

Neuroimunomodulação: influências do sistema imune sobre o sistema nervoso central

Neuroimmunomodulation: influences of the immune system about the nervous system

Gláucie Jussilane Alves¹, João Palermo-Neto²

RESUMO

As relevantes relações existentes entre os sistemas nervoso central (SNC) e imune (SI) vêm se tornando cada vez mais claras graças aos esforços de pesquisadores que trabalham no campo da neuroimunomodulação. Apresentamos, neste artigo, uma revisão crítica de alguns dos mais importantes conceitos básicos da neuroimunomodulação. Os comportamentos apresentados por um organismo doente devem ser encarados como decorrência de estratégias homeostáticas de cada indivíduo. Possíveis mecanismos de sinalização do SI para o SNC: Grande destaque tem sido atribuído para a participação das citocinas no eixo hipotálamo-pituitária adrenal (HPA) e para o sistema nervoso autônomo (SNA) e em especial, sua porção simpática (SNS) nas sinalizações entre SI para o SNC. O presente artigo pretende mostrar a relevância dos fenômenos de neuroimunomodulação; ele faz uma análise crítica das influências do SI sobre o SNC.

Unitermos. Neuroimunomodulação, Sistema Nervoso Simpático, Estresse, Citocinas, Sistema Nervoso, Imunidade.

Citação. Alves GJ, Palermo-Neto J. Neuroimunomodulação: influências do sistema imune sobre o sistema nervoso central.

ABSTRACT

In the last decades the relevant relationships between the central nervous (CNS) and immune systems (IS) are becoming clearer due to the efforts provided by researchers that work in the neuroimmunomodulation field. In this article we made a critical review of the more important concepts and milestones of neuroimmunomodulation. The behavior displayed by sick organisms might be thought as being a consequence of homeostatic strategies. Possible mechanism of the action by means of IS to CNS: A very big emphasis is being given to cytokines on hypothalamus-pituitary adrenal axis (HPA) and to autonomic nervous system, particularly to sympathetic nervous system (SNS) on this nervous-immune talk. The present revision intend to show some essential studies in the neuroimmunomodulation field; it makes a critical analysis of the relationships between IS on CNS.

Keywords. Neuroimmunomodulation, Sympathetic Nervous System, Stress, Cytokines, Nervous System, Immunity.

Citation. Alves GJ, Palermo-Neto J. Neuroimmunomodulation: influences of the immune system about the nervous system.

Trabalho realizado no laboratório de Farmacologia Aplicada e Toxicologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ/USP), São Paulo-SP, Brasil. Financiamento: CAPES/DS, FAPESP 04/14128-0, CNPQ 504583/2003-4 e 477621/2004-0.

1. Médica Veterinária, Doutoranda do Departamento de Patologia (VPT) FMVZ/USP e participante do grupo de pesquisa em Neuroimunomodulação da FAPESP e do CNPq. São Paulo-SP, Brasil.

2. Médico Veterinário, Professor Titular do Departamento de Patologia (VPT) FMVZ/USP e coordenador do grupo de pesquisa em neuroimunomodulação da FAPESP e do CNPq. São Paulo-SP, Brasil.

Endereço para correspondência:

Prof. Dr. João Palermo-Neto
Farmacologia Aplicada e Toxicologia
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP
R Prof. Dr. Orlando M de Paiva, 87
CEP 05508-000, São Paulo-SP, Brasil
Tel: (11) 3091-8775 / FAX: (11) 3091-7829
E-mail: jpalermo@usp.br / glaucie@usp.br

Revisão

Recebido em: 22/08/08

Aceito em: 27/01/09

Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

Nos últimos 50 anos tem-se abandonado a idéia de que os organismos sejam constituídos por órgãos e sistemas funcionalmente separados uns dos outros. De fato, ganham destaque atualmente, os estudos que demonstram serem todos os sistemas orgânicos comunicantes entre si e reciprocamente regulados. Curioso lembrar o fato de que a sabedoria antiga já conhecia a existência de uma integração corpo-mente: Aristóteles, afirmava que a “psique” (alma) e o corpo reagem complementarmente um com outro; assim, para ele uma mudança na estrutura do corpo produzia uma mudança na estrutura da psique¹. No entanto, embora muitos acreditassem na existência de comunicações entre o Sistema Nervoso e o Sistema Imune, durante muito tempo desconhecia-se a existência de qualquer base biológica que justificasse essas interações.

A Neuroimunologia ou Psiconeuroimunologia é o ramo cada vez mais estudado da ciência que busca analisar o relacionamento recíproco entre o SN e os componentes do SI. Estudos recentes realizados *in vivo*, em nossos laboratórios, têm mostrado que estados emocionais, como depressão, estresse e ansiedade²⁻⁵, bem como medicamentos de ação central, como diazepam⁶⁻¹¹ e psicoestimulantes^{12,13} interferem com a imunidade de animais. Trabalhos de outros laboratórios também comprovam a influência dos estados emocionais sobre o SI e a resistência orgânica às doenças¹⁴⁻¹⁹.

O estudo da neuroimunomodulação não é unidirecional. A bidirecionalidade das influências recíprocas dos SI e SN é uma realidade que se materializa na existência de elementos comuns entre esses sistemas. Nesse sentido, se o caminho de interação entre os sistemas nervoso, endócrino e imune é muito conhecido pelos efeitos que o estresse tem sobre a imunidade¹⁷, aquele relacionado aos efeitos produzidos pela ativação do sistema imune sobre o sistema nervoso não o é. E, no entanto, sabe-se hoje da presença de citocinas e de receptores para as mesmas, nos SN SI fato que, provavelmente, justifica as alterações neuroquímicas e comportamentais que acompanham processos infecciosos^{20,21}. Esta interação sugere um papel imunoregulatório para as citocinas no cérebro, e um papel do sistema imune nas aferências sensoriais. Talvez por isso, anomalias na função imune já tenham sido arroladas como fatores relevantes para a manifestação e/ou modulação de algumas doenças psiquiátricas como ansiedade, depressão, esquizofrenia e autismo; ou seja, alterações imunes são capazes de modular a atividade neuronal e, conseqüentemente

as emoções e o comportamento (Figura 1).

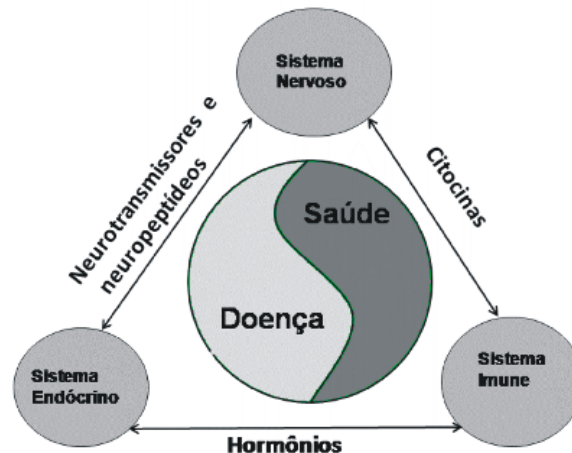


Figura 1. Esquema ilustrativo das interações entre os sistemas nervoso, endócrino e imune.

O sistema Imune como órgão sensorial

Hugo Besendovisky na década de 70 avaliou as interações entre os SN e SI; especificamente, analisou as influências do SI sobre o SNC. Segundo ele, o SN percebe e responde a sinais oriundos da ativação imune em resposta a estímulos imunogênicos, sugerindo esse fato, que o SI atuaria como um “órgão sensorial”²². De fato, traduziria sinais provenientes de processos imune/inflamatórios em estímulos nervosos que teriam interpretação no SNC. Em 1975, esse pesquisador demonstrou de maneira elegante e inquestionável que a imunização de animais com diferentes antígenos produzia mudanças neuroendócrinas e de atividade no SNC²³. Nascia, então, o segundo braço da neuroimunomodulação: aquele que estuda os efeitos de produtos originários de processos imune/inflamatórios sobre a atividade do SNC.

Um trabalho realizado por pesquisadores²⁴ de nosso grupo exemplifica esse fato. Esses autores mostraram, durante uma reação alérgica, um aumento de marcação fós (indicativo de atividade neuronal) em áreas do SNC de camundongos diretamente relacionadas com o comportamento ansioso e com a emoção (núcleos paraventricular do hipotálamo e central da amígdala). Idêntico fato foi observado por outros pesquisadores²⁵ usando um modelo experimental de asma; especialmente mostraram aumento de marcação fós induzida pela inalação de antígeno (OVA-ovoalbumina) em animais previamente imunizados a esse antígeno.

Ambos os trabalhos sugerem que as citocinas liberadas pelas reações imunes ativariam o eixo HPA como relatado também por outros autores em diferentes situações²⁶⁻²⁹.

Assim, partindo-se do princípio de que há influência de mediadores do SI sobre o SNC induzindo a ativação do eixo HPA, a resposta por eles desencadeada passa, então, a fazer parte do repertório daquelas que são chamadas coletivamente de adaptativas ou de síndrome de adaptação geral ao estresse. Essas respostas eram consideradas, até pouco tempo atrás, como desencadeadas apenas por estímulos físicos ou psicológicos³⁰.

Dada à relevância do exposto, os estudos sobre os efeitos de citocinas na regulação de respostas no SNC passaram, então, a compreender duas facções ou enfoques diferentes e complementares: (1) a tentativa de isolamento de moléculas e a análise das vias essenciais de sinalização do SI para o SNC³¹, e (2) o estudo das alterações comportamentais desencadeadas pelas citocinas e o contexto em que se inserem, ou seja, o tipo de repertório comportamental expresso pelos animais, ou seja, o chamado comportamento doentio³²⁻³⁴.

Sinalização Imune

Adrian Dunn revisou e agrupou os possíveis mecanismos através dos quais o SI sinalizaria o SNC destacando: 1) uma ação direta de mediadores do SI nos locais onde a barreira hematoencefálica é mais permeável, como nos órgãos circunventriculares (que recebem esse nome por se localizarem nas proximidades dos ventrículos cerebrais) e cujo endotélio é fenestrado; 2) uma ação de mediadores do SI em aferências periféricas do SNC como, por exemplo, nas terminações aferentes do nervo vago (sem sombra de dúvidas, o mais estudado quanto à capacidade de sinalização de respostas inflamatórias ou imunológicas para o SNC), e 3) uma ação de mediadores do SI em locais que funcionariam como interface entre o sistema imunológico e o SNC, sem a necessidade da transferência direta do mediador para dentro deste³⁵.

Advogando a primeira hipótese, foi possível verificar a relevância da passagem de citocinas pelos órgãos circunventriculares através da dosagem de certas citocinas. As citocinas liberadas chegam até a circulação sanguínea e assim até o encéfalo do animal. As citocinas, apesar de serem proteínas pequenas, não conseguem passar através da barreira hematoencefálica. Para adentrar o cérebro, elas acessam os órgãos circunventriculares, regiões que apresentam ausência da barreira hematoencefálica. É possível verificar a im-

portância desta via com a dosagem de certas citocinas pró-inflamatórias em regiões como a área postrema, eminência mediana e órgãos vasculares da lâmina terminal, nos quais são observados valores de citocinas em relação a outras áreas do cérebro^{36,37}.

Por outro lado, vários experimentos têm buscado o esclarecimento da importância do nervo vago na sinalização por citocinas, mediante sua eliminação cirúrgica^{38,39}. Os resultados desses trabalhos têm apoiado a segunda possibilidade. Assim, tanto as respostas comportamentais como a febre derivada da administração de IL-1 foram suprimidas (ao menos parcialmente) pela vagotomia subdiafrágica. A vagotomia também se mostrou eficaz na prevenção da redução das alterações bioquímicas neuronais e daquelas decorrentes de ativação do eixo HPA, como por exemplo, daquelas induzidas por IL-1. Em muitos casos a resposta comportamental obtida após vagotomia parecia dissociada da endócrina⁴⁰⁻⁴².

A terceira possibilidade de ação pressupõe que as citocinas atuem a partir do contato com as células endoteliais do organismo. Essas células possuem receptores para citocinas que, uma vez ativados, iniciam uma resposta orgânica que leva à produção de eicosanóides (mediadores inflamatórios de origem lipídica), como as prostaglandinas. Esses eicosanóides têm propriedades físico-químicas que os possibilitam, via corrente sanguínea, acessar o cérebro através da barreira hematoencefálica, induzindo processos fisiopatológicos. Para mostrar a relevância desta via, trabalhos têm utilizado alguns inibidores de eicosanóides, como inibidores da enzima COX-2, a qual ativaria a produção de prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos e outros mediadores lipídicos. Assim, esses inibidores por impedir a produção dos mediadores, suprimiram o comportamento doentio⁴³⁻⁴⁶.

Comportamento Doentio

A primeira tentativa de estruturação conceitual acerca do comportamento de animais doentes veio de Benjamin Hart, que compilou informações de diversas espécies animais acometidos por processos patológicos. Ele agrupou alguns achados comuns a todas as espécies e processos estudados que incluíam febre, letargia ou prostração, perda de apetite e diminuição do consumo de água, diminuição de locomoção em geral (mas com maior importância daquela dirigida à exploração ambiental) e, entre outros sinais e sintomas, redução de auto limpeza. A opinião de Hart foi clara: o conjunto de alterações apresentadas por animais doentes, coletivamente denominadas de comportamento doentio,

estava longe de ser o resultado de uma depressão geral e inespecífica do SNC; correspondia a um conjunto organizado de modificações fisiológicas e comportamentais isto é, existia uma base biológica específica (e não patológica) para o comportamento dos animais doentes. No mesmo trabalho foram listadas possíveis vantagens (aparentemente paradoxais) das alterações comportamentais para os animais acometidos de doenças tais como diminuição do gasto energético fisiológico com digestão de comida (anorexia), menor perda de calor, menor possibilidade de exposição a predadores (prostração) e geração de um ambiente menos favorável à proliferação de patógenos, favorecida pela atividade de células imunológicas (febre)⁴⁶.

Mesmo evitando-se uma análise dos fenômenos assim descritos baseados na presunção de sua função, um fato torna-se claro: as alterações que acompanham processos infecciosos são adaptativas e contribuem para uma recuperação mais rápida e para a sobrevivência dos animais acometidos. Dois exemplos clássicos e elegantes dessa afirmação são descritos a seguir. Lagartos, que obviamente não desenvolvem febre na acepção clássica do termo por serem pecilotermos, depois de inoculados com um patógeno bacteriano (*Aeromonas hydrophila*), procuram aumentar sua temperatura corporal permanecendo em locais mais aquecidos, um fenômeno denominado de 'febre comportamental'; se privados da chance de optar por esses locais mais aquecidos, os animais apresentam níveis de mortalidade muito maior que aqueles de animais colocados a uma temperatura ambiente mais alta⁴⁷. Camundongos que receberam um agente infeccioso por via intraperitoneal (*Listeria monocytogenes*) e cuja anorexia foi contornada por alimentação forçada através de gavagem sobreviveram em média, metade do tempo que aqueles em que permitiu alimentação *ad libitum* e submetidos ao mesmo procedimento de passagem da sonda gástrica⁴⁸.

Apesar de Hart referir-se por diversas vezes ao comportamento de animais doentes, o termo 'comportamento doentio' foi cunhado somente alguns anos mais tarde por Stephen Kent⁴⁹. O autor usou pela primeira vez o termo "comportamento doentio" para se referir ao conjunto de alterações comportamentais que acompanhavam grande número de processos patológicos que ocorriam aparentemente sem ligação fisiopatológica; referiram-se, ainda, a comportamentos modificados durante a doença dentre os quais: ocorrência de alterações no padrão do sono, perda aparente do interesse por atividades cotidianas e positivas como a busca por alimento, perda do contato social, e do interesse sexual. Fala o autor da geração de um estado denomi-

nado de anedonia, caracterizado pela falta de busca do prazer somada à incapacidade aparente de percebê-lo ou apreciá-lo⁵⁰. Desse ponto em diante, outras situações patológicas como crescimento de neoplasias e doenças autoimunes foram incluídas na gama dos processos que podem gerar comportamento doentio.

Nesse sentido, vale lembrar que os fetos normalmente se desenvolvem em ambiente estéril, adquirindo flora bacteriana somente após o nascimento. Assim, aspectos maternos, perinatais e próprios do recém nascido podem predispor a colonizações anormais e a processos infecciosos. No entanto, como o filhote possui um SI imaturo, as infecções neonatais podem ocorrer com ausência de febre ou até mesmo com diminuição da temperatura corporal; nesse contexto, quando do diagnóstico de uma infecção em neonatos devem ser valorizados outros sinais e sintomas como recusa persistente da alimentação, prostração ou outras alterações de comportamento como, por exemplo, de gemidos contínuos. A ausência de febre tem, nesse sentido, considerável interesse tanto em Medicina Humana como em Medicina Veterinária, pois a elevação da temperatura corpórea durante a febre sabidamente incrementa a resposta imune⁵¹.

Efeitos do LPS

Nascida então, da análise de processos infecciosos de várias origens, a história do comportamento doentio foi inicialmente marcada pelo estudo do efeito de produtos bacterianos sobre o comportamento. Dentre os produtos bacterianos analisados o LPS, um lipossacarídeo de parede de Bactérias gram-negativas, foi o mais utilizado⁵²⁻⁵⁵. Analisaram-se, também, os efeitos de citocinas inflamatórias como IL-1, IL-6 e TNF α cuja relevância está bem descrita nos processos inflamatórios⁵⁶⁻⁵⁹. Mostrou-se assim, que a redução, induzida por administração de LPS, no consumo de alimentos dava-se mediante a produção de IL-1 por ele estimulada⁶⁰. Este fenômeno foi posteriormente confirmado em várias espécies de animais de experimentação e mediante outros estímulos. Deste modo pode-se concluir que animais doentes não estão incapacitados de realizar tarefas ou de responder a estímulos ambientais; apenas não o fazem dada a baixa prioridade que estas tarefas tem em um determinado contexto. Nesse sentido, em experimentos de grande criatividade e elegância, mostrou-se que a administração de LPS (que libera interleucinas) a ratas lactantes produzia alterações comportamentais que dependiam das condições do meio ambiente: à temperatura ambiente normal, fêmeas injetadas com LPS tratavam a prole com des-

caso (deixavam de fazer ninhos e não recuperavam os filhotes removidos do ninho); no entanto, quando essas fêmeas eram colocadas à temperatura ambiente mais baixa, o comportamento maternal era mantido como avaliado através dos mesmos parâmetros⁶¹. Esse trabalho é relevante por mostrar que o comportamento doentio não é de fato, consequência de uma depressão inespecífica do SNC, mas sim de alterações específicas, dentre os quais de sistemas ligados à expressão de estados motivacionais internos. De fato, quem dentre nós acometidos dos sintomas de uma gripe forte não deixou o conforto do lar e o aconchego de uma cama para atender a um compromisso assumido anteriormente e avaliado como muito importante?

Resultados recentes de nosso grupo de pesquisa corroboram o caráter motivacional e adaptativo das alterações comportamentais em animais doentes. As alterações comportamentais causadas pelo LPS em camundongos dominantes e submissos acomodados em duplas estáveis; descreveu um maior efeito do LPS em animais dominantes. Estes animais, após o tratamento, apresentaram maior letargia e diminuição da busca por interação social (com um submisso tratado com salina) que os animais submissos (quando a situação era invertida, ou seja, quando o submisso recebia LPS e o dominante, solução salina). Assim, as obrigações sociais de um animal subordinado a um outro dentro de uma dupla talvez impeçam a expressão do comportamento doentio, refletindo este fato na maior prioridade do animal, naquele momento para o desempenho de outras atividades⁶². É interessante comentar, nesse momento, que infecções ou inflamações maternas têm sido relacionadas a distúrbios como depressão, esquizofrenia e autismo⁵⁷. Nesse sentido, mostrou-se que a administração de LPS a ratas prenhes (no 9,5 dia de gestação) interferiu com o ambiente intra-uterino, comprometendo a viabilidade da ninhada e prejudicando o comportamento social da prole de forma permanente⁶².

CONCLUSÃO

Em seu conjunto, quer nos parecer seja possível afirmar que os comportamentos apresentados por um indivíduo e que são passíveis de influência por contingências imunes devam ser encarados como decorrência de estratégias homeostáticas de cada indivíduo, que variam em função da espécie e do momento da história de vida do mesmo⁴. Um primoroso pesquisador⁶³ definiu que o sistema imune funcionaria como um órgão sensorial adicional, difuso, dinâmico e em constante adaptação que capacitaria o SNC a receber e

processar estímulos e mensagens que, de outro modo, não seriam por ele percebidas através das vias sensoriais clássicas. Mais especificamente, permitiria ao SNC reações adaptativas na presença de processos imune/inflamatórios infecciosos ou não.

REFERÊNCIAS

- Solomon GF, Amkraut AA. Psychoneuroendocrinological effects on the immune response. *Annu Rev Microbiol.* 1981;35:155-84.
- Palermo-Neto J, de Oliveira Massoco C, Robespierre de Souza W. Effects of physical and psychological stressors on behavior, macrophage activity, and Ehrlich tumor growth. *Brain Behav Immun.* 2003;17:43-54.
- Sá-Rocha VM, Sá-Rocha LC, Palermo-Neto J. Variations in behavior, innate immunity and host resistance to B16F10 melanoma growth in mice that present social stable hierarchical ranks. *Physiol Behav.* 2006;88:108-15.
- Alves GJ, Palermo-Neto J. Convivência com doentes: reflexos neuroimunes. *Neurociências.* 2006;3:93-7.
- Alves GJ, Quinteiro-Filho WM, Palermo-Neto J. Neuroimunomodulação e a sua relevância em Medicina Veterinária *Revista do CFMV.* 2009;46:19-26.
- Massoco C, Palermo-Neto J. Effects of midazolam on equine innate immune response: a flow cytometric study. *Vet Immunol Immunopathol.* 2003;95:11-9.
- Lazzarini A, Cavaletti L, Toppo G, Marinelli F. Rare genera of actinomycetes as potential producers of new antibiotics. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2001;79:399-405.
- Lazzarini R, Maiorka PC, Liu J, Papadopoulos V, Palermo-Neto J. Diazepam effects on carrageenan-induced inflammatory paw edema in rats: role of nitric oxide. *Life Sci.* 2006;78:3027-34.
- da Silva FR, Lazzarini R, de Sá-Rocha LC, Morgulis MS, de Oliveira Massoco C, Palermo-Neto J, et al. Effects of acute and long-term diazepam administrations on neutrophil activity: a flow cytometric study. *Eur J Pharmacol.* 2003;478:97-104.
- Sakai M, Fonseca ES, Dagli ML, Palermo-Neto J. Diazepam effects on Ehrlich tumor growth and macrophage activity in mice. *Life Sci.* 2006;78:1777-83.
- Sakai M, Fonseca ES, Oloris SC, Matsuzaki P, Otake AH, Leite KR, et al. Effects of peripheral-type benzodiazepine receptor ligands on Ehrlich tumor cell proliferation. *Eur J Pharmacol.* 2006;550:8-14.
- Ligeiro de Oliveira AP, Oliveira-Filho RM, da Silva ZL, Borelli P, Tavares de Lima W. Regulation of allergic lung inflammation in rats: interaction between estradiol and corticosterone. *Neuroimmunomodulation.* 2004;11:20-7.
- Ligeiro de Oliveira AP, Lazzarini R, Cavriani G, Quinteiro-Filho WM, Tavares de Lima W, Palermo-Neto J. Effects of single or repeated amphetamine treatment and withdrawal on lung allergic inflammation in rats. *Int Immunopharmacol.* 2008;8:1164-71.
- Gallagher S, Phillips AC, Evans P, Der G, Hunt K, Carroll D. Caregiving is associated with low secretion rates of immunoglobulin A in saliva. *Brain Behav Immun.* 2008;22:565-72.
- Coogan AN, Wyse CA. Neuroimmunology of the circadian clock. *Brain Res.* 2008;1232:104-12.
- Boranić M, Sabioncello A, Gabrilovac J. Psychoneuroimmunology-regulation of immunity at the systemic level. *Lijec Vjesn.* 2008;130:62-7.
- Alves GJ, Palermo-Neto J. Neuroimmunomodulation: the cross-talk between nervous and immune systems. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29:363-9.
- Nitrini R. The scientific production of Brazilian neurologists: 1995-2004. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006;64:538-42.
- Manfro GG, Alexandre Netto C, Pollack M, Mezzomo KM, Preffer F, Kradin R. Stress regulates the lymphocyte homing receptor CD62L (L-selectin). *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61:20-4.
- Oliveira JT. Behavioral aspects of chronic pain syndromes. *Arq Neuropsiquiatr.* 2000;58:360-5.

21. Chittiprol S, Kumar AM, Satishchandra P, Taranath Shetty K, Bhimasena Rao RS, Subbakrishna DK, et al. Progressive dysregulation of autonomic and HPA axis functions in HIV-1 clade C infection in South India. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33:30-40.
22. Besedovsky H, Sorkin E. Network of immune-neuroendocrine interactions. *Clin Exp Immunol*. 1977;27:1-12.
23. Silverman MN, Pearce BD, Biron CA, Miller AH. Immune modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during viral infection. *Viral Immunol*. 2005;18:41-78.
24. Basso AS, Pinto FA, Russo M, Britto LR, de Sá-Rocha LC, Palermo Neto J. Neural correlates of IgE-mediated food allergy. *J Neuroimmunol*. 2003;140:69-77.
25. Costa-Pinto FA, Basso AS, Britto LR, Malucelli BE, Russo M. Avoidance behavior and neural correlates of allergen exposure in a murine model of asthma. *Brain Behav Immun*. 2005;19:52-60.
26. Kang YM, Zhang ZH, Xue B, Weiss RM, Felder RB. Inhibition of brain proinflammatory cytokine synthesis reduces hypothalamic excitation in rats with ischemia-induced heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295:H227-36.
27. Lee JH, Yoo SB, Kim NY, Cha MJ, Jahng JW. Interleukin-6 and the hypothalamic-pituitary-adrenal activation in a tumor bearing mouse. *Int J Neurosci*. 2008;118:355-64.
28. Sugama S, Conti B. Interleukin-18 and stress. *Brain Res Rev*. 2008;58:85-95.
29. Soygur H, Palaoglu O, Akarsu ES, Cankurtaran ES, Ozalp E, Turhan L, et al. Interleukin-6 levels and HPA axis activation in breast cancer patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31:1242-7.
30. Gaillard RC. Interaction between the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and the immunological system. *Ann Endocrinol*. 2001;62:155-63.
31. Haddad JJ. On the mechanisms and putative pathways involving neuro-immune interactions. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 370:531-5.
32. Dantzer R, Bluthé RM, Layé S, Bret-Dibat JL, Parnet P, Kelley KW, et al. Cytokines and sickness behavior. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;840:586-90.
33. Swiergiel AH, Dunn AJ. Effects of interleukin-1beta and lipopolysaccharide on behavior of mice in the elevated plus-maze and open field tests. *Pharmacol Biochem Behav*. 2007;86:651-9.
34. Dantzer R, Kelley KW. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun*. 2007;21:153-60.
35. Dunn AJ. Mechanisms by which cytokines signal the brain. *Int Rev Neurobiol*. 2002;52:43-65.
36. Dunn AJ. Effects of cytokines and infections on brain neurochemistry. *Clin Neurosci Res*. 2006;6:52-68.
37. Quirico-Santos T, Suppiah V, Heggarty S, Caetano R, Alves-Leon S, Vandenbroeck K, et al. Study of polymorphisms in the interleukin-4 and IL-4 receptor genes in a population of Brazilian patients with multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65:15-9.
38. McQueen DS, Donaldson K, Bond SM, McNeilly JD, Newman S, Barton NJ, et al. Bilateral vagotomy or atropine pre-treatment reduces experimental diesel-soot induced lung inflammation. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007;219:62-71.
39. Maier SF, Goehler LE, Fleshner M, Watkins LR. The role of the vagus nerve in cytokine-to-brain communication. *Ann N Y Acad Sci*. 1998; 840:289-300.
40. Saindon CS, Blecha F, Musch TI, Morgan DA, Fels RJ, Kenney MJ et al. Effect of cervical vagotomy on sympathetic nerve responses to peripheral interleukin-1beta. *Auton Neurosci*. 2001;87:243-8.
41. Hansen MK, Taishi P, Chen Z, Krueger JM. Vagotomy blocks the induction of interleukin-1beta (IL-1beta) mRNA in the brain of rats in response to systemic IL-1beta. *J Neurosci*. 1998;18:2247-53.
42. Wiczorek M, Swiergiel AH, Pournajafi-Nazarloo H, Dunn AJ. Physiological and behavioral responses to interleukin-1beta and LPS in vagotomized mice. *Physiol Behav*. 2005;85:500-11.
43. Calder PC. n-3 fatty acids, inflammation, and immunity—relevance to postsurgical and critically ill patients. *Lipids*. 2004;39:1147-61.
44. Saluk-Juszczak J, Wachowicz B. The proinflammatory activity of lipopolysaccharide. *Postepy Biochem*. 2005;51:280-7.
45. Xu L, Han C, Lim K, Wu T. Cross-talk between peroxisome proliferator-activated receptor delta and cytosolic phospholipase A(2)alpha/cyclooxygenase-2/prostaglandin E(2) signaling pathways in human hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Res*. 2006; 66:11859-68.
46. Hart BL. Biological basis of the behavior of sick animals. *Neurosci Biobehav Rev*. 1988;12:123-37.
47. Kluger MJ, Ringler DH, Anver MR. Fever and survival. *Science*. 1975;188:166-8.
48. Murray MJ, Murray AB. Anorexia of infection as a mechanism of host defense. *Am J Clin Nutr*. 1979;32:593-6.
49. Dantzer R, Bluthé RM. Vasopressin involvement in antipyresis, social communication, and social recognition: a synthesis. *Crit Rev Neurobiol*. 1992;6:243-55.
50. Kent S, Bluthé RM, Kelley KW, Dantzer R. Sickness behavior as a new target for drug development. *Trends Pharmacol Sci*. 1992;13:24-8.
51. Shen B, Carneiro N, Torres-Jerez I, Stevenson B, McCreery T, Heltjaris T, et al. Partial sequencing and mapping of clones from two maize cDNA libraries. *Plant Mol Biol*. 1994;26:1085-101.
52. Dantzer R, Bluthé RM, Layé S, Bret-Dibat JL, Parnet P, Kelley KW, et al. Cytokines and sickness behavior. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;840:586-90.
53. Weil ZM, Bowers SL, Pyter LM, Nelson RJ. Social interactions alter proinflammatory cytokine gene expression and behavior following endotoxin administration. *Brain Behav Immun*. 2006;20:72-9.
54. Weil ZM, Bowers SL, Dow ER, Nelson RJ. Maternal aggression persists following lipopolysaccharide-induced activation of the immune system. *Physiol Behav*. 2006;87:694-9.
55. Renault J, Gheusi G, Aubert A. Changes in social exploration of a lipopolysaccharides-treated conspecific in mice: Role of environmental cues. *Brain Behav Immun*. 2008;22:1201-7.
56. Zaga-Clavellina V, Garcia-Lopez G, Flores-Herrera H, Espejel-Núñez A, Flores-Pliego A, Soriano-Becerril D, et al. In vitro secretion profiles of interleukin (IL)-1beta, IL-6, IL-8, IL-10, and TNF alpha after selective infection with *Escherichia coli* in human fetal membranes. *Reprod Biol Endocrinol*. 2007;5:1-7.
57. Wasserman JK, Zhu X, Schlichter LC. Evolution of the inflammatory response in the brain following intracerebral hemorrhage and effects of delayed minocycline treatment. *Brain Res*. 2007;1180:140-54.
58. Chung KF. Inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4:619-25.
59. McCarthy DO, Kluger MJ, Vander AJ. Suppression of food intake during infection: is interleukin-1 involved? *Am J Clin Nutr*. 1985;42:1179-82.
60. Cohn DW, de Sá-Rocha LC. Differential effects of lipopolysaccharide in the social behavior of dominant and submissive mice. *Physiol Behav*. 2006;87:932-7.
61. Aubert A, Goodall G, Dantzer R, Gheusi G. Differential effects of lipopolysaccharide on pup retrieving and nest building in lactating mice. *Brain Behav Immun*. 1997;11:107-18.
62. Kirsten TB. Avaliação comportamental e neuroquímica da prole masculina de ratas exposta pré-natalmente ao lipopolissacarídeo. (TESE) São Paulo: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia/USP, FMVZ/USP, 2008, 124p.
63. Blalock JE. The immune system as a sensory organ. *J Immunol*. 1984;132:1067-70.