

REGULAÇÃO DA TEMPERATURA CORPORAL EM DIFERENTES ESTADOS TÉRMICOS: ÊNFASE NA ANAPIREXIA

Carolina da Silveira Scarpellini^{1,2}, Kênia Cardoso Bicego¹

¹Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, FCAV, UNESP – Jaboticabal, SP, Brasil

²Departamento de Fisiologia, Instituto de Biociências, USP – São Paulo, SP, Brasil

¹carolinascarpellini@gmail.com

Editores responsáveis:

André Frazão Helene e Gilberto Fernando Xavier

Recebido 24set09 / Aceito 14set10 / Publicação inicial 30dez10

Resumo. Indiscutivelmente a temperatura é um dos principais fatores que afetam os processos fisiológicos e bioquímicos. Por isso, o estudo de como os animais regulam sua temperatura corporal (T_c) e respondem às alterações da temperatura ambiente é imprescindível. Os cinco estados térmicos definidos até o momento incluem eutermia, hipo e hipertermia (queda e aumento, respectivamente, da T_c devido à incapacidade de mantê-la sem variação), febre e anapirexia (aumento e queda regulados, respectivamente, da T_c). Nesta revisão são apresentados alguns dados clássicos e recentes sobre mecanismos termorreguladores envolvidos nesses estados térmicos e especial atenção é direcionada à anapirexia, um estado menos conhecido e que tem atraído a atenção dos pesquisadores devido ao seu potencial terapêutico.

Palavras-chave. Área pré-óptica, hipóxia, receptores opióides.

BODY TEMPERATURE REGULATION IN DIFFERENT THERMAL STATES: FOCUS ON ANAPYREXIA

Abstract. Temperature is certainly one of the major factors that affect biochemical and physiological processes. So, the investigation of how animals regulate body temperature (T_b) and respond to changes in ambient temperature is indispensable. There are five thermal states defined up to date that include euthermia, hypo and hyperthermia (forced fall and increase of T_b, respectively), fever and anapyrexia (regulated increase and fall of T_b, respectively). In this review, we present some classic and recent data about thermoregulatory mechanisms involved in those thermal states with special attention directed to anapyrexia, a phenomenon that has attracted the interest of researchers due to its potential therapeutic benefits.

Keywords. Preoptic area, hypoxia, opioid receptors

1. INTRODUÇÃO

Poucos fatores ambientais têm tanta influência sobre a fisiologia animal como a temperatura. A temperatura corporal (T_c) afeta de tal forma os parâmetros fisiológicos e bioquímicos que sua manutenção torna-se especialmente importante (Randall e col., 2000. Branco e col., 2005).

A maioria das espécies endotérmicas – mamíferos e aves – praticamente não altera sua T_c diante de uma ampla faixa de flutuação da temperatura ambiente (T_a), por meio de mecanismos termorreguladores autonômicos e comportamentais. Por outro lado, grande parte dos ectotermos – peixes, anfíbios, répteis e alguns invertebrados – depende de fontes externas de energia térmica (como a radiação solar) para a regulação da T_c, isto é, seu principal mecanismo termorregulador é o comportamental. Tais animais não são capazes de manter sua T_c sem alteração diante das flutuações da T_a (Bicego e col., 2007), pois, ao contrário dos endotermos, apresentam taxa metabólica e isolamento térmico reduzidos.

Os mecanismos termorreguladores autonômicos permitem que o organismo evite variações em sua T_c mesmo que a T_a sofra grandes alterações. Entre esses mecanismos

estão os de ganho (conservação e produção) e os de perda de energia na forma de calor (Branco e col., 2005). A conservação de energia térmica nos mamíferos ocorre principalmente por vasoconstrição periférica e piloereção. Já a produção de energia térmica, além do resíduo obrigatório do metabolismo basal, pode ser resultado do tremor da musculatura esquelética, pela não produção de trabalho muscular, ou de mecanismos independentes de tal tremor. Estes últimos podem ocorrer: no tecido adiposo marrom de mamíferos placentários – importante para os de pequeno tamanho, recém-nascidos ou aclimatados ao frio – e no músculo esquelético de aves (Bicudo e col., 2002; Bicego e col., 2007). Finalmente, os mecanismos de perda de energia térmica são basicamente: vasodilatação periférica, sudorese (importante para humanos, eqüinos, bovinos, entre outros) e ofego (essencialmente em cães, gatos, ovelhas e aves) (Bicego e col., 2007).

O mecanismo termorregulador comportamental é considerado o mais antigo na escala filogenética. Está relacionado ao contato com superfícies mais quentes ou frias ou à procura por ambientes com temperaturas de conforto, ou ainda à adoção de posturas corporais que facilitem ou evitem a troca de calor entre o

animal e o ambiente. Por exemplo, ratos expostos a um ambiente quente apresentam comportamento de espalhar saliva sobre os pêlos aumentando dessa forma a perda de calor por evaporação da saliva (Bícego e col., 2007).

Atualmente, tem-se observado um grande avanço no entendimento dos mecanismos neurais envolvidos na termorregulação, especialmente de mamíferos e em estados fisiopatológicos como febre e anapirexia. Desse modo, nessa revisão serão abordados alguns aspectos do controle da Tc pelo sistema nervoso central (SNC), além da apresentação dos 5 estados térmicos descritos até o momento. Ainda, uma sessão será destinada à anapirexia, um estado térmico ainda pouco conhecido, mas que tem despertado o interesse dos pesquisadores devido ao seu potencial terapêutico.

2. PAPEL DO HIPOTÁLAMO NA REGULAÇÃO DA Tc

Dados sugerem que nos vertebrados os mecanismos termorreguladores são controlados pelo SNC, principalmente por uma região que se situa na transição entre o diencéfalo e o telencéfalo de vertebrados, chamada área pré-óptica do hipotálamo anterior (APO).

A APO contém neurônios sensíveis ao calor (C), que aumentam sua atividade com o aumento da temperatura, inibindo mecanismos de ganho e ativando mecanismos de perda de energia sob a forma de calor. Também possui neurônios insensíveis à variação da temperatura (I) (Matsuda e col., 1992; Boulant, 1998), que dependem de uma redução na atividade dos

neurônios C para que seus efeitos sobre os mecanismos termorreguladores sejam evidentes (Fig 1; Boulant, 2006).

Na Fig. 1 é apresentado um esquema do possível mecanismo neuronal hipotalâmico de regulação da Tc baseado em dados recentes (Boulant, 2006) e no modelo proposto inicialmente por Hammel (1965). O modelo atual sugere que os neurônios C aumentem sua frequência de disparos com o aumento da Tc (linha vermelha do gráfico 1) enquanto a atividade dos I praticamente não se altera (linha verde do gráfico 1). Diante de uma elevação da temperatura ambiente ou corporal, quando os receptores cutâneos e/ou espinais sensíveis ao aumento de temperatura são ativados, a atividade dos C se sobrepõe à dos I (Fig. 1; gráfico 1) causando estimulação da perda e inibição da produção de energia térmica (Fig. 1, gráficos 2 e 3) levando à manutenção da Tc. Por outro lado, frente ao frio, quando os receptores cutâneos e/ou espinais de frio são ativados, há inibição da atividade dos C, tornando menos preponderante seu efeito sobre os efetores (c e f) em relação à influência dos I (Fig 1; gráfico 1). Isso leva a redução de perda e aumento de produção de energia térmica (Fig. 1, gráficos 2 e 3) com conseqüente manutenção da Tc.

Considera-se que a APO exerça desta forma um importante papel integrador de todas as informações térmicas vindas das várias regiões do organismo, além de ser inerentemente sensível a alterações térmicas locais (Matsuda e col., 1992; Boulant, 1998).

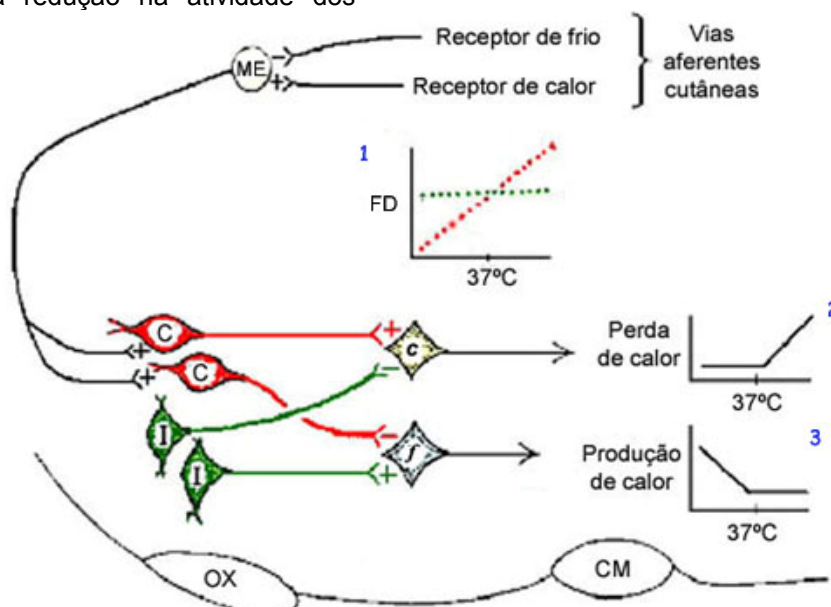


Fig. 1 – Esquema da modificação sugerida por Boulant (2006) ao modelo neuronal proposto por Hammel em 1965 para explicar o mecanismo hipotalâmico de regulação da temperatura corporal. C, neurônio sensível ao aumento de temperatura; I, neurônio insensível à variação de temperatura; c, neurônio eforador indutor de perda de energia na forma de calor; f, neurônio eforador indutor de produção de energia na forma de calor; ME, neurônio do corno dorsal da medula espinhal; OX, quiasma óptico; CM: corpo mamilar. O gráfico 1 mostra a frequência de disparos (FD) dos neurônios C e I em relação à temperatura hipotalâmica. E os gráficos 2 e 3 mostram as mudanças termorreguladoras (perda e produção de energia na forma de calor) de acordo com a temperatura hipotalâmica. (+) sinapses excitatórias (-) sinapses inibitórias. (Adaptado de Boulant, 2006)

3. ESTADOS TÉRMICOS

Atualmente, existem 5 estados térmicos descritos: eutermia, hiper e hipotermia, febre e anapirexia (Gordon, 2001; Branco e col., 2005). Eutermia é o termo que se refere à condição em que o animal (em repouso) apresenta a Tc típica da espécie, empregando ou não energia metabólica extra, isto é, além daquela já consumida pelo metabolismo basal, para a manutenção da Tc. Quando o animal mantém a Tc apenas por meio do metabolismo basal, dizemos que este se encontra dentro da zona termoneutra, isto é, aquela faixa de Ta de conforto térmico. Por exemplo, a Tc em eutermia é aproximadamente 36-37°C para humanos (não se esquecendo que há variações circadianas) e, geralmente, a zona termoneutra para humanos adultos nus, encontra-se entre 28 e 30°C (Blatteis, 1998). Dessa forma, energia extra é utilizada quando a Ta está acima ou abaixo da zona termoneutra.

Quando ocorre aumento ou redução extremos da Ta, a Tc pode acompanhar essas alterações e não mais se manter em eutermia, mesmo com a ativação de mecanismos de perda ou de ganho de energia térmica, o que se caracteriza por quadros de hipertermia e hipotermia, respectivamente. Estas são condições resultantes de falhas do sistema termorregulador em manter o estado eutérmico. Finalmente, os outros dois estados térmicos (febre e anapirexia) referem-se a alterações **reguladas** da Tc. No primeiro caso, mecanismos de ganho de energia térmica (Kluger, 1991; Cooper, 1995) são ativados para elevar a Tc e desenvolver febre, diferentemente da hipertermia, na qual mecanismos de perda de energia são ativados. Por outro lado, ocorre ativação de mecanismos de perda de energia térmica para reduzir a Tc durante anapirexia, ao contrário do estado de hipotermia (Gordon, 2001; Steiner e Branco, 2002). Nesse contexto, há situações em que uma alteração regulada da Tc, como a febre durante uma infecção ou a anapirexia durante uma queda do aporte de O₂, é mais vantajosa para o organismo, do que a manutenção da eutermia.

A resposta febril é uma reação fisiopatológica resultante, dentre outros fatores, do contato com agentes infecciosos ou inflamatórios. Tal elevação da Tc traz vários benefícios ao organismo, como o aumento das funções do sistema imune e da sobrevivência.

Por outro lado, queda de Tc, que pode ocorrer em condições de baixa disponibilidade de água, alimento e/ou oxigênio, como durante períodos de estivação, hibernação, torpor, exposição a grandes altitudes ou isquemia tecidual, confere benefícios ao organismo que se refletem no aumento da sobrevivência durante esses períodos hostis (Bícego e col., 2007). Se todas essas condições induzem anapirexia, ainda não está esclarecido.

4. ANAPIREXIA

Apesar de existirem vários estímulos que parecem induzir anapirexia, como mencionado acima, a hipóxia (queda da pressão parcial de O₂) é o mais estudado dentre estes. O oxigênio é crucial para o metabolismo oxidativo e para a síntese de ATP. Dessa forma, o fornecimento adequado de oxigênio para os tecidos é um desafio para os organismos aeróbios, pois um déficit pode produzir lesões celulares irreversíveis (López-Barneo e col., 2001).

Por outro lado, muitos animais podem enfrentar situações de hipóxia durante a vida, seja devido à exposição ambiental (ex: elevadas altitudes, tocas) ou à insuficiência circulatória, respiratória e/ou metabólica, como durante a apnéia obstrutiva do sono, doenças pulmonares obstrutivas crônicas, traumatismos cranianos ou acidentes vasculares encefálicos (Bao e col., 1997; Reissmann e col., 2000; Gordon, 2001). A habilidade dos organismos em sustentar as funções celulares vitais em situações como estas varia amplamente entre os animais. Pode-se observar, nos vários grupos de vertebrados e até em um organismo unicelular, o *Paramecium caudatum*, a existência da capacidade de gerar respostas adaptativas à hipóxia, que ajudam a minimizar os efeitos deletérios da deficiência de oxigênio (Wood, 1995). Uma dessas respostas parece ser a anapirexia (Steiner e Branco, 2002). Durante a anapirexia ocorre diminuição do consumo de oxigênio (lembrando que esta é uma resposta vantajosa numa condição hipóxica), da formação de radicais livres e de edema tecidual, além de redução da toxicidade de várias substâncias, o que constitui efeito protetor para tecidos isquêmicos (Gordon, 2001). Além disso, ocorre atenuação da hiperventilação e do aumento do débito cardíaco (Wood, 1995; Steiner e Branco, 2002) e inibição da termogênese (Mortola e Gautier, 1995; Gautier, 1996; Barros e col., 2001), respostas de alto custo energético. Neste sentido, os benefícios da anapirexia refletem-se no aumento da sobrevida durante exposição à hipóxia, o que já foi observado em ratos (Wood, 1995, Wood e Stabenau, 1998), camundongos (Artru e Michenfelder, 1981), lagartos (Hicks e Wood, 1985) e no *Paramecium* (Malvin e Wood, 1992).

Sabe-se que a queda de Tc induzida por hipóxia é resultado de um decréscimo na produção de energia térmica e um aumento na perda desta por calor (Gautier e col., 1987; Barros e col., 2001; Tattersall e Milson, 2003). Isto indica que tal queda da Tc induzida pela hipóxia é um mecanismo **regulado**, e não uma ausência de controle por causa da baixa disponibilidade de oxigênio. Vários estudos mostram que quando animais de diversas espécies (ectotérmicos e endotérmicos) são submetidos à hipóxia e colocados em um gradiente de temperatura (uma câmara onde existem várias opções de Ta), estes

selecionam regiões mais frias do que normalmente o fariam em uma situação controle (Wood, 1991; Bicego e col., 2007). A seleção de uma Ta mais baixa contribui para a queda da Tc. Essa é mais uma evidência de que a anapirexia não é uma falha no sistema termorregulador como a hipotermia.

Num contexto clínico, em situações em que o O₂ constitui um fator limitante, como hemorragia, anemia, isquemia, envenenamento e em alguns procedimentos cirúrgicos, como cirurgias cardíacas e traumas cranianos, uma das terapêuticas empregadas é a hipotermia forçada (Schwab e col., 1997; Holzer e col., 1997, Gordon, 2001; Kline e col., 2004), como forma de facilitar a recuperação e o tratamento do paciente. Entretanto, a hipotermia forçada, apesar de seus benefícios terapêuticos, apresenta uma desvantagem que é o aumento do gasto energético (diferentemente da anapirexia) do paciente em resposta ao resfriamento forçado, o que torna necessário o uso de agentes farmacológicos inibidores das respostas de produção de energia térmica (Gordon, 2001).

Dessa forma, o conhecimento dos mecanismos envolvidos na anapirexia é relevante tanto para o melhor entendimento dos processos termorreguladores e metabólicos em condições encontradas naturalmente quanto para uma possível aplicação clínica.

Foram descritos alguns mediadores químicos da anapirexia induzida por hipóxia atuando na região anteroventral da APO (AVPO – sítio pré-óptico envolvido no desenvolvimento da anapirexia e da febre), tais como: dopamina (Barros e col., 2004), serotonina (Gargaglioni e col., 2005), óxido nítrico (Steiner e col., 2002) e opióides endógenos (Scarpellini e col., 2009). Por outro lado, adenosina (Barros e Branco, 2000) e monóxido de carbono (Paro e col., 2001) parecem atuar em algum outro sítio no SNC para induzir e inibir, respectivamente, a anapirexia hipóxica.

Recentemente, acrescentou-se à lista de mediadores da anapirexia hipóxica, opióides endógenos atuando em receptores kappa, mi e delta na AVPO (Scarpellini e col., 2009). Foi demonstrado que os receptores kappa participam da indução da queda de Tc durante exposição à hipóxia e os receptores mi e delta estão envolvidos no retorno da Tc ao estado eutérmico após o término do estímulo hipóxico (Scarpellini e col., 2009).

Em suma, a anapirexia parece ser o resultado da ação de agentes químicos indutores e inibidores da queda de Tc, atuando no SNC. Na Fig. 2 está representada uma resposta anapirética típica de ratos sob exposição aguda (60 minutos) a uma mistura gasosa contendo 7% de oxigênio, mostrando os mediadores envolvidos no desenvolvimento da anapirexia e no retorno ao estado eutérmico pós hipóxia.

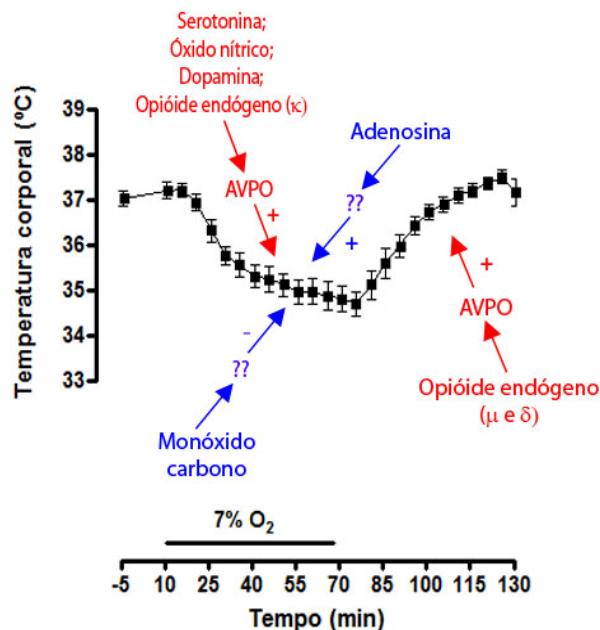


Fig. 2 – Gráfico de resposta típica da queda de Tc frente à hipóxia (7% O₂) por 1h em ratos. Em vermelho estão evidenciados os agentes que atuam na área pré-óptica anteroventral (AVPO) induzindo (+) a redução da Tc durante a exposição à hipóxia (serotonina, óxido nítrico, dopamina e opióides endógenos atuando em receptor κ) e o retorno da Tc aos valores basais após o término da hipóxia (opióides endógenos atuando em receptores μ e δ). Além desses, outros agentes (em azul) atuam no sistema nervoso central, em sítios ainda não descritos (??), estimulando (adenosina; +) e inibindo (monóxido de carbono; -) tal resposta anapirética. Fonte: Branco e col., 2006; Scarpellini e col., 2009

5. CONCLUSÃO

É interessante notar que, grande avanço tem sido observado em relação ao entendimento dos mecanismos termorreguladores nos últimos anos, mas ainda há muito que se pesquisar nesse campo, como as vias específicas (sensores, processamento central e efetores) envolvidas em cada estado térmico, inclusive na anapirexia. Quanto a essa última, os resultados do nosso estudo (Scarpellini e col., 2009) juntamente com os dados da literatura (revisado por Branco e col. 2006 e Bicego e col., 2007) indicam que a APO é uma região encefálica chave para a redução da Tc durante a exposição à hipóxia, onde atua uma combinação de agentes indutores e inibidores de tal resposta.

Agradecimentos. FAPESP.

Bibliografia

- Akil, H., Watson, S. J., Young, E., Khachaturian, H. e Walker, J. M. (1984). Endogenous opioides: biology and function. *Annual Review of Neuroscience* 7, 223-255.
- Appelbaum, B. D. e Holtzman, S. G. (1986). Stress-induced changes in the analgesic and thermic effects of opioid peptides in the rat. *Brain Research* 377, 330-336.
- Artru, A. A., e Michenfelder, J. D. (1981) Influence of hypothermia or hyperthermia alone or in combination with pentobarbital and phenytoin on survival time in hypoxic mice. *Anesthesia and Analgesia* 60, 867-870.

- Bao, G., Randhawa, P. M. e Fletcher, E. C. (1997). Acute blood pressure elevation during repetitive hypocapnic and eucapnic hypoxia in rats. *Journal of Applied Physiology* 82(4), 1071-1078.
- Blatteis, C. M., (1998). Body temperature. In: Blatteis, C. *Physiology and Pathophysiology of Temperature Regulation*. Singapore : World Scientific 13-22.
- Barros, R. C. H. e Branco, L. G. S. (2000). Role of central adenosine in the respiratory and thermoregulatory responses to hypoxia. *Neuroreport* 11,193-197.
- Barros, R. C., Zimmer, M. E. e Branco, L. G., Milsom, W. K. (2001). Hypoxic metabolic response of the golden-mantled ground squirrel. *Journal of Applied Physiology* 91(2), 603-612.
- Barros, R. C. H., Branco, L. G. S. e Cárnio, E. C. (2004). Evidence for thermoregulation by dopamine D1 and D2 receptors in the anteroventral preoptic region during normoxia and hypoxia. *Brain Research* 1030(2), 165-171.
- Bicego, K. C., Barros, R. C. H. e Branco, L. G. S. (2007). Physiology of temperature regulation: Comparative aspects. *Comparative Biochemistry and Physiology* 147, 616-639.
- Bicudo, J. E. P. W., Bianco, A. C. e Vianna, C. R. (2002). Adaptive thermogenesis in hummingbirds. *Journal of Experimental Biology* 205, 2267-2273.
- Boulant, J. A. (1998). Neural thermal reception and regulation of body temperature. In: Blatteis, C. *Physiology and Pathophysiology of Temperature Regulation*. Singapore :World Scientific 93-105.
- Boulant, J. A (2006). Neuronal basis of Hammel's model for set-point thermoregulation. *Journal of Applied Physiology* 100,1347-1354.
- Branco, L. G. S., Steiner, A. A. e Bicego, K. C. (2005). Regulação Endócrina da Temperatura Corporal. In: Antunes-Rodrigues, J., Moreira, A. C., Elias, L. L. K., Castro, M. *Neuroendocrinologia Básica e Aplicada*. São Paulo: Guanabara Koogan, 64-80.
- Branco, L. G. S., Gargaglioni, L. H. e Barros, R. C. H. (2006). Anapnoea during hypoxia. *Journal of Thermal Biology* 31, 82-89.
- Broccardo, M. e Improtta, G. (1992). Hypothermic effect of D-Ala-deltorphin II, a selective δ opioid receptor agonist. *Neuroscience Letters* 139, 209-212.
- Cavicchini, E., Candeletti, S. e Ferri, S. (1988). Effects of dynorphins on body temperature of rats. *Pharmacological Research communications* 20, 603-604.
- Cooper, K. E. (1995). *Fever and antipyresis: the role of the nervous system*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Gargaglioni, L. H., Steiner, A. A. e Branco, L. G. S. (2005). Involvement of serotonergic receptors in the anteroventral preoptic region on hypoxia-induced hypothermia. *Brain Research* 1044, 16-24.
- Gautier, H., Bonora, M., Schultz, S. A. e Remmers, J. E. (1987). Hypoxia-induced changes in shivering and body temperature. *Journal of Applied Physiology* 62(6), 2477-2484.
- Gautier, H. (1996). Interactions among metabolic rate, hypoxia, and control of breathing. *Journal of Applied Physiology* 81, 521-527.
- Gordon, C. J. (2001). The therapeutic potential of regulated hypothermia. *Emergency Medicine Journal* 18, 81-89.
- Hammel H. T.(1965). Neurons and temperature regulation. In: Yamamoto, W. S., e Brobeck, J. R. *Physiological Controls and Regulations*. Philadelphia: Saunders 71-97.
- Handler, C. M., Geller, E. B. e Adler, M. W. (1992). Effect of mu-, kappa-, and delta-selective opioid agonists on thermoregulation in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 43, 1209-1216.
- Handler, C. M., Piliero, T. C., Geller, E. B. e Adler, M. W. (1994). Effect of ambient temperature on the ability of mu-, kappa- and delta-selective opioid agonists to modulate thermoregulatory mechanisms in rat. *Journal of Pharmacological and Experimental Therapeutics* 268, 847-855.
- Hicks, J. W. e Wood, S. C. (1985). Temperature regulation in lizards: effects of hypoxia. *American Journal of Physiology* 248, 595-600.
- Holzer, M., Behringer, W., Schorkhuber, W., Zeiner, A., Sterz, F., Laggner, A. N., Frass, M., Siostrozzonek, P., Ratheiser, K. e Kaff, A. (1997). Mild hypothermia and outcome after CPR. Hypothermia for Cardiac Arrest (HACA) Study Group. *Acta Physiologica Scandinavica Supplement* 111, 55-58.
- Jordan, B., e Devi, L. A. (1998). Molecular mechanisms of opioid receptor signal transduction. *British Journal of Anaesthesia* 81, 12-19.
- Kline, A. E., Massucci, J. L., Dixon, C. E., Zafonte, R. D. e Bolinger, B. D. (2004). The therapeutic efficacy conferred by the 5-HT(1A) receptor agonist 8-Hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT) after experimental traumatic brain injury is not mediated by concomitant hypothermia. *Journal of Neurotrauma* 21(2), 175-85.
- Kluger, M. J. (1991). Fever: role of pyrogens and cryogens. *Physiological Review* 71, 93-127.
- López-Barneo, J., Pardal, R. e Ortega-Sáenz, P. (2001) Cellular mechanisms of oxygen sensing. *Annual Review of Physiology*. 63, 259-287.
- Malvin, G. M. e Wood, S. C. (1992). Behavioral hypothermia and survival of hypoxic protozoans *Paramecium caudatum*. *Science*. 255,1423-25.
- Matsuda, T., Hori T. e Nakashima. T. (1992). Thermal and PGE₂ sensitivity of the organum vasculosum lamina terminalis region and preoptic area in rat brain slices. *The Journal of Physiology* 454, 197-212.
- Mortola, J. P., Gautier, H. (1995). Interaction between metabolism and ventilation: effects of respiratory gases and temperature. In: Dempsey, J. A. e Pack, A. I. *Regulation of breathing*. Nova York:Marcel De&er 1011-1064.
- Paro, F. M., Steiner, A. A. e Branco, L. G. (2001). Thermoregulatory responses to hypoxia after inhibition of the central carbon monoxide-heme oxidase pathway. *Journal of Thermal Biology* 26, 339-343.
- Randall, D., Burggren, W. e French, K. (2000). *Eckert - Fisiologia Animal*. 4ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 729 p.
- Reissmann, H. K., Ranieri, V. M., Goldberg, P. e Gottfried, S. B. (2000) Continuous positive airway pressure facilitates spontaneous breathing in weaning chronic obstructive pulmonary disease patients by improving breathing pattern and gas exchange. *Journal of Intensive Care Medicine* 26,1764-1772.
- Scarpellini, C, S., Gargaglioni, L. H., Branco, L. G. S. e Bicego, K. C. (2009). Role of preoptic opioid receptors in the body temperature reduction during hypoxia. *Brain Research*. 1286, 66-74.
- Schwab, M., Bauer, R. e Zwiener, U. (1997). Physiological effects and brain protection by hypothermia and cerebrolisin after moderate forebrain ischemia in rats. *Experimental and Toxicologic Pathology* 49, 105-116.
- Spencer, R. L., Hruby, V. J. e Burks, T. F. (1988) Body temperature response profiles for selective mu, delta, and kappa opioid agonists in restrained and unrestrained rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 246, 92-101.
- Steiner, A. A. e Branco, L. G. S. (2002) Hypoxia-induced anapnoea: implications and putative mediators. *Annual Review of Physiology*. 64, 263-288.
- Steiner, A. A., Rocha, M. J. A. e Branco, L. G. S. (2002). A neurochemical mechanism for hypoxia-induced anapnoea. *American Journal of Physiology* 283, 1412-1422.
- Tattersall, G. e Milsom, W. K. (2003). Transient peripheral warming accompanies the hypoxic metabolic response in the golden-mantled ground squirrel. *The Journal of Experimental Biology* 206, 33-42.
- Xin, L., Geller, E. B. e Adler, M. W. (1997). Body temperature and analgesic effects of selective mu and kappa opioid receptor agonists microdialyzed into rat brain. *Journal of*

Pharmacology and Experimental Therapeutics 281, 499-507.

Wood, S. C. (1991). Interaction between hypoxia and hypothermia Annual Review of Physiology 53, 71-85.

Wood, S. C. (1995). Oxygen as a modulator of body temperature. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 28, 1249-1256.

Wood, S. C, e Stabenau, E. K. (1998). Effect of gender on thermoregulation and survival of hypoxic rats. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 2(2), 155-158.