepressants. **Neuropsychiatr Dis Treat.**, v. 8, p. 65–83, 2012. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3280108/pdf/ndt-8-065.pdf>> (Acesso em 11 de jul. 2019).
- APPAY, V.; SAUCE, D. Naïve T cells: The crux of cellular immune aging? **Exp Gerontol.**, v. 54, p. 90–93, 2014. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24440387>> (Acesso em 01 de ago. 2019).
- ARAKAWA, K. et al. Effects of the estrous cycle and ovarian hormones on central expression of interleukin-1 evoked by stress in female rats. **Neuroendocrinology**, v. 100, n. 2-3, p. 162–177, 2014. Disponível em <<https://www.karger.com/Article/Abstract/368606>> (Acesso em 08 de ago. 2019).

ASHWELL, J. D.; LU, F. W.; VACCHIO, M. S. Glucocorticoids in T cell development and function. **Annu Rev Immunol.**, v. 18, p. 309–345, 2000. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10837061>> (Acesso em 17 de abr. 2019).

ASPINALL, R.; ANDREW, D. Thymic involution in aging. *J Clin Immunol.*, v. 20, p. 250-6, 2000. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10837061>> (Acesso em 26 de abr. 2019).

AVITSUR, R.; STARK, J. L.; SHERIDAN, J. F. Social stress induces glucocorticoid resistance in subordinate animals. **Horm Behav.**, v. 39, n. 4, p. 247–257, 2001. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11374910>> (Acesso em 04 de jul. 2019).

AW, D.; SILVA, A. B.; PALMER, D. B. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. **Brit. Soc. Immunology**, v. 120, n. 4, p. 435-446, 2007. Disponível em <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2567.2007.02555.x>> (Acesso em 18 de abr. 2019).

AW, D. et al. Architectural changes in the thymus of aging mice. **Aging Cell.**, Newcastle, v. 7, n. 2, p. 158-167, 2008. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18241323>> (Acesso em 29 de mar. 2019).

AW, D. et al. Phenotypical and morphological changes in the thymic microenvironment from ageing mice. **Biogerontology**, v. 10, n. 3, p. 311-322, 2009. Disponível em <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10522-008-9182-2>> (Acesso em 12 de mar. 2019).

AW, D.; PALMER, D. B. It's not all equal: a multiphasic theory of thymic involution. **Biogerontology**, v. 13, p. 77–81, 2012. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21773717>> (Acesso em 19 de jun. 2019).

AZAD, N. et al. Presence of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) mRNA in rat spleen lymphocytes. **Endocrinology**, v. 128, p. 1679–1681, 1991. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1999181>> (Acesso em 13 de out. 2019).

BANKS, W. A. The blood-brain barrier in neuroimmunology: tales of separation and assimilation. **Brain Behav. Immun.**, v. 44, n. 1, p. 1–8, 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25172555>> (Acesso em 25 de abr. 2019).

BAO, A. M. et al. Neurotransmitters and neuropeptides in depression. **Handb. Clin. Neurol.**, v. 106, p. 107–136, 2012. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22608619>> (Acesso em 18 de jul. 2019).

BAO, A.-M.; SWAABA, D. F. The human hypothalamus in mood disorders: The HPA axis in the center. **IBRO Reports**, v. 6, p. 45-53, 2019. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2451830117300432>> (Acesso em 26 de jul. 2019).

BARNES, P. Corticosteroid effects on cell signalling. **European Respiratory Journal**, v. 27, n. 2, p. 413-426, 2006. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16452600>> (Acesso em 07 de ago. 2019).

BARNES, P. J.; ADCOCK, I. M. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. **Lancet**, v. 373, p. 1905–1917, 2009. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19482216>> (Acesso em 14 de jul. 2019).

BAILEY, M. et al. Social stress enhances allergen-induced airway inflammation in mice and inhibits corticosteroid responsiveness of cytokine production. **J Immunol.**, v. 182, n. 12, p. 7888–7896, 2009. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19494313>> (Acesso em 26 de jun. 2019).

BELLINGER, D. L. et al. Sympathetic modulation of immunity: relevance to disease. **Cell. Immunol.**, v. 252, n. 1–2, p. 27–56, 2008. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308299>> (Acesso em 17 de abr. 2019).

BENRICK, A. et al. Interleukin-6 gene knockout influences energy balance regulating peptides in the hypothalamic paraventricular and supraoptic nuclei. **J Neuroendocrinol.**, v. 21, n. 7, p. 620–8, 2009. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19490366>> (Acesso em 21 de jun. 2019).

BERKI, T. et al. Glucocorticoid (GC) sensitivity and GC receptor expression differ in thymocyte subpopulations. **Int. Immunol.**, v. 14, p. 463–469, 2002. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11978776>> (Acesso em 10 de out. 2019).

BESEDOVSKY, H. O.; DEL REY, A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. **Endocr Rev.**, v. 17, p. 64–102, 1996. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8641224>> (Acesso em 28 de jul. 2019).

BESEDOVSKY, H. O.; DEL REY, A. Physiology of psychoneuroimmunology: a personal view. **Brain Behav Immun.**, v. 21, p. 34–44, 2007. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17157762>> (Acesso em 12 de jun. 2019).

BODEY, B. et al. Review of thymic hormones in cancer diagnosis and treatment. **Int J Immunopharmacol.**, v. 22, p. 261–273, 2000. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10689100>> (Acesso em 17 de jun. 2019).

BOEHM, T.; SWANN, J. B. Thymus involution and regeneration: two sides of the same coin?. **Nature Reviews Immunology**, v. 13, n. 1, p. 831-838, 2013. Disponível em <<https://www.nature.com/articles/nri3534>> (Acesso em 07 de abr. 2019).

BOIOCCHI, L. et al. BDCA2 (CD303): a highly specific marker for normal and neoplastic plasmacytoid dendritic cells. **Blood.**, v. 122, n. 2, p. 296-297, 2013. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23847189>> (Acesso em 25 de jul. 2019).

BOTTACCIOLI, A. G.; BOTTACCIOLI, F.; MINELLI, A. Stress and the psyche–brain–immune network in psychiatric diseases based on psychoneuroendocrineimmunology:

a concise review. **Ann N Y Acad Sci.**, v. 1437, n. 1, p. 31-42, 2018. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29762862>> (Acesso em 04 de mar. 2019).

BOUCHARD, B. et al. Immune system development and function in prolactin receptor-deficient mice. **J. Immunol.**, v. 163, p. 576–582, 1999. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10395643>> (Acesso em 29 de jun. 2019).

BRELIŃSKA, R. The Thymus: A Forgotten, But Very Important Organ. **Microscopy research & technique**, v. 62, n. 1, p. 488-500, 2003. Disponível em <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jemt.10410>> (Acesso em 03 de mai. 2019).

BROWN, O. A. et al. Growth hormone-releasing activity of thymulin on pituitary somatotropes is age dependent. **Neuroendocrinology**, v. 69, 1999. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9892847>> (Acesso em 14 de out. 2019).

BURSTEIN, Y. et al. Thymic humoral factor gamma 2: Purification and amino acid sequence of an immunoregulatory peptide from calf thymus. **Biochemistry**, v. 27, p. 4066–4071, 1988. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3261994>> (Acesso em 10 de abr. 2019).

CALDER, A. et al. Thymic Involution: Where Endocrinology Meets Immunology. **Neuroimmunomodulation**, v. 18, n. 5, p. 281-289, 2011. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21952680>> (Acesso em 14 de abr. 2019).

CAMPOS-RODRIGUEZ, R. et al. Hypophysectomy and neurointermediate pituitary lobectomy reduce serum immunoglobulin M (IgM) and IgG and intestinal IgA responses to Salmonella enterica serovar Typhimurium infection in rats. **Infect Immun.**, v. 74, n. 3, p. 1883–9, 2006. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16495563>> (Acesso em 05 de out. 2019).

CARRENO, P. C. et al. Prolactin affects both survival and differentiation of T-cell progenitors. **J. Neuroimmunol.**, v. 160, p. 135–145, 2005. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15710466>> (Acesso em 16 de jul. 2019).

CARRILLO-VICO, A. et al. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance. **FASeB J.**, v. 18, p. 537–539, 2004. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14715696>> (Acesso em 20 de out. 2019).

CARRILLO-VICO, A. et al. Human lymphocyte-synthesized melatonin is involved in the regulation of the interleukin-2/interleukin-2 receptor system. **J Clin endocrinol Metab.**, v. 90, p. 992–1000, 2005. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15562014>> (Acesso em 22 de out. 2019).

CASTRO-VALE, I. et al. Genetics of glucocorticoid regulation and posttraumatic stress disorder—what do we know? **Neurosci. Biobehav. Rev.**, v. 63, p. 143–157, 2016. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26872620>> (Acesso em 02 de ago. 2019).

CHAUDHRY, M. S. et al. Thymus: the next (re)generation. **Immunol Rev.**, v. 271, p. 56–71, 2016. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27088907>> (Acesso em 10 de jul. 2019).

CHÁVEZ-GENARO, R. et al. Differential effects of oestrogen on developing and mature uterine sympathetic nerves. **Cell Tissue Res.**, v. 308, p. 61–73, 2002. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12012206>> (Acesso em 18 de jun. 2019).

CHEN, Y. K. et al. The frequency and spectrum of thymus 2-[fluorine-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake patterns in hyperthyroidism patients. **Acad. Radiol.**, v. 18, p. 1292–1297, 2011. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21893295>> (Acesso em 17 de abr. 2019).

CIOFANI, M.; ZUNIGA-PFLUCKER, J. C. The thymus as an inductive site for T lymphopoiesis. **Annu Rev Cell Dev Biol.**, v. 23, p. 463–93, 2007. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17506693>> (Acesso em 05 de jun. 2019).

COHEN, S. et al. In vitro regulation of the secretion of thymulin (STF) by human thymic epithelial cells. **C R Seances Acad Sci III**, v. 297, p. 63 –65, 1983. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6416632>> (Acesso em 03 de out. 2019).

COHEN, L. et al. Depressive Symptoms and Cortisol Rhythmicity Predict Survival in Patients with Renal Cell Carcinoma: Role of Inflammatory Signaling. **PLOS ONE**, v. 7, n. 8, p. e42324-42332, 2012. Disponível em <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0042324>> (Acesso em 17 de abr. 2019).

CSABA, G. et al. Prolonged effect of stress (water and food deprivation) at weaning or in adult age on the triiodothyronine and histamine content of immune cells. **Horm Metab Res.**, v. 37, p. 711–5, 2005. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16308842>> (Acesso em 16 de abr. 2019).

CSABA, G.; KOVÁCS, P.; PÁLLINGER, É. Influence of in vitro and in vivo insulin treatment on the hormone (histamine, serotonin, endorphin and triiodothyronine) content of thymus and spleen cells. **Life Sci.**, v. 78, p. 1034–1037, 2006. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16423370>> (Acesso em 18 de jun. 2019).

CSABA, G.; PÁLLINGER, É. In vitro effect of hormones on the hormone content of rat peritoneal and thymic cells. Is there an endocrine network inside the immunessystem? **Inflamm Res.**, v. 56, p. 447–451, 2007. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1822428>> (Acesso em 22 de jul. 2019).

CSABA, G.; PÁLLINGER, É. Thyrotropic hormone (TSH) regulation of triiodothyronine (T3) concentration in immune cells. **Inflamm. res.**, v. 58, n. 3, p. 151-154, 2009. Disponível em <<https://hungary.pure.elsevier.com/en/publications/thyrotropic-hormone-tsh-regulation-of-triiodothyronine-tsub3sub-c>> (Acesso em 25 de abr. 2019).

CSABA, G. The Immuno-Endocrine System: Hormones, Receptors and Endocrine Function of Immune Cells. The Packed-Transport Theory. **Advances in Neuroimmune Biology**, v. 1, n. 1, p. 71-85, 2011. Disponível em <<https://content.iospress.com/articles/advances-in-neuroimmune-biology/nib007>> (Acesso em 06 de abr. 2019).

CSABA, G. The pineal regulation of the immune system: 40 years since the discovery. **Acta Microbiol Immunol Hung**, v. 60, p. 77 –91, 2013. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23827742>> (Acesso em 14 de ago. 2019).

CSABA, G. Immunoendocrinology: Faulty hormonal imprinting in the immune system. **Acta Microbiol Immunol Hung**, v. 61, n. 2, p. 89-106, 2014a. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24939679>> (Acesso em 24 de abr. 2019).

CSABA, G. Hormones in the immune system and their possible role. A critical review. **Acta Microbiol Immunol Hung**, v. 61, n. 3, p. 241–260, 2014b. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25261940>> (Acesso em 12 abr. 2019).

CSABA, G. The immunoendocrine thymus as a pacemaker of lifespan. **Acta Microbiol Immunol Hung**, v. 63, n. 2, p. 139-158, 2016. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27352969>> (Acesso em 27 de mar. 2019).

DABROWSKI, M. P.; DABROWSKI, M. I.; STANKIEWICZ, W. The thymus in neuro-endocrine-immune network. **Centr Eur J Immunol**, v. 36, p. 188–192, 2011. Disponível em <<https://www.termedia.pl/-Review-paper-r-n-r-nThe-thymus-in-neuro-endocrine-immune-network,10,17510,0,1.html>> (Acesso em 19 de ago. 2019).

DAI, D. et al. Direct involvement of androgen receptor in oxytocin Gene expression: possible relevance for mood disorders. **Neuropsychopharmacology**, 2017. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5561345/>> (Acesso em 17 de ago. 2019).

DARDENNE, M.; ITOH, T.; HOMO-DELARCHE, F. Presence of glucocorticoid receptors in cultured thymic epithelial cells. **Cell. Immunol.**, v. 100, p. 112–118, 1986. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3742599>> (Acesso em 07 de ago. 2019).

DARDENNE, M.; BACH, J. F. Thymulin: Biochemistry, biology and therapeutical applications. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 82, p. 1 –8, 1987. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02761987000600003> (Acesso em 20 de out. 2019).

DARDENNE, M. et al. Identification and functional activity of prolactin receptors in thymic epithelial cells. **Proc. Natl Acad. Sci.**, v. 88, p. 9700–9704, 1991. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1946390>> (Acesso em 10 de out. 2019).

DARDENNE, M. et al. Restoration of the thymus in aging mice by in vivo zinc supplementation. **Clin Immunol Immunopathol.**, v. 66, p. 127-35, 1993. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8453784>> (Acesso em 07 de ago. 2019).

DARDENNE, M. et al. Prolactin receptor expression in human hematopoietic tissues analyzed by flow cytometry. **Endocrinology**, v. 134, p. 2108–2114, 1994. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8156910>> (Acesso em 10 de ago. 2019).

DARDENNE, M. Role of thymic peptides as transmitters between the neuroendocrine and immune systems. **Ann Med.**, v. 31, p. 34 –39, 1999. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1057415>> (Acesso em 14 de out. 2019).

DA SILVA, S. V. et al. Increased leptin response and inhibition of apoptosis in thymocytes of young rats offspring from protein deprived dams during lactation. **PLoS ONE**, v. 8, p. e64220, 2013. Disponível em <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0064220>> (Acesso em 27 de ago. 2019).

DAVILA, D. R. et al. Role of growth hormone in regulating T-dependent immune events in aged, nude and transgenic rodents. **J Neurosci Res.**, v. 18, p. 108-16, 1987. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3500320>> (Acesso em 08 de ago. 2019).

DEL REY, A.; BESEDOVSKY, H. Immune-Neuro-Endocrine Reflexes, Circuits, and Networks: Physiologic and Evolutionary Implications. **Front Horm Res.**, v. 48, n. 1, p. 1-18, 2017. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28245448>> (Acesso em 18 de abr. 2019).

DEL REY, A.; BESEDOVSKY, H. O. Sympathetic nervous system-immune interactions in autoimmune lymphoproliferative diseases. **Neuroimmunomodulation**, v. 15, p. 29–36, 2008. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18667797>> (Acesso em 10 de abr. 2019).

DEL REY, A.; BESEDOVSKY, H. The immune– neuroendocrine network in health and disease. **The Wiley-Blackwell Handbook of Psychoneuroimmunology**, 2014. Disponível em <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118314814.ch5>> (Acesso em 09 de ago. 2019).

DE MELLO-COELHO, V. et al. Growth hormone and its receptor are expressed in human thymic cells. **Endocrinology**, v. 139, p. 3837–3842, 1998. Disponível em <<https://academic.oup.com/endo/article/139/9/3837/2987092>> (Acesso em 28 de jul. 2019).

DE MELLO COELHO, V. et al. Functional insulin-like growth factor-1/insulin-like growth factor-1 receptor- mediated circuit in human and murine thymic epithelial cells. **Neuroendocrinology**, v. 75, p. 139–150, 2002. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11867942>> (Acesso em 19 de ago. 2019).

DE MELLO-COELHO, V. et al. Preadipocyte-like cells in the aging thymus. **International Congress of Immunology**, v. 1, p. 279-284, 2004. > (Acesso em 13 de ago. 2019).

DE MELLO-COELHO, V. et al. Fat-storing multilocular cells expressing CCR5 increase in the thymus with advancing age: potential role for CCR5 ligands on the differentiation and migration of preadipocytes. **Int J Med Sci.**, v. 7, p. 1–14, 2010. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20046229>> (Acesso em 08 de jul. 2019).

DE MELLO-COELHO, V. et al. Age-associated alterations in the levels of cytotoxic lipid molecular species and oxidative stress in the murine thymus are reduced by growth hormone treatment. **Mech Ageing Dev.**, v. 167, n. 1, p. 46-55, 2017. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28865931>> (Acesso em 19 de mar. 2019).

DHILLO, W. S.; MURPHY, K. G.; BLOOM, S. R. The neuroendocrine physiology of kisspeptin in the human. **Rev. Endocr. Metab. Disord.**, v. 8, n. 1, p. 41-46, 2007. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17323132>> (Acesso em 10 de ago. 2019).

DIXIT, V. D. et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. **J Clin Invest.**, v. 114, p. 57-66, 2004. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC437970/>> (Acesso em 12 de abr. 2019).

DIXIT, V. D. et al. Ghrelin promotes thymopoiesis during aging. **J Clin Invest.**, v. 117, p. 2778-2790, 2007. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17823656>> (Acesso em 02 de jul. 2019).

DIXIT, V. D. et al. Reduction of T cell-derived ghrelin enhances proinflammatory cytokine expression: implications for age-associated negative energy balance. **Endocrinology**, v. 149, p. 843-850, 2008. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19324904>> (Acesso em 25 de jul. 2019).

DORSHKIND, K.; HORSEMAN, N. D. The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency. **Endocr Rev.**, v. 21, p. 292-312, 2000. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10857555>> (Acesso em 09 de ago. 2019).

DORSHKIND, K.; HORSEMAN, N. D. Anterior pituitary hormones, stress, and immune system homeostasis. **Bioessays**, v. 23, p. 288-294, 2001. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11223886>> (Acesso em 02 de jul. 2019).

DORSHKIND, K. et al. Effects of housing on the thymic deficiency in dwarf mice and its reversal by growth hormone administration. **Clin Immunol.**, v. 109, p. 197-202, 2003. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14597218>> (Acesso em 13 de out. 2019).

DUMONT-LAGACÉ, M.; ST-PIERRE, C.; PERREAU, C. Sex hormones have pervasive effects on thymic epithelial cells. **Sci Rep.**, v. 5, n. 1, p. 1-12, 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26250469>> (Acesso em 14 de abr. 2019).

EBERT, D. et al. Prediction of major depressive disorder onset in college students. **Depress Anxiety**, v. 36, n. 4, p. 294–304, 2019. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6519292/>> (Acesso em 10 de jul. 2019).

ENGLER, H. et al. Tissue-specific alterations in the glucocorticoid sensitivity of immune cells following repeated social defeat in mice. **J Neuroimmunol.**, v. 63, n. 1-2, p. 110–119, 2005. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15885313>> (Acesso em 29 de jul. 2019).

ERLANG, P. et al. Social defeat stimulates local glucocorticoid regeneration in lymphoid organs. **Endocr Connect.**, v. 7, n. 12, p. 1389-1396, 2018. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30400029>> (Acesso em 09 de abr. 2019).

FABRIS, N.; MOCCHIGIANI, E. Zinc, human diseases and aging. **Aging Clin Exp Res.**, v. 7, p. 77-93, 1995. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7548268>> (Acesso em 26 de ago. 2019).

FABRIS, N.; MOCCHIGIANI, E.; PROVINCIALI, M. Plasticity of neuroendocrine-thymus interactions during aging. **Exp Gerontol.**, v. 32, p. 415-29, 1997. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9315446>> (Acesso em 14 de jul. 2019).

FAIVRE, B. et al. Immune activation rapidly mirrored in a secondary sexual trait. **Science**, v. 300, 2003. Disponível em <<https://science.sciencemag.org/content/300/5616/103>> (Acesso em 07 de jul. 2019).

FANTUZZI, G.; FAGGIONI, R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. **J Leukoc Biol.**, v. 68, p. 437–446, 2000. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11037963>> (Acesso em 20 de jul. 2019).

FENG, J. C.; LOH, T. T.; SHENG, H. P. Lactation increases prolactin receptor expression in spleen and thymus of rats. **Life Sci.**, v. 63, p. 111–119, 1998. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9674945>> (Acesso em 16 de jun. 2019).

FERREIRA, Z. S. et al. Plasma corticosterone elevation inhibits the activation of nuclear factor kappa B (NFkB) in the Syrian hamster pineal gland. **Stress**, v. 15, n. 3, p. 339–347, 2012. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22043926>> (Acesso em 16 de jul. 2019).

FICEK, W. Physiological dependency between the hypothalamus and the thymus of Wistar rats. IV. Organotypic culture of the thymus in the presence of hypophyseal hormones, vasopressin, and oxytocin. **Gegenbaurs Morphol Jahrb**, v. 129, n. 4, p. 445–58, 1983. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6642186>> (Acesso em 29 de jun. 2019).

FINK, G.; PFAFF, D. W.; LEVINE, J. E. **Handbook of Neuroendocrinology**. Science direct, 2012. Disponível em <<https://sci-hub.tw/https://www.sciencedirect.com/book/9780123750976/handbook-of-neuroendocrinology/>> (Acesso em 18 de ago. 2019).

FLESHNER, M.; CRANE, C. R. Exosomes, DAMPs and miRNA: features of stress physiology and immune homeostasis. **Trends Immunol.**, v. 38, n. 10, p. 768–776, 2017. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28838855>> (Acesso em 23 de jun. 2019).

FORRESTER, J. V.; PEARLMAN, E. Immunology. The Eye (Fourth Edition), 2016. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/thymic-cortex>> (Acesso em 19 de jun. 2019).

FOSTER, M. et al. Regulation of B and T cell development by anterior pituitary hormones. **Cell. Mol. Life Sci.**, v. 54, p. 1076–1082, 1998. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817986>> (Acesso em 09 de jun. 2019).

FRANK, M. G. et al. Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS pro-inflammatory cytokine responses. **Brain Behav Immun.**, v. 21, n. 1, p. 47–59, 2007. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16647243>> (Acesso em 19 de ago. 2019).

FRANK, M. G. et al. Glucocorticoids mediate stress-induced priming of microglial pro-inflammatory responses. **Brain Behav Immun.**, v. 26, n. 2, p. 337–345, 2012. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22041296>> (Acesso em 09 de ago. 2019).

FRANK, M. G. et al. Stress sounds the alarmin: the role of the danger associated molecular pattern HMGB1 in stress-induced neuroinflammatory priming. **Brain Behav Immun.**, v. 48, p. 1–7, 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25816800>> (Acesso em 04 de jul. 2019).

FREEMAN, S. M. et al. Selective localization of oxytocin receptors and vasopressin 1a receptors in the human brainstem. **Soc. Neurosci.**, v. 12, p. 113–123, 2017. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26911439>> (Acesso em 10 de jul. 2019).

GAGNERAULT, M. C. et al. Expression of prolactin receptors in murine lymphoid cells in normal and autoimmune situations. **J. Immunol.**, v. 150, p. 5673–5681, 1993. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8515082>> (Acesso em 19 de abr. 2019).

GAMEIRO, J.; NAGIB, P.; VERINAUD, L. The thymus microenvironment in regulating thymocyte differentiation. **Cell Adh Migr.**, v. 4, p. 382–90, 2010. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2958614/>> (Acesso em 06 de jun. 2019).

GARCIA-BUENO, B. et al. Stress mediators regulate brain prostaglandin synthesis and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation after stress in rats. **Endocrinology**, v. 149, n. 4, p. 1969–1978, 2008.

GEENEN, V. et al. The thymic repertoire of neuroendocrine-related self antigens: biological role in T-cell selection and pharmacological implications.

Neuroimmunomodulation, v. 6, p. 115-25, 1999. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9876242>> (Acesso em 14 de jul. 2019).

GEENEN, V.; KECHA, O.; MARTENS, H. Thymic expression of neuroendocrine self-peptide precursors: role in T cell survival and self-tolerance. **J. Neuroendocrinol.**, v. 10, p. 811–822, 2000. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9831257>> (Acesso em 23 de ago. 2019).

GEENEN, V. Presentation of neuroendocrine self in the thymus: a necessity for integrated evolution of the immune and neuroendocrine systems. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, v. 1261, n. 1, p. 42-48, 2012. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22823392>> (Acesso em 27 de abr. 2019).

GEENEN, V. et al. Programming of neuroendocrine self in the thymus and its defect in the development of neuroendocrine autoimmunity. **Ann N Y Acad Sci.**, v. 7, n. 1, p. 187, 2013. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24137108>> (Acesso em 15 de abr. 2019).

GIMENEZ-BARCONS, M. et al. Graves' Disease TSHR-Stimulating Antibodies (TSAbs) Induce the Activation of Immature Thymocytes: A Clue to the Riddle of TSAbs Generation? **The Journal of Immunology**, v. 194, n. 9, p. 4199-4206, 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25801430>> (Acesso em 19 de ago. 2019).

GOFF, B. L. et al. Growth hormone treatment stimulates thymulin production in aged dogs. **Clin Exp Immunol.**, v. 68, p. 580-87, 1987. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3652525>> (Acesso em 15 de ago. 2019).

GOLDSTEIN, A. L. et al. Regulation of immune balance by thymosin: Potential role in the development of suppressor T-cells. **Adv Exp Med Biol.**, v. 66, p. 221–228, 1976. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/773116>> (Acesso em 28 de jul. 2019).

GOLDSTEIN, G.; AUDHYA, T. K. Thymopoietin to thymopentin: Experimental studies. **Surv Immunol Res.**, v. 4, p. 1 –10, 1985. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2994196>> (Acesso em 13 de jul. 2019).

GOYA, R. G.; BROWN, O. A.; BOLOGNANI, E. The thymus-pituitary axis and its changes during aging. **Neuroimmunomodulation**, v. 6, p. 137–142, 1999. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9876244>> (Acesso em 26 de ago. 2019).

GRAY, D. H. D. et al. Developmental kinetics, turnover, and stimulatory capacity of thymic epithelial cells. **Blood**, v. 108, n. 12, p. 3777–3785, 2006. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16896157>> (Acesso em 21 de mar. 2019).

GRIFFITH, A. V. et al. Spatial mapping of thymic stromal microenvironments reveals unique features influencing T lymphoid differentiation. **Immunity**, v. 31, p. 999–1009, 2009. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20064453>> (Acesso em 26 de jun. 2019).

GROSSMAN, C. J.; SHOLITON, L. J.; NATHAN, P. Rat thymic estrogen receptor -I. Preparation, location and physiochemical properties. **J Steroid Biochem.**, v. 11, n. 3, p. 1233-40, 1979. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/516117>> (Acesso em 17 de ago. 2019).

GRUVER, A. L.; HUDSON, L. L.; SEMPOWSKI, G. D. Immunosenescence of ageing. **J Pathol.**, v. 211, n. 2, p. 144–156, 2007. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17200946>> (Acesso em 30 de abr. 2019).

GRUVER, A. L.; SEMPOWSKI, G. D. Cytokines, leptin, and stress-induced thymic atrophy. **J Leukoc Biol.**, v. 84, n. 4, p. 915-923, 2008. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18495786>> (Acesso em 13 de abr. 2019).

GRUVER, A. L.; VENTEVOGEL, M. S.; SEMPOWSKI, G. D. Leptin receptor is expressed in thymus medulla and leptin protects against thymic remodeling during endotoxemia-induced thymus involution. **J Endocrinol.**, v. 203, n. 1, p. 75-85, 2009. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19587263>> (Acesso em 05 de abr. 2019).

GUERRERO, J.; REITER, R. Melatonin-immune system relationships. **Curr Top Med Chem.**, v. 2, p. 167-179, 2002. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11899099>> (Acesso em 11 de abr. 2019).

GUI, J. et al. The aged thymus shows normal recruitment of lymphohematopoietic progenitors but has defects in thymic epithelial cells. **Int Immunol.**, v. 19, p. 1201–1211, 2007. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17804689>> (Acesso em 09 de out. 2019).

GUI, J. et al. Thymus size and age-related thymic involution: early programming, sexual dimorphism, progenitors and stroma. **Aging Dis.**, v. 3, p. 280–90, 2002. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22724086>> (Acesso em 06 de out. 2019).

HADDAD, J. J.; SAADE, N. E.; SAFIEH-GARABEDIAN, B. Cytokines and neuro-immune-endocrine interactions: a role for the hypothalamic-pituitary-adrenal revolving axis. *Journal of Neuroimmunology*, v. 133, p. 1-19, 2002. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165572802003570>>. (Acesso em 21 de ago. 2019).

HADDAD, J. J.; SAADE, N. E. Thymulin: An emerging anti-inflammatory molecule. **Curr Med Chem.**, v. 4, p. 333–338, 2005. Disponível em <https://www.researchgate.net/publication/233609211_Thymulin_An_Emerging_Anti-Inflammatory_Molecule> (Acesso em 10 de out. 2019).

HALKIAS, J. et al. Tracking migration during human T cell development. **Cell Mol Life Sci.**, v. 71, p. 3101–17, 2014. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24682469>> (Acesso em 25 de ago. 2019).

HANKE, M. L. et al. Beta adrenergic blockade decreases the immunomodulatory effects of social disruption stress. **Brain Behav Immun.**, v. 26, n. 7, p. 1150–1159,

2012. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22841997>> (Acesso em 05 de jun. 2019).

HANSENNE, I. Thymic transcription of neurohypophysial and insulin-related genes: impact upon T-cell differentiation and self-tolerance. **J Neuroendocrinol.**, v. 17, n. 5, p. 321–7, 2005. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15869568>> (Acesso em 05 de jul. 2019).

HARTMAN, M. L. et al. Prospective safety surveillance of GH-deficient adults: comparison of GH-treated vs untreated patients. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 98, p. 980–988, 2013. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23345098>> (Acesso em 08 de jul. 2019).

HAYASHI, R. et al. Effects of glucocorticoids on gene transcription. **Eur J Pharmacol.**, v. 500, n. 1-3, p. 51–62, 2004. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15464020>> (Acesso em 27 de jun. 2019).

HEAD, G. M. et al. Rapid progesterone actions on thymulin-secreting epithelial cells cultured from rat thymus. **Neuroimmunomodulation**, v. 6, p. 31 –38, 1999. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9876232>> (Acesso em 21 de abr. 2019).

HERASIMTSCHUK, A. A. et al. Low-dose growth hormone for 40 weeks induces HIV-1-specific T cell responses in patients on effective combination anti-retroviral therapy. **Clin Exp Immunol.**, v. 173, p. 444–453, 2013. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23701177>> (Acesso em 16 de jun. 2019).

HORSEMAN, N. D. et al. Defective mammopoiesis, but normal hematopoiesis, in mice with a targeted disruption of the prolactin gene. **EMBO J.**, v. 16, p. 6926–6935, 1997. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9384572>> (Acesso em 17 de ago. 2019).

HOWARD, J. K. et al. Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy increases thymic cellularity in ob/ob mice. **J Clin Invest.**, v. 104, p. 1051–1059, 1999. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10525043>> (Acesso em 23 de ago. 2019).

HUANG, Y.-C. et al. Anxiety comorbidities in patients with major depressive disorder: the role of attachment. **Int J Psychiatry Clin Pract.**, v. 29, n. 1-7, 2019. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31464550>> (Acesso em 11 de jul. 2019).

IMANISHI, Y.; SEIKI, K.; HARUKI, Y. Cytoplasmic estrogen receptor in castrated rat thymus. **Endocrinol Japon.**, v. 27, n. 3, p. 395-9, 1980. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7439121>> (Acesso em 10 de out. 2019).

INOUE, K.; KOIZUMI, S.; TSUDA, M. The role of nucleotides in the neuron-glia communication responsible for the brain functions. **J Neurochem.**, v. 102, n. 5, p. 1447–1458, 2007. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17697046>> (Acesso em 02 de ago. 2019).

IOVINO, M. et al. The role of neurohypophyseal hormones vasopressin and oxytocin in neuropsychiatric disorders. **Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets**, 2018. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29468985>> (Acesso em 09 de jul. 2019).

IWATA, M.; OTA, K. T.; DUMAN, R. S. The inflammasome: pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. **Brain Behav Immun.**, v. 31, p. 105–114, 2013. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23261775>> (Acesso em 04 de ago. 2019).

IWATA, M. et al. Psychological stress activates the inflammasome via release of adenosinetriphosphate and stimulation of the purinergic type 2X7 receptor. **Biol Psychiatry**, v. 80, n. 1, p. 12–22, 2016. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26831917>> (Acesso em 17 de jun. 2019).

JESSOP, D. S. et al. Changes in ACTH and β -endorphin immunoreactivity in immune tissues during a chronic inflammatory stress are not correlated with changes in corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin. **J. Neuroimmunol.**, v. 60, p. 29–35, 1995. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7642745>> (Acesso em 17 de jul. 2019).

JIMENEZ-JORGE, S. et al. Melatonin synthesis and melatonin-membrane receptor (MT1) expression during rat thymus development: role of the pineal gland. **J Pineal Res.**, v. 39, p. 77–83, 2005. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15978061>> (Acesso em 28 de abr. 2019).

JOHNSON, J. et al. Neuroendocrine Regulation of Brain Cytokines After Psychological Stress. **Journal of the Endocrine Society**, v. 3, n. 7, p. 1302–1320, 2019. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31259292>> (Acesso em 21 de ago. 2019).

JURBERG, A. D. et al. Neuroendocrine Control of Macrophage Development and Function. **Front Immunol.**, v. 9, n. 1, p. 1440-1454, 2018. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6026652/>> (Acesso em 17 de abr. 2019).

KATSUIKU, H.; MASANORI, U.; YUKO, K. Trade off situation between thymus and growth hormone: age-related decline of growth hormone is a cause of thymic involution but favorable for elongation of lifespan. **Biogerontology**, 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26169108>> (Acesso em 23 de jun. 2019).

KAUFMANN, F. N. et al. Envolvimento do inflamassoma NLRP3 e do imunoreceptor CD300f no Transtorno Depressivo Maior. Tese de doutorado – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2017a. (Acesso em 19 de ago. 2019).

KAUFMANN, F. N. et al. NLRP3 inflammasome-driven pathways in depression: Clinical and preclinical findings. **Brain Behav Immun.**, v. 64, p. 367–383, 2017b. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28263786>> (Acesso em 18 de jun. 2019).

KENDALL, M. D. Have we underestimated the importance of the thymus in man? **Experientia**, v. 40, p. 1181–1185, 1984. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6389172>> (Acesso em 07 de abr. 2019).

KHAVINSON, V. K.; ANISIMOV, V. N. Peptide Regulators and Aging. v. 34, n. 1, p. 79-92, 2003. (Acesso em 01 de out. 2019).

KIM, Y.-K. et al. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26111720>> (Acesso em 20 de ago. 2019).

KIESS, W.; BELOHRADSKY, B. H. Endocrine regulation of the immune system. **Klin Wochenschr**, v. 64, p. 1–7, 1986. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3512901>> (Acesso em 19 de jun. 2019).

KINO, T.; SU, Y. A.; CHROUSOS, G. P. Human glucocorticoid receptor isoform β : recent understanding of its potential implications in physiology and pathophysiology. **Cell. Mol. Life Sci.**, v. 66, p. 3435–3448, 2009. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19633971>> (Acesso em 06 de ago. 2019).

LAAN, M. et al. Pregnancy-induced thymic involution is associated with suppression of chemokines essential for T-lymphoid progenitor homing. **Eur. J. Immunol.**, v. 46, n. 8, p. 2008-2017, 2016. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27214527>> (Acesso em 28 de abr. 2019).

LAM, Q. L. K. et al. Role of leptin in immunity. **Cell Mol Immunol.**, v. 4, p. 1–13, 2007. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17349207>> (Acesso em 10 de out. 2019).

LANGFORD, T. Painful truths: the physical impacts of emotional stress, 2019. Disponível em <<https://www.sportsinjurybulletin.com/painful-truths-the-physical-impacts-of-emotional-stress/>> (Acesso em 04 de ago. 2019).

LANGHI, L. G. P. et al. Lipid-Laden Multilocular Cells in the Aging Thymus Are Phenotypically Heterogeneous. **PLoS ONE**, v. 10, p. e0141516, 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26509710>> (Acesso em 29 de jul. 2019).

LECHNER, O. et al. Glucocorticoid production in the murine thymus. **Eur. J. Immunol.**, v. 30, p. 337–346, 2000. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10671188>> (Acesso em 03 de out. 2019).

LEE, W.; LEE, G. R. Transcriptional regulation and development of regulatory T cells. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 50, p. e456, 2018. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29520112>> (Acesso em 17 de jul. 2019).

LEONARD, B. E. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology?. **Acta Neuropsychiatrica**, v. 30, n. 1, p. 1-16, 2017. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28112061>> (Acesso em 12 de ago. 2019).

LEPLETIER, A. et al. Trypanosoma cruzi disrupts thymic homeostasis by altering intrathymic and systemic stress-related endocrine circuitries. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 7, p. e2470, 2013. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24324845>> (Acesso em 21 de ago. 2019).

LEPOSAVIĆ, G.; PERISIĆ, M. Age-associated remodeling of thymopoiesis: role for gonadal hormones and catecholamines. **Neuroimmunomodulation**, v. 15, p. 290–322, 2008. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047807>> (Acesso em 12 de out. 2019).

LEPOSAVIC, G.; PERISIC, M.; PILIPOVIC, I. Role of gonadal hormones in programming of developmental changes in thymopoietic efficiency and sexual diergism in thymopoiesis. **Immunol Res.**, v. 52, p. 7 –19, 2012. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22407539>> (Acesso em 18 de ago. 2019).

LEPOSAVIC, G. M.; PILIPOVIC, I. M. Intrinsic and Extrinsic Thymic Adrenergic Networks: Sex Steroid-Dependent Plasticity. **Front Endocrinol.**, v. 9, n. 1, p. 13-21, 2018. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5797573/>> (Acesso em 20 de abr. 2019).

LI, T. et al. Approaches Mediating Oxytocin Regulation of the immune System. **Front Immunol.**, v. 7, n. 1, p. 693-702, 2017. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5223438/>> (Acesso em 13 de abr. 2019).

LINS, M. P. et al. Growth hormone in the presence of laminin modulates interaction of human thymic epithelial cells and thymocytes in vitro. **Biol Res.**, v. 49, n. 1, p. 37-46, 2016. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5010746/>> (Acesso em 29 de abr. 2019).

LIU, J. J. et al. Corticosterone pre exposure increases NF-kB translocation and sensitizes IL-1b responses in BV2 microglia-like cells. **Front Immunol.**, v. 9, n. 3, 2018. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29403490>> (Acesso em 28 de jun. 2019).

LOPEZ, R. B.; DENNY, B. T.; FAGUNDES, C. P. Neural mechanisms of emotion regulation and their role in endocrine and immune functioning: A review with implications for treatment of affective disorders. **Neurosci Biobehav Rev.**, v. 95, n. 1, p. 508-514, 2018. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30385251>> (Acesso em 21 de abr. 2019).

LU, Y.-R. et al. The changes in, and relationship between, plasma nitric oxide and corticotropin-releasing hormone in patients with major depressive disorder. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, v. 45, p. 10–15, 2018. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28755509>> (Acesso em 05 de jul. 2019).

LYNCH, H. E. et al. Thymic involution and immune reconstitution. **Trends Immunol.**, v. 30, p. 366–373, 2009. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19540807>> (Acesso em 19 de abr. 2019).

MACNEIL, B. J. et al. Activation and selectivity of splenic sympathetic nerve electrical activity response to bacterial endotoxin. **AM J PHYSIOL.**, v. 270, n. 1-2, p. R264–R270, 1996. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8769810>> (Acesso em 22 de ago. 2019).

MAJUMDAR, S.; NANDI, D. Thymic Atrophy: Experimental Studies and Therapeutic Interventions. **Scand J Immunol.**, v. 87, n. 1, p. 4-14, 2018. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28960415>> (Acesso em 26 de mar. 2019).

MAKINO, S.; SMITH, M. A.; GOLD, P. W. Regulatory role of glucocorticoids and glucocorticoid receptor mRNA levels on tyrosine hydroxylase gene expression in the locus coeruleus during repeated immobilization stress. **Brain Res.**, v. 943, n. 2, p. 216–223, 2002. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12101044>> (Acesso em 13 de ago. 2019).

MARCHETTI, B. et al. Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist restoration of age- associated decline of thymus weight, thymic LHRH receptors, and thymocyte proliferative capacity. **Endocrinology**, v. 125, p. 1037–1045, 1989. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2546733>> (Acesso em 13 de jul. 2019).

MARCHETTI, B. et al. Aging of the reproductive-neuroimmune axis. **Ann NY Acad Sci USA**, v. 621, p. 159-73, 1991. Disponível em <https://www.researchgate.net/publication/229586423_Aging_of_the_Reproductive-Neuroimmune_Axis> (Acesso em 15 de jul. 2019).

MARKOVIC, L. Interaction involving the thymus and the hypothalamus-pituitary axis, immunomodulation by hormones. **Srp Arh Celok Lek.**, v. 132, p. 187–193 2004. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15493593>> (Acesso em 29 de jun. 2019).

MARTENS, H. et al. Cytokine production by human thymic epithelial cells: control by the immune recognition of the neurohypophysial selfantigen. **Regul. Pept.**, v. 67, p. 39–45, 1996. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8952004>> (Acesso em 11 de ago. 2019).

MATRE, V. et al. The human neuroendocrine thyrotropin-releasing hormone receptor promoter is activated by the haematopoietic transcription factor c-Myb. **Biochem. J.**, v. 372, p. 851–859, 2003. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12628004>> (Acesso em 03 de jun. 2019).

MAZZOCOLI, G. et al. Neuroendocrine–immune interactions in healthy. **Geriatr Gerontol Int.**, v. 11, n. 1, p. 98-106, 2010. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20618451>> (Acesso em 17 de mar. 2019).

MCEWEN, B. S. et al. Mechanisms of stress in the brain. **Nat. Neurosci.**, v. 18, p. 1353–1363, 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4933289/>> (Acesso em 07 de ago. 2019).

MCEWEN, B. S.; NASCA, C.; GRAY, J. D. Stress effects on neuronal structure: hippocampus, amygdala, and pre frontal cortex. **Neuropsychopharmacology**, v. 41, p. 3–23, 2016. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26076834>> (Acesso em 03 de out. 2019).

MCEWEN, B. S. Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress. **Chronic Stress**, 2017. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28856337>> (Acesso em 25 de ago. 2019).

MEDURI, G. U.; YATES, C. R. Systemic inflammation-associated glucocorticoid resistance and outcome of ARDS. **Ann N Y Acad Sci.**, v. 1024, p. 24–53, 2004. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15265772>> (Acesso em 17 de ago. 2019).

MENEZES, I. C. et al. Genetic biomarkers for differential diagnosis of major depressive disorder and bipolar disorder: a systematic and critical review. **Behav. Brain Res.**, 2018. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29331712>> (Acesso em 15 de jul. 2019).

MICHOPOULOS, V. et al. Inflammation in Fear- and Anxiety-Based Disorders: PTSD, GAD, and Beyond. **Neuropsychopharmacology reviews**, v. 42, p. 254–270, 2017. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27510423>> (Acesso em 29 de ago. 2019).

MILLER, A. H.; MALETIC, V.; RAISON, C. L. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. **Biol Psychiatry**, v. 65, n. 9, p. 732–741, 2009. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19150053>> (Acesso em 03 de ago. 2019).

MITTELSTADT, P. R.; MONTEIRO, J. P.; ASHWELL, J. D. Thymocyte responsiveness to endogenous glucocorticoids is required for immunological fitness. **J. Clin. Invest.**, v. 122, p. 2384–2394, 2012. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22653054>> (Acesso em 10 de out. 2019).

MOCCHEGIANI, E. E.; MALAVOLTA, M. NK and NKT cell functions in immunosenescence. **Cell**, v. 3, p. 177–184, 2004. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15268751>> (Acesso em 06 de out. 2019).

MOCCHEGIANI, E. et al. Plasticity of neuroendocrine-thymus interactions during ontogeny and ageing: role of zinc and arginine. **Ageing Res Rev.**, v. 5, n. 3, p. 281–309, 2006. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904953>> (Acesso em 19 de abr. 2019).

MOCCHEGIANI, E. et al. Is there a Possible Single Mediator in Modulating Neuroendocrine–thymus Interaction in Ageing?. **Curr Aging Sci.**, v. 6, n. 1, p. 99–107, 2013. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23895527>> (Acesso em 14 de abr. 2019).

MOLINERO, P. et al. Melatonin is responsible for the nocturnal increase observed in serum and thymus of thymosin a1 and thymulin concentrations: observations in rats

and humans. **J Neuroimmunol.**, v. 103, p. 180–188, 2000. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10696913>> (Acesso em 04 de jun. 2019).

MONTAGNE, J. J. et al. Cloning of thyrotropin-releasing hormone precursor and receptor in rat thymus, adrenal gland, and testis. **Endocrinology**, v. 140, p. 1054–1059, 1999. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10067825>> (Acesso em 09 de jul. 2019).

NAGAKUBO, D.; KRAUTH, B.; BOEHM, T. Genetic and non-genetic determinants of thymic epithelial cell number and function. **Sci Rep.**, v. 7, 2017. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28871142>> (Acesso em 07 de out. 2019).

NAICKER, M.; NAIDOO, S. Expression of thyroid-stimulating hormone receptors and thyroglobulin in limbic regions in the adult human brain. **Metab Brain Dis.**, v. 33, n.2, p. 481-489, 2017. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28776278>> (Acesso em 12 de mar. 2019).

NANCY, P.; BERRIH-AKNIN, S. Differential Estrogen Receptor Expression in Autoimmune Myasthenia Gravis. **Endocrinology**, v. 146, n. 5, p. 2345-2353, 2005. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15661863>> (Acesso em 27 de abr. 2019).

NARANJO, M. C. et al. Melatonin biosynthesis in the thymus of humans and rats. **Cell Mol Life Sci.**, v. 64, p. 781–790, 2007. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17334663>> (Acesso em 01 de out. 2019).

NEGRÃO, A. B.; LICINIO, J. Leptina: o Diálogo entre Adipócitos e Neurônios. **Arq. Bras endocrinol metab.**, v. 44, n. 3, 2000. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302000000300004> (Acesso em 12 de jun. 2019).

NIRAULA, A. et al. Corticosterone production during repeated social defeat causes monocyte mobilization from the bone marrow, glucocorticoid resistance, and neurovascular adhesion molecule expression. **J Neurosci.**, v. 38, n. 9, p. 2328–2340, 2018. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29382712>> (Acesso em 16 de ago. 2019).

NORDQVIST, J. et al. Effects of a tissue-selective estrogen complex on B lymphopoiesis and B cell function. **Immunobiology**, v. 222, n. 8-9, p. 918-923, 2017. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28551078>> (Acesso em 13 de abr. 2019).

NUOTIO-ANTAR, A. M.; HASTY, A. H.; KOVACS, W. J. Quantitation and cellular localization of 11beta-HSD1 expression in murine thymus. **J Steroid Biochem Mol Biol.**, v. 99, p. 93–99, 2006. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16621520>> (Acesso em 18 de ago. 2019).

OAKLEY, R. H. et al. Expression and subcellular distribution of the β -isoform of the human glucocorticoid receptor. **Endocrinology**, v. 138, p. 5028–5038, 1997.

Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9348235>> (Acesso em 12 de ago. 2019).

O'CONNOR, J. C. et al. Regulation of IGF-I function by proinflammatory cytokines: at the interface of immunology and endocrinology. **Cell Immunol.**, v. 252, p. 91-110, 2008. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18325486>> (Acesso em 25 de jun. 2019).

OMAR, S. H.; SABA, N. Melatonin, receptors, mechanism and uses. **Syst Rev Pharmacy**, v. 1, p. 158–167, 2010. Disponível em <https://www.researchgate.net/publication/256069831_Melatonin_Receptors_Mechanism_and_Uses> (Acesso em 22 de jul. 2019).

ORTMAN, C. L. et al. Molecular characterization of the mouse involuted thymus: aberrations in expression of transcription regulators in thymocyte and epithelial compartments. **Int Immunol.**, v. 14, p. 813–822, 2002. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12096041>> (Acesso em 17 de ago. 2019).

PÁLLINGER, É. et al. Changes in the hormone (ACTH, insulin, epinephrine) content of immune cells in children having acute lymphocytic leukemia (ALL). **Acta Microbiol Immunol Hung**, v. 60, n. 4, p. 423–431, 2014. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24292086>> (Acesso em 24 de jul. 2019).

PÁLLINGER, É.; KISS, G. A.; CSABA, G. Hormone (ACTH, T3) content of immunophenotyped lymphocyte subpopulations. **Acta Microbiol Immunol Hung.**, v. 63, n. 4, p. 373-385, 2016. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28166641>> (Acesso em 14 de abr. 2019).

PALTSEV, M. A. et al. Morphofunctional and signaling molecules overlap of the pineal gland and thymus: role and significance in aging. **Oncotarget**, v. 7, n. 11, p. 11972-11983, 2016. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4914262/>> (Acesso em 10 de abr 2019).

PANG, S. F. et al. The level of N-acetylserotonin and melatonin in the brain of male rats: diurnal variations and effects of pinealectomy. **J exp Zool.**, v. 219, p. 271–276, 1982. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7199559>> (Acesso em 06 de jun. 2019).

PARHAR, I. S.; OGAWA, S.; UBUKA, T. Reproductive Neuroendocrine Pathways of Social Behavior. **Front Endocrinol.**, v. 7, n. 28, 2016. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4814763/>> (Acesso em 07 de set. 2019).

PAWLUSKI, J. L.; LONSTEIN, J. S.; FLEMING, A. S. The Neurobiology of Postpartum Anxiety and Depression. **Trends in Neurosciences**, v. 40, n. 2, 2017. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28129895>> (Acesso em 05 de set. 2019).

PEARCE, P.; KHALID, B. A.; FUNDER, J. W. Androgens and the thymus. **Endocrinology**, v. 109, p. 1073-7, 1981. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7285862>> (Acesso em 14 de ago. 2019).

PERTSOV, S. S. Effect of melatonin on the thymus, adrenal glands, and spleen in rats during acute stress. **Bull Exp Biol Med.**, v. 141, p. 292–295, 2006. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17073142>> (Acesso em 16 de jul. 2019).

PETERS, S. et al. Dose dependent effects of chronic central infusion of oxytocin on anxiety, oxytocin receptor binding and stress-related parameters in mice. **Psychoneuroendocrinology**, v. 42, p. 225-36, 2014. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24636519>> (Acesso em 18 de jul. 2019).

PEZZANO, M. et al. Questionable Thymic Nurse Cell. **Microbiology and molecular biology reviews**, p. 390–403, 2001. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC99033/>> (Acesso em 21 de jun. 2019).

PIERPAOLI, W.; BULIAN, D. The pineal aging and death program: life prolongation in pre-aging pinealectomized mice. **Ann N Y Acad Sci.**, v. 1057, p. 133-144, 2005. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399891>> (Acesso em 09 de ago. 2019).

PIERPAOLI, W. Aging-reversing properties of thyrotropin-releasing hormone. **Curr Aging Sci.**, v. 6, p. 92-98, 2013. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23895526>> (Acesso em 10 de out. 2019).

PILIPOVIĆ, I. et al. Gonadal hormone dependent developmental plasticity of catecholamine:β2-adrenoceptor signaling complex in male rat thymus: putative implications for thymopoiesis. **J Neuroimmunol.**, v. 265, p. 20–35, 2013. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24157129>> (Acesso em 28 de jul. 2019).

POLYAKOVA, V. O. et al. Functional Unity of the Thymus and Pineal Gland and Study of the Mechanisms of Aging. **Experimental Biology and Medicine**, v. 151, n. 5, 2011. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22462063>> (Acesso em 09 de ago. 2019).

POND, C. M. Adipose tissue, the anatomists' Cinderella, goes to the ball at last, and meets some influential partners. **Postgrad Med J.**, v. 76, p. 671–673, 2000. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11060139>> (Acesso em 14 de ago. 2019).

PORA, E. A.; TOMA, V. L. Involution normale et accidentelle du thymus. **Ann d'Endocr.**, v. 30, p. 519-31, 1969. (Acesso em 27 de jul. 2019).

PORRITT, H. E.; GORDON, K.; PETRIE, H. T. Kinetics of steady-state differentiation and mapping of intrathymic-signaling environments by stem cell transplantation in nonirradiated mice. **J Exp Med.**, v. 198, p. 957–62, 2003. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12975459>> (Acesso em 20 de jul. 2019).

POWELL, N. D. et al. Social stress sup-regulates inflammatory gene expression in the leukocyte transcriptome via b-adrenergic induction of myelopoiesis. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 110, n. 41, p. 16574–16579, 2013. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28129895>> (Acesso em 09 de set. 2019).

QUINTANAR-STEPHANO, A.; KOVACS, K.; BERCZI, I. Effects of neurointermediate pituitary lobectomy on humoral and cell-mediated immune responses in the rat. **Neuroimmunomodulation**, v. 11, n. 4, p. 233–40, 2004. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15249729>> (Acesso em 15 de jul. 2019).

RAISON, C. L.; CAPURON, L.; MILLER, A. H. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. **Trends in immunology**, v. 27, n. 1, p. 24-31, 2006. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24062448>> (Acesso em 14 de ago. 2019).

RAMIREZ, K.; FORNAGUERA-TRÍAS, J.; SHERIDAN, J. F. Stress-Induced Microglia Activation and Monocyte Trafficking to the Brain Underlie the Development of Anxiety and Depression. **Curr Topics Behav Neurosci.**, 2016. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16316783>> (Acesso em 08 de jul. 2019).

RANELLETTI, F. O. et al. Glucocorticoid receptors and corticosenstivity of human thymocytes at discrete stages of intrathymic differentiation. **J. Immunol.**, v. 138, p. 440–445, 1987. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3098842>> (Acesso em 27 de ago. 2019).

READER, B. F. et al. Peripheral and central effects of repeated social defeat stress: monocyte trafficking, microglial activation, and anxiety. **Neuroscience**, v. 289, n. 1, p. 429–442, 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25596319>> (Acesso em 23 de ago. 2019).

REGGIANI, P. C. et al. The thymusneuroendocrine axis: Physiology, molecular biology, and therapeutic potential of the thymic peptide thymulin. **Ann N Y Acad Sci.**, v. 1153, p. 98 –106, 2009a. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19236333>> (Acesso em 15 de jul. 2019).

REGGIANI, P. et al. Morphological restoration of gonadotrope population by thymulin gene therapy in nude mice. **Histol Histopathol.**, v. 24, p. 729–735, 2009b. (Acesso em 09 de ago. 2019).

RIBEIRO-CARVALHO, M. M. et al. Triiodothyronine modulates thymocyte migration. *Scand. J. Immunol.*, v. 66, p. 17–25, 2007. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19337971>> (Acesso em 04 de out. 2019).

RINCÓN-CORTÉSA, M. et al. Stress: Influence of sex, reproductive status and gender. **Neurobiology of Stress**, v. 10, 2019. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30949564>> (Acesso em 19 de mai. 2019).

ROMANI, L. et al. Jack of all trades: Thymosinalpha 1 and its pleiotropy. **Ann N Y Acad Sci.**, v. 1269, p. 1 –6, 2012. Disponível em

<https://www.researchgate.net/publication/232224074_Jack_of_all_trades_Thymosin_a1_and_its_pleiotropy> (Acesso em 16 de jun. 2019).

RUSSO, S. J.; NESTLER, E. The brain reward circuitry in mood disorders. **Nat Rev Neurosc.**, v. 14, n. 9, p. 609–625, 2013. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23942470>> (Acesso em 11 de ago. 2019).

RYAN, W. et al. Leptin Selectively Augments Thymopoiesis in Leptin Deficiency and Lipopolysaccharide-Induced Thymic Atrophy. **J Immunol.**, v. 177, n. 1, p. 169–176, 2006. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1993881/>> (Acesso em 12 de jul. 2019).

SANCHEZ-HIDALGO, M. et al. Age-related changes in melatonin synthesis in rat extrapineal tissues. **Experimental Gerontology**, v. 44, p. 328–334, 2009. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19233254>> (Acesso em 09 de ago. 2019).

SAVINO, W.; SANTA-ROSA, G. L. Histophysiology of thymic epithelial reticular cells. **Arch Histol Jpn.**, v. 45, p. 139–144, 1982. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6751281>> (Acesso em 24 de jun. 2019).

SAVINO, W. et al. Neuroendocrine control of the thymus. **Ann N Y Acad Sci.**, v. 840, p. 470–479, 1998. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10950159>> (Acesso em 17 de jun. 2019).

SAVINO, W.; ARZT, E.; DARDENNE, M. Immunoneuroendocrine connectivity: the paradigm of the thymus-hypothalamus/pituitary axis. **Neuroimmunomodulation**, v. 6, p. 126–36, 1999. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9876243>> (Acesso em 03 de out. 2019).

SAVINO, W.; DARDENNE, M. Neuroendocrine control of thymus physiology. **Endocr. Rev.**, v. 21, n. 4, p. 412–443, 2000. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10950159>> (Acesso em 24 de abr. 2019).

SAVINO, W. et al. The thymus gland: a target organ for growth hormone. **Scand J Immunol.**, v. 55, p. 442–52, 2002. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11975755>> (Acesso em 21 de ago. 2019).

SAVINO, W. et al. Molecular mechanisms governing thymocyte migration: combined role of chemokines and extracellular matrix. **J Leukoc Biol.**, v. 75, p. 951–61, 2004. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020651>> (Acesso em 28 de jun. 2019).

SAVINO, W. Neuroendocrine control of T cell development in mammals: role of growth hormone in modulating thymocyte migration. **Exp Physiol.**, v. 92, n. 5, p. 813–817, 2007. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17720747>> (Acesso em 19 de mar. 2019).

SAVINO, W. Intrathymic T cell migration is a multivectorial process under a complex neuroendocrine control. **Neuroimmunomodulation**, v. 17, p. 142–145, 2010.

Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20134187>> (Acesso em 05 de aout. 2019).

SAVINO, W.; DARDENNE, M. Pleiotropic modulation of thymic functions by growth hormone: from physiology to therapy. **Curr Opin Pharmacol.**, v. 10, p. 434–42, 2010. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20434952>> (Acesso em 19 de jun. 2019).

SAVINO, W. et al. Hormonal control of T-cell development in health and disease. **Nature reviews**, v. 12, n. 2, p. 77-89, 2016. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26437623>> (Acesso em 02 de abr. 2019).

SEIKI, K.; SAKABE, K.: Sex hormones and the thymus in relation to thymocyte proliferation and maturation. **Arch Histol Cytol.**, v. 60, p. 29 –38, 1997. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9161687>> (Acesso em 02 de out. 2019).

SHIRSHEV, S. V. et al. The influence of chorionic gonadotropin and estriol on NK cell phenotype and functional activity. **Human Physiol.**, v. 42, n. 5, p. 554-558, 2016. Disponível em <<https://link.springer.com/article/10.1134/S0362119716050145>> (Acesso em 15 de ago. 2019).

SHIRSHEV, S. V. et al. Hormonal Regulation of Dendritic Cell Differentiation in the Thymus. **Bull Exp Biol Med.**, v. 165, n. 2, p. 230-234, 2018. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29922998>> (Acesso em 27 de mar. 2019).

SILVERMAN, M. N.; STERNBERG, E. M. Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, v. 1261, n. 1, p. 55-63, 2012. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22823394>> (Acesso em 19 de abr. 2019).

SIROHI, B. et al. Use of physiological doses of human growth hormone in haematological patients receiving intensive chemotherapy promotes haematopoietic recovery: a double-blind randomized, placebo-controlled study. **Bone Marrow Transplant**, v. 39, p. 115-120, 2007. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17143302>> (Acesso em 09 de ago. 2019).

SMANIOTTO, S. et al. Growth hormone modulates thymocyte development in vivo through a combined action of laminin and CXCL12. **Endocrinology**, v; 146, p. 3005–17, 2005. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15802502>> (Acesso em 06 de out. 2019).

SMANIOTTO, S. et al. Combined role of extracellular matrix and chemokines on peripheral lymphocyte migration in growth hormone transgenic mice. **Brain Behav. Immun.**, v. 24, p. 451–461, 2010. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19948213>> (Acesso em 12 de jul. 2019).

STANDAERT, F. E. et al. Porcine lymphocytes secrete a bioactive and immunoactive LH-like factor in response to LHRH and concanavalin A. **Am J Reprod Immunol.**, v. 25, p. 175–180, 1991. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1786087>> (Acesso em 21 de jul. 2019).

STAPELBERG, N. J. C. et al. From feedback loop transitions to biomarkers in the psycho-immune-neuroendocrine network: Detecting the critical transition from health to major depression. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 90, p. 1-15, 2018. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29524456>> (Acesso em 19 de ago. 2019).

STEPHANOU, A.; KNIGHT, R. A.; LIGHTMAN, S. L. Production of a growth hormone-releasing hormone-like peptide and its mRNA by human lymphocytes. **Neuroendocrinology**, v. 53, p. 628–633, 1991. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1876239>> (Acesso em 29 de abr. 2019).

SU, S. et al. Effects of GnRH immunization on the reproductive axis and thymulin. **J Endocrinol.**, v. 226, p. 93–102, 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26016747>> (Acesso em 20 de jun. 2019).

SUSKO, I. et al. Gender-related Histological Changes in the Thymus Gland After Pinealectomy and Short-term Melatonin Treatment in Rats. **MED ARCH.**, v. 71, n. 6, p. 385-395, 2017. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29416196>> (Acesso em 13 de jul. 2019).

SUTHERLAND, J. S. et al. Activation of Thymic Regeneration in Mice and Humans following Androgen Blockade. **J Immunol.**, v. 175, n. 4, p. 2741-2753, 2005. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16081852>> (Acesso em 16 de abr. 2019).

SWAT, W. et al. The essential role of PI3K δ and PI3K γ in thymocyte survival. **Blood**, v. 107, p. 2415–22, 2006. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1895732/>>. (Acesso em 07 de jun. 2019).

TALABÉR, G.; JONDAL, M.; OKRET, S. Extra-adrenal glucocorticoid synthesis: Immune regulation and aspects on local organ homeostasis. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 380, n. 1-2, p. 89-98, 2013. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23707789>> (Acesso em 07 de abr. 2019).

TALABER, G.; JONDAL, M.; OKRET, S. Local glucocorticoid production in the thymus. **Steroids**, v. 103, p. 58–63, 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26102271>> (Acesso em 10 de abr. 2019).

TALABER, G.; TUCKERMANN, J. P.; OKRET, S. ACTH controls thymocyte homeostasis independent of glucocorticoids. **FASEB Journal**, v. 29, n. 6, p. 2526-2534, 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25733567>> (Acesso em 29 de abr. 2019).

TAMARKIN, L. et al. Studies on the daily pattern of pineal melatonin in the Syrian hamster. **Endocrinology**, v. 107, p. 1525–1529, 1980. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7428680>> (Acesso em 16 de ago. 2019).

TAUB, D. D.; LONGO, D. Insights into thymic aging and regeneration. *Immunol Rev.*, v. 205, p. 72-93, 2005. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15882346>> (Acesso em 17 de jul. 2019).

TAUB, D. D.; MURPHY, W. J.; LONGO, D. L. Rejuvenation of the aging thymus: growth hormone-mediated and ghrelin-mediated signaling pathways. *Curr Opin Pharmacol.*, v. 10, n. 4, p. 408-424, 2010. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20595009>> (Acesso em 15 de abr. 2019).

TAVES, M. D.; GOMEZ-SANCHEZ, C. E.; SOMA, K. K. Extra-adrenal glucocorticoids and mineralocorticoids: evidence for local synthesis, regulation, and function. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, v. 301, p. E11-E24, 2011. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21540450>> (Acesso em 10 de out. 2019).

TAVES, M. D.; HAMDEN, J. E.; SOMA, K. K. Local glucocorticoid production in lymphoid organs of mice and birds: Functions in lymphocyte development. *Horm Behav.*, v. 88, n. 1, p. 4-14, 2017. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27818220>> (Acesso em 23 de mar. 2019).

THANKY, N. R.; SON, J. H.; HERBISON, A. E. Sex differences in the regulation of tyrosine hydroxylase gene transcription by estrogen in the locus coeruleus of TH9-LacZ transgenic mice. *Brain Res Mol Brain Res.*, v. 104, p. 220–6, 2002. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12225877>> (Acesso em 03 de ago. 2019).

THYAGARAJAN, S. et al. Age-associated alterations in sympathetic noradrenergic innervation of primary and secondary lymphoid organs in female Fischer 344 rats. *J Neuroimmunol.*, v. 233, p. 54–64, 2011. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21186063>> (Acesso em 23 de jul. 2019).

THYAGARAJAN, S.; PRIVANKA, H. P. Bidirectional communication between the neuroendocrine system and the immune system: Relevance to health and diseases. *Ann Neurosci.*, v. 19, p. 40–46, 2012. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4117073/>> (Acesso em 13 de ago. 2019).

THYAGARAJAN, S. et al. et al. Estrogen-induced neuroimmunomodulation as facilitator of and barrier to reproductive aging in brain and lymphoid organs. *J Chem Neuroanat.*, v.95, n. 1, p. 6-12, 2018. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29477446>> (Acesso em 27 de mar. 2019).

TROTTER, R. N. et al. Transneuronal mapping of the CNS network controlling sympathetic outflow to the rat thymus. *Auton Neurosci.*, v. 131, n. 1–2, p. 9–20, 2007. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16843070>> (Acesso em 25 de ago. 2019).

UTSUYAMA, M.; HIROKAWA, K. Hypertrophy of the thymus and restoration of immune functions in mice and rats by gonadectomy. *Mech. Ageing Dev.*, v. 47, p.

175–185, 1989. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2785623>> (Acesso em 17 de ago. 2019).

VACCHIO, M. S.; ASHWELL, J. D. Thymus-derived glucocorticoids regulate antigen-specific positive selection. **J Exp Med.**, v. 185, p. 2033–2038, 1997. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166432>> (Acesso em 06 de out. 2019).

VACCHIO, M. S.; LEE, J. Y.; ASHWELL, J. D. Thymus-derived glucocorticoids set the thresholds for thymocyte selection by inhibiting TCR-mediated thymocyte activation. **J Immunol.**, v. 163, p. 1327–1333, 1999. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10415031>> (Acesso em 12 de jun. 2019).

VAN BEKKUM, D. W. et al. Biologic activities of various thymus preparations. **Transplant Proc.**, v. 9, p. 1197–1199, 1977. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/301304>> (Acesso em 27 de jul. 2019).

VAN BOKHOVEN, P. et al. Reduction in hippocampal neurogenesis after social defeat is long-lasting and responsive to late antidepressant treatment. **Eur J Neurosci.**, v. 33, n. 10, p. 1833–1840, 2011. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21488984>> (Acesso em 25 de ago. 2019).

VAN DER WEERD, K. Endocrine regulation of T-cell development and peripheral T-cell maturation. Tese de doutorado - Erasmus Universitat, Rotterdam, 2013. (Acesso em 19 de ago. 2019).

VAN DER WEERD, K. et al., Thyrotropin Acts as a T-Cell Developmental Factor in Mice and Humans. **Thyroid**, v. 24, n. 6, p. 1051-1061, 2014. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24635198>> (Acesso em 15 de ago. 2019).

VARAS, A. et al. Age-dependent changes in thymic macrophages and dendritic cells. **Microscopy research & technique**, v. 62, n. 1, p. 501-507, 2003. Disponível em <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jemt.10411>> (Acesso em 19 de mar. 2019).

VELARDI, E.; DUDAKOV, J. A.; VAN DEN BRINK, M. R. M. Clinical strategies to enhance thymic recovery after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Immuno. Letters**, v. 155, p. 31-35, 2013. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24120996>> (Acesso em 04 de jun. 2019).

VELLOSO, L. A.; SAVINO, W.; MANSOUR, E. Leptin Action in the Thymus. **Ann N Y Acad Sci.**, v. 1153, n. 1, p. 29-34, 2009. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19236325>> (Acesso em 14 de abr. 2019).

VENTEVOGEL, M. S.; SEMPOWSKI, G. D. Thymic rejuvenation and aging. **Curr Opin Immunol.**, v. 25, p. 516–522, 2013. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3775968/>> (Acesso em 04 de jul. 2019).

VERBURG-VAN KEMENADE, B. M. L.; COHEN, N.; CHADZINSKA, M. Neuroendocrine-immune interaction: Evolutionarily conserved mechanisms that

maintain allostasis in an ever-changing environment. **Dev Comp Immunol.**, v. 66, p. 2-23, 2017. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27296493>> (Acesso em 08 de jul. 2019).

VILLA-VERDE, D. M. et al. Identification of nuclear triiodothyronine receptors in the thymic epithelium. **Endocrinology**, v. 131, p. 1313–1320, 1992. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1505466>> (Acesso em 23 de jun. 2019).

VILLA-VERDE, D. M. et al. Pleiotropic influence of triiodothyronine on thymus physiology. **Endocrinology**, v. 133, p. 867–875, 1993. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8344222>> (Acesso em 16 de ago. 2019).

WANG, P. et al. Oxytocin-secreting system: A major part of the neuroendocrine center regulating immunologic activity. **Journal of Neuroimmunology**, v. 289, n. 1, p. 152-161, 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26616885>> (Acesso em 17 de mar. 2019).

WEBER, M. D. et al. Stress induces the danger-associated molecular pattern HMGB-1 in the hippocampus of male Sprague Dawley rats: a priming stimulus of microglia and the NLRP3 inflammasome. **J Neurosci.**, v. 35, n. 1, p. 316–324, 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25568124>> (Acesso em 10 de ago. 2019).

WEIGENT, D. A.; BLALOCK, J. E. Association between the neuroendocrine and immune systems. **Leukoc Biol.**, v. 58, p. 137-50, 1995. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7643009>> (Acesso em 21 de ago. 2019).

WIEMANN, M.; EHRET, G. Subcellular localization of immunoreactive oxytocin within thymic epithelial cells of the male mouse. **Cell Tissue Res.**, v. 273, p. 79–87, 1993. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8364964>> (Acesso em 16 de jul. 2019).

WILIAMS, G. L. et al. Leptin and its role in the central regulation of reproduction in cattle. **Domestic animal endocrinology**, v. 23, n. 1-2, p. 339-349, 2002. Disponível em <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12142250#:~:targetText=Leptin%20and%20its%20role%20in%20the%20central%20regulation%20of%20reproduction%20in%20cattle,-Williams%20GL\(1&targetText=Leptin%2C%20a%2016kDa%20product%20of,several%20monogastric%20species%2C%20including%20humans.>](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12142250#:~:targetText=Leptin%20and%20its%20role%20in%20the%20central%20regulation%20of%20reproduction%20in%20cattle,-Williams%20GL(1&targetText=Leptin%2C%20a%2016kDa%20product%20of,several%20monogastric%20species%2C%20including%20humans.>)> (Acesso em 12 de jun. 2019).

WOHLEB, E. S. et al. β -Adrenergic receptor antagonism prevents anxiety-like behavior and microglial reactivity induced by repeated social defeat. **J Neurosci Off J Soc Neurosci.**, n. 31, n. 17, p. 6277–6288, 2011. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21525267>> (Acesso em 02 de ago. 2019).

WOHLEB, E. S. et al. Stress-induced recruitment of bone marrow-derived monocytes to the brain promotes anxiety-like behavior. **J Neurosci Off J Soc Neurosci.**, v. 33, n. 34, p. 13820–13833, 2013. Disponível em

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4287150/>> (Acesso em 01 de set. 2019).

WOHLEB, E. S. et al. Re-establishment of anxiety in stress-sensitized mice is caused by monocyte trafficking from the spleen to the brain. **Biol Psychiatry**, v. 75, n. 12, p. 970–981, 2014. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4084643/>> (Acesso em 26 de ago. 2019).

WOHLEB, E. S. et al. Monocyte trafficking to the brain with stress and inflammation: a novel axis of immune-to-brain communication that influences mood and behavior. **Front Neurosci.**, v. 8, n. 447, 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25653581>> (Acesso em 15 de ago. 2019).

WOLFF, C. et al. Mimicking disruption of brain-immune system-joint communication results in collagen type II-induced arthritis in nonsusceptible PVG rats. **Mol Cell Endocrinol.**, v. 415, p. 56–63, 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26265448>> (Acesso em 25 de jul. 2019).

WU, Y.-H. et al. Alterations of melatonin receptors MT1 and MT2 in the hypothalamic suprachiasmatic nucleus during depression. **J. Affect. Disord.**, v. 148, p. 357–367, 2013. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23357659>> (Acesso em 07 de set. 2019).

WU, D., MEIDANI, N. Age-associated changes in immune function: Impact of vitamin E intervention and the underlying mechanism. **Endocr Metab Immune Disord Drug Targets**, v. 14, p. 283–289, 2014. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25244230>> (Acesso em 03 de out. 2019).

WU, K. et al. Thyrotropin Alters T Cell Development in the Thymus in Subclinical Hypothyroidism Mouse Model. **Scand J Immunol.**, v. 85, n. 1, p. 35-42, 2016. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27864993>> (Acesso em 25 de abr. 2019).

WU, K. et al. Thyrotropin Alters T Cell Development in the Thymus in Subclinical Hypothyroidism Mouse Model. **Scand J Immunol.**, v. 85, n. 1, p. 35-42, 2017. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27864993>> (Acesso em 07 de jul. 2019).

YAN, F. et al. Thymic function in the regulation of T cells, and molecular mechanisms underlying the modulation of cytokines and stress signaling (Review). **Molecular medicine reports**, v. 16, p. 7175-7184, 2017. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28944829/>> (Acesso em 16 de jul. 2019).

YOUM, Y.H. et al. Canonical Nlrp3 inflammasome links systemic low grade inflammation to functional decline in aging. **Cell Metab.**, v.18, n. 4, p. 519-532, 2012. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4017327/>> (Acesso em 19 de abr. 2019).

XU, Y. et al. Inflammation and increased IDO in hippocampus contribute to depression-like behavior induced by estrogen deficiency. **Behavioural Brain Research**, v. 288, p. 71-78, 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25907742>> (Acesso em 05 de set. 2019).

XU, Y. et al. NLRP3 inflammasome activation mediates estrogen deficiency-induced depression- and anxiety-like behavior and hippocampal inflammation in mice. **Brain, Behavior, and Immunity**, 2016. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26928197>> (Acesso em 20 de ago. 2019).

ZDROJEWICZ, Z.; PACHURA, E.; PACHURA, P. The Thymus: A Forgotten, But Very Important Organ. **Adv Clin Exp Med.**, v. 25, n. 2, p. 369-375, 2016. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27627572>> (Acesso em 22 de abr. 2019).

ZHANG, Y. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, v. 372, p. 425–432, 1994. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7984236>> (Acesso em 22 de ago. 2019).

ZHU, M. X. et al. Thymopentin enhances the generation of T-cell lineage derived from human embryonic stem cells in vitro. **Exp Cell Res.**, v. 331, p. 387–398, 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25576384>> (Acesso em 16 de jul. 2019).

ZOLLER, A. L.; SCHNELL, F. J.; KERSH, G. J. Murine pregnancy leads to reduced proliferation of maternal thymocytes and decreased thymic emigration. **Immunology**, v. 121, p. 207–215, 2007. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17250584>> (Acesso em 07 de out. 2019).