ELVIS VIANA DE LUCENA

INTERAÇÃO ENTRE O GRUPAMENTO PARAFACIAL/NÚCLEO RETROTRAPEZÓIDE E A REGIÃO KÖLLIKER-FUSE NA MODULAÇÃO DO PADRÃO RESPIRATÓRIO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiologia Humana do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Fisiologia Humana

Orientador: Prof. Dr. Thiago dos Santos Moreira

Versão original

São Paulo
2015

Resumo

LUCENA, E. V. **Interação entre o grupamento parafacial/núcleo retrotrapezóide e a região kölliker-fuse na modulação do padrão respiratório.** 2015. 66 f. Dissertação (Mestrado em Fisiologia Humana) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

O padrão respiratório pode ser dividido em quatro fases: pré-inspiração (PrI), inspiração (I), pós-inspiração ou fase 1 da expiração (PI/E1) e a expiração ativa (E2). A região parafacial/núcleo retrotrapezóide (pFRG/RTN), localizada na superfície ventrolateral do bulbo, contém duas populações distintas de neurônios: neurônios que expressam o fator de transcrição Phox2b e que estão envolvidos na quimiorrecepção central e na I, bem como neurônios que estão envolvidos na geração da atividade expiratória (E2). Diante disso, o objetivo do presente estudo foi verificar o envolvimento dessa região no controle da atividade PrI e PI em ratos Wistar adultos (270-320 g, n = 5/grupo). Foram registradas a pressão arterial média (PAM), atividade eletromiográfica dos músculos genioglosso (GG_{EMG}), diafragma (Dia_{EMG}) e abdominal (Abd_{EMG}) e a atividade elétrica do nervo vago em ratos ventilados artificialmente e anestesiados com uretano. A injeção unilateral de NMDA (5 pmol/50 nl) no pFRG/RTN de animais anestesiados foi capaz de promover um aumento da PAM (13 ± 6 mmHg), da atividade elétrica dos músculos GG_{EMG} (21 ± 3%), do Dia_{EMG} (25 ± 5%), além de gerar a atividade expiratória observada no registro da atividade do Abd_{EMG}. Adicionalmente, a estimulação do pFRG/RTN promoveu um aumento da atividade pós-inspiratória (57 ± 9%). A injeção bilateral de muscimol na região de KF eliminou a atividade do GG_{EMG} (2 ± 2%), mas apenas reduziu a atividade do DiaEMG (12 ± 2%) e do Abd_{EMG} (111 ± 13%) induzida pela injeção de NMDA no RTN. Além disso, a inibição da região do KF foi capaz de eliminar o aumento da atividade do GG_{EMG} (6 ± 4 vs. salina: 47 ± 9%) após a hipercapnia (10% CO_2). A injeção de muscimol no KF apenas reduziu a atividade do Dia_{EMG} (25 ± 6 vs. salina: 43 ± 8%) e a atividade do Abd_{EMG} (213 ± 23 vs. salina: 335 ± 18%) induzidas pela hipercapnia. Os resultados do presente trabalho mostram uma primeira evidência de que a região do pFRG/RTN, além de estar envolvida no controle da atividade I e E2, parece ter uma participação na geração da atividade pré e pós-inspiratória. Mais que isso, nosso trabalho também apresenta evidências de que essas respostas respiratórias são moduladas pela atividade de KF, principalmente no que diz respeito a atividade pré-inspiratória.

Palavras-chaves: Fisiologia. Respiração. Ventilação. Quimiorreflexo. Núcleo Retrotrapezóide. KÖLLIKER-FUSE. Pós-inspiração. Pré-inspiração. Eletromiografia.

Abstract

LUCENA, E. V. **Interaction between the retrotrapezoid nucleus/parafacial region and the kölliker-fuse area in the modulation of the respiratory pattern.** 2015. 66 f. Masters thesis (Human Physiology) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

Breathing pattern may be divided into four phases: pre-inspiration (PrI), inspiration (I), post-inspiration or first phase of expiration (PI/E1) and the active expiration (E2). The parafacial/retrotrapezoid region (pFRG/RTN) located in the ventrolateral surface of the braistem contains two distinct types of neuronal populations: neurons that express the transcription factor PHOX2B and are involved in the central chemoreception and I, and neurons that are involved in the generation of expiratory activity (E2). Thus, the aim of this study was to investigate the involvement of this region in the control of PrI and PI activity in adult male Wistar rats (270-320 g, n = 5/group). Mean arterial pressure (MAP), the electromyographic activity of the genioglossus muscles (GG_{EMG}), diaphragm (Dia_{EMG}) and abdominal (Abd_{EMG}) and the electrical activity of the vagus nerve were recorded in rats artificially ventilated and urethane anesthetized. Unilateral injection of NMDA (5 pmol/50 nl) in the pFRG/RTN of anesthetized animals was able to produce an increase in MAP (13 ± 6 mmHg), GG_{EMG} (21 ± 3%), Dia_{EMG} (25 ± 5%), and elicit an expiratory activity in the Abd_{EMG}. In addition, pFRG/RTN stimulation increase post-inspiratory activity (57 ± 9%). Bilateral injection of muscimol (100 pmol/50 nl) into the KF eliminated the GG_{EMG} (2 ± 2%), but only reduced the Dia_{EMG} (12 ± 2%) and Abd_{EMG} (111 ± 13%) induced by NMDA injection into the pFRG/RTN. Muscimol bilaterally into the KF was able to eliminate GG_{EMG} (6 ± 4 vs. saline: 47 ± 9%) after hypercapnia (10% CO_2). Muscimol into the KF reduced the Dia_{EMG} (25 ± 6 vs. saline: 43 ± 8%) and Abd_{EMG} (213 ± 23 vs. saline: 335 ± 18%) produced by hypercapnia. The results of the present study showed for the first time that the pFRG/RTN region it is not only involved in the control of inspiration and expiration, but shows to have a role in the pre- and post-inspiratory activity. Moreover, our work also presents evidence that these respiratory responses are modulated by KF network, especially those related to the control of the pre-inspiratory activity.

Keywords: Physiology. Respiration. Ventilation. Chemoreflex. retrotrapezoid nucleus. Kölliker-FUSE. Post-inspiration. Pre-inspiration. Electromyography.

1 Introdução

O sistema respiratório possui diversas funções, dentre as quais podemos destacar sua participação na manutenção da temperatura, na fonação, nos processos mastigatórios e de deglutição e principalmente no processo de trocas gasosas pulmonares. Assim, o sistema respiratório garante o fornecimento adequado de oxigênio (O_2) e a remoção de dióxido de carbono (CO_2) dos tecidos. De particular interesse, esta última função promove ainda a regulação do pH plasmático, mantendo-o dentro dos limites de normalidade fisiológica. O sistema respiratório inclui os pulmões e uma série de vias aéreas que os conectam ao ambiente externo, fazendo com que a musculatura respiratória trabalhe de forma coordenada para assegurar um adequado fluxo de ar para os pulmões.

1.1 Músculos Respiratórios

A remoção constante do ar alveolar é assegurada pelos movimentos da caixa torácica na chamada mecânica respiratória. Durante a inspiração, a cavidade torácica aumenta de volume e os pulmões se expandem. Com o aumento da capacidade pulmonar e queda da pressão no interior do sistema respiratório, temos um fluxo de ar unidirecional no sentido atmosfera para os pulmões. Ao fim do processo inspiratório, temos o processo de expiração que constitui um mecanismo passivo com diminuição do volume pulmonar e expulsão do ar. A inspiração se faz pela contração da musculatura inspiratória, enquanto a expiração em condições de repouso é passiva, ou seja, não há contração da musculatura expiratória (FELDMAN et al., 2013; RICHTER; SMITH, 2014; SMITH et al., 2007).

Os dois principais músculos da inspiração são: diafragma e intercostais externos. O diafragma é inervado pelos nervos frênicos direito e esquerdo, oriundos dos segmentos cervicais 3, 4 e 5. Durante a respiração basal, a inspiração depende, principalmente, da contração do diafragma. Quando o diafragma se contrai, o conteúdo abdominal é forçado para baixo e para frente, aumentando o diâmetro do tórax. Os músculos intercostais externos também são fundamentais para a inspiração, já que são responsáveis pela elevação das costelas nas quais estão inseridos, possibilitando também o aumento no diâmetro do tórax. Esses músculos são inervados pelos nervos intercostais que emergem do primeiro ao décimo primeiro segmentos torácicos da medula espinal. Participam também da inspiração os músculos paraesternais, esterno triangular, escalenos, esternocleidomastóide e os músculos das vias aéreas superiores.

Os principais músculos das vias respiratórias superiores são os músculos que formam a língua, laringe, traquéia e brônquios. A ventilação efetiva depende da atividade coordenada entre os músculos primários da inspiração, citados anteriormente, e os músculos das vias aéreas superiores. A ativação dos músculos das vias aéreas ocorre imediatamente antes da ativação do diafragma (pré-inspiração), persiste por toda a inspiração, mantendo a estabilidade das vias aéreas superiores, reduzindo a resistência das vias respiratórias e diminuindo o trabalho respiratório e termina milissegundos após o final da inspiração (pós-inspiração, onde há o fechamento da glote, mantendo o ar pressurizado por mais tempo nas zonas de condutância, afim de otimizar as trocas gasosas. A insuficiência de tais músculos acarreta colapso das vias respiratórias superiores no decorrer da inspiração. O estreitamento das vias respiratórias em combinação com a fraqueza de músculos inspiratórios leva a hipoventilação e hipoxemia, principalmente durante o sono. Todos os músculos da laringe, traquéia e brônquios são inervados por ramos do nervo vago como o nervo laríngeo recorrente, nervo laríngeo superior e nervo faríngeo recorrente, ao passo que o músculo genioglosso, um dos músculos que controlam a musculatura da língua, é inervado pelo nervo motor do hipoglosso.

1.2 Controle neural da respiração

A contração dos músculos respiratórios depende de impulsos nervosos originados em regiões no sistema nervoso central (SNC) que participam ativamente no controle da musculatura respiratória, podendo exercer sua atividade de forma voluntária ou involuntária. Em geral esses comandos podem ser gerados em áreas corticais superiores e recrutados de forma consciente durante manobras especiais, porém, o controle motor é essencialmente gerado de forma involuntária e, assim como a maioria dos comandos fundamentais para assegurar a sobrevivência ou integridade do indivíduo, são gerados ou modulados por estruturas subcorticais, localizadas no diencéfalo e/ou tronco encefálico (CEZARIO et al., 2008; GUYENET et al., 2010; SWANSON, 2000).

Dentre os grupamentos neurais que controlam a atividade respiratória podemos destacar regiões dorsais e ventrais distribuídas ao longo do eixo rostrocaudal do tronco encefálico.

O sub-núcleo ventrolateral do núcleo do trato solitário (NTS) contém neurônios predominantemente inspiratórios e corresponde à subdivisão chamada de Grupamento Respiratório Dorsal (GRD) (DE CASTRO et al., 1994). O Grupamento Respiratório Ventral (GRV) contém importantes áreas neurais envolvidos no controle respiratório. A região caudal

à área postrema contém neurônios pré-motores expiratórios e recebe o nome de Grupamento Respiratório Ventral caudal (GRVc) (FORTUNA et al., 2008). O Grupamento Respiratório Ventral rostral (GRVr), localizado ao nível da área postrema, apresenta neurônios pré-motores inspiratórios que se projetam para neurônios motores que dão origem ao nervo frênico e inervam o principal músculo respiratório, o diafragma (STORNETTA et al., 2003). Imediatamente adjacente ao GRVr está localizado o grupamento pré-Bötzinger (pré-BötC). Evidências experimentais apontam uma atividade marcapasso destes neurônios, sendo eles, portanto, responsáveis por gerar o ritmo inspiratório (FELDMAN; DEL NEGRO, 2006; SMITH et al., 1991). O grupamento denominado de complexo Bötzinger (BötC), localizado imediatamente rostral ao pré-BötC, contém interneurônios inibitórios, envolvidos no processo expiratório (SCHREIHOFER; GUYENET, 1997). Ainda na região ventrolateral do bulbo, existe um conjunto de neurônios localizados ventralmente ao núcleo motor do nervo facial conhecido como grupamento parafacial ou núcleo retrotrapezóide (RTN) (CONNELLY et al., 1989). A particularidade mais relevante apresentada pelos neurônios do RTN é a capacidade de detectar o aumento da pressão parcial de CO_2 (P_{CO2}) plasmática assim como a conseqüente redução do pH, gerando rapidamente o aumento da atividade respiratória, sendo esse fenômeno chamado de quimiorrecepção central (MULKEY et al., 2004; TAKAKURA et al., 2006; SMITH et al., 2006).

Além desses grupamentos, existem evidências bastante convincentes na literatura sobre a participação de outros núcleos na modulação da atividade respiratória como, por exemplo, os núcleos serotonérgicos da Rafe, localizados na linha mediana do bulbo (DEPUY et al., 2011; RICHERSON, 2004), os grupamentos catecolaminérgicos pontinos A5 e A6 (BIANCARDI et al., 2008; TAXINI et al., 2011), o núcleo fastigial do cerebelo (MARTINO et al., 2006) e os neurônios orexinérgicos do hipotálamo (DENG et al., 2007; WILLIAMS et al., 2007).

1.3 Caracterização do núcleo retrotrapezóide (RTN)

Como mencionado anteriormente, o RTN está localizado muito próximo da superfície ventrolateral do bulbo (CONNELLY et al., 1990; MULKEY et al., 2004). Este núcleo é constituído por aproximadamente 2000 neurônios no rato, os quais se estendem ventralmente ao núcleo motor do facial desde sua porção mais caudal até a porção caudal do corpo trapezóide, englobando uma distância de aproximadamente 2,0 mm (Figura 2) (TAKAKURA et al., 2008, 2014).

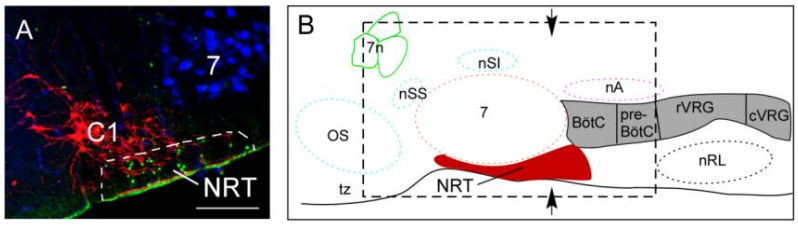

Figura 1 - Localização e fenótipo dos neurônios da região do Núcleo retrotrapezóide e áreas adjacentes

A: Imunorreatividade nuclear para o gene Phox2b (Alexa 488, verde) no núcleo retrotrapezóide (NRT) em uma secção coronal do bulbo de um rato. A localização do NRT esta no mesmo nível das setas indicadas na figura B. Imunorreatividade para Tirosina Hidroxilase (Cy3, vermelho), indicando a localização do grupamento adrenérgico C1. Imunorreatividade dos neurônios motores do núcleo facial (7) após a injeção do traçador retrógrado Fluor Gold intraperitonealmente. B: Representação esquemática de uma secção parasagital de um cérebro de rato desde a ponte até o bulbo (Feldman e Del Negro, 2006). O NRT está marcado em vermelho e as outras regiões da coluna respiratória estão marcadas em cinza (BotC, complexo Botzinger; pre-BotC, complexo pré-Botzinger, rVRG, coluna respiratória rostro-ventral; cVRG, coluna respiratória caudo-ventral). Escala em A: 100 μm. nA, núcleo ambíguo; nRL, núcleo reticular lateral; nSI, núcleo salivatório inferior; SS, núcleo salivatório superior; OS, oliva superior; tz, corpo trapezóide; 7n, nervo facial.

Existem evidências que sugerem que esses neurônios são responsáveis pelo controle do movimento inspiratório, já que eles se projetam para regiões mais caudais da coluna respiratória ventral e para os neurônios motores que controlam a inspiração (DOBBINS; FELDMAN, 1994).

Além disso, trabalhos anteriores mostraram que esses neurônios estão envolvidos na quimiorrecepção central (FELDMAN et al.., 2003; NATTIE et al.., 1991, 1994, 2002; NATTIE e LI, 2008) e respondem frente uma situação de hipercapnia (aumento da concentração de CO_2) (OKADA et al.., 2002; PUTNAN et al.., 2004; SATO et al.., 1992).

Estudos recentes da literatura têm mostrado uma importante interação entre os quimiorreceptores periféricos e os quimiorreceptores centrais localizados no RTN (MULKEY et al., 2004; SMITH et al., 2006; TAKAKURA et al., 2006). A estimulação dos quimiorreceptores carotídeos promove um aumento na freqüência de disparos dos neurônios do RTN. Entretanto, essa resposta deixa de existir em animais com a desnervação dos quimiorreceptores periféricos sem nenhum prejuízo da propriedade intrínseca desses neurônios em resposta à hipercapnia (MULKEY et al., 2004). Ademais, projeções diretas, predominantemente excitatórias, do NTS comissural (NTScom) para neurônios do RTN também já foram descritas (TAKAKURA et al., 2006; WENKER et al., 2013). Dessa maneira, esses dados sugerem que o RTN e o NTScom representam dois importantes locais onde ocorrem integrações respiratórias. Além de receber densas projeções do NTScom, o RTN estabelece ainda conexões recíprocas com outras áreas cardiorrespiratórias como o

núcleo parabraquial lateral, coluna respiratória ventral, núcleo do Kolliker-Fuse, grupamento noradrenérgico A5 e áreas hipotalâmicas (ROSIN et al., 2006). Esta organização anátomo-funcional sugere uma integração entre o quimiorreflexo central, a regulação central da respiração e funções autônomas (MOREIRA et al., 2011; ROSIN et al., 2006), indicando que a modulação promovida pelo RTN depende exclusivamente de seus alvos de projeção (GUYENET; MULKEY, 2010; ROSIN et al., 2006).

Até o presente momento, sabe-se que os neurônios do RTN são neurônios não colinérgicos e não aminérgicos, altamente responsivos à substância P e predominantemente glutamatérgicos (GUYENET; MULKEY, 2010; LAZARENKO et al., 2009; MULKEY et al., 2004; ROSIN et al., 2006; TAKAKURA et al., 2008, 2014). Essas assinaturas bioquímicas do RTN podem ser identificadas por imunoistoquímica e utilizadas como referência para identificação e delimitação do núcleo. O fator de transcrição Phox2b constitui outra importante característica desses neurônios e também pode ser identificado por imunoistoquímica, sendo mais um fator para sua identificação (ABBOTT et al., 2009; DUBREUIL et al., 2008; MULKEY et al., 2004; TAKAKURA et al., 2008, 2014). Esse fator de transcrição é responsável por modular a diferenciação celular e a sobrevida de restritos grupamentos neuronais localizados na ponte e no bulbo, incluindo o RTN (AMIEL et al., 2003).

Por fim, estudos mais recentes têm procurado relacionar o RTN também à geração da expiração ativa (ABDALA et al.., 2009; JANCZEWSKI; FELDMAN, 2006a, 2006b; PAGLIARDINI et al.., 2011; MORAES et al.., 2014). Dados da literatura demonstraram que uma subpopulação de células do RTN em ratos adultos estão inativas em situações basais e tornam-se ritmicamente ativas durante hipercapnia (MARINA et al.., 2010) ou desinibições locais (MOLKOV et al.., 2010; PAGLIARDINI et al.., 2011). Experimentos realizados em 2011 por Pagliardini e colaboradores sugerem que o RTN contém um oscilador condicional que gera expiração ativa; entretanto, existe uma inibição sináptica para o RTN que suprime a expiração ativa (PAGLIARDINI et al.., 2011) e pode ser inibida durante uma situação de hipercapnia, hipóxia ou qualquer situação em que existe a necessidade da expiração ativa. Entretanto, até o presente momento, não se sabe a procedência desta inibição para o RTN. A literatura sugere algumas possíveis regiões como o NTS, a região do Kolliker-Fuse (KF) (CHAMBERLIN, MOREIRA et al.., 2007, 2004; ROSIN et al.., 2006; TAKAKURA et al.., 2007), e o complexo de Botzinger (CREAM et al.., 2002; ROSIN et al., 2006).

1.4 Núcleos pontinos envolvidos no controle respiratório

Várias são as evidências experimentais de que os núcleos pontinos apresentam uma importante contribuição na organização da respiração normal, também chamada de eupneica. Há mais de 100 anos foi estabelecido que secções bilaterais do nervo vago combinada com transecções encefálicas localizadas caudais aos colículos produziam sérias alterações respiratórias com prolongamentos do tempo de inspiração chamado de padrão apneuse (MARCKWALD, 1887).

Os núcleos da ponte constituem uma extensão rostral e lateral da coluna respiratória ventral e estão envolvidos em diferentes modulações na atividade respiratória (DUTSCHMANN; DICK, 2012; SMITH et al., 2007). Dependendo da localização pontina, facilitações ou inibições respiratórias podem ser observadas mediante manipulações em núcleos específicos. Tais respostas incluem taquipnéia, bradipnéia, apneuse e apnéia (ALHEID et al., 2004; CHAMBERLEIN, 2004). Os núcleos pontinos incluem o grupamento noradrenérgico A5, a região intertrigeminal (ITR), o complexo parabraquial (núcleos parabraquial lateral e medial) e a rergião Kolliker-Fuse (KF).

O complexo parabraquial, que inclui o núcleo parabraquial lateral e medial, está envolvido no controle respiratório, cardiovascular, regulação do equilíbrio hidroeletrolítico e no processamento dos estímulos nociceptivos. A heterogeneidade de suas funções fisiológicas é suportada por sua complexa rede de conexões neurais, além de sua organização topográfica. Estudos revelaram que os núcleos do complexo parabraquial são os principais alvos do núcleo do trato solitário (NTS), o qual recebe aferências dos nervos vago e glossofaríngeo (LOEWY et al.,1978). Projeções eferentes do complexo parabraquial inervam todos os neurônios envolvidos no controle respiratório, incluindo a área A5, toda a coluna respiratória ventral, o NTS e o núcleo ambíguo (DOBBINS, et al., 1994). A região KF apresenta uma intensa projeção para toda a coluna respiratória ventral, bem como para os neurônios pré-motores e motores do bulbo e da medula espinal (EZURE, 2004; YOKOTA et al., 2003). Essa região parece também participar nas adaptações de alguns reflexos respiratórios, incluindo o reflexo de Hering-Breuer e o quimiorreflexo periférico (DAMASCENO et al., 2014, 2015; KOSHIYA; GUYENET, 1994; SONG; POON, 2004).

7 Conclusão

No presente estudo mostramos que a estimulação do pFRG/RTN além de promover um aumento da atividade inspiratória e expiratória, é capaz de aumentar a atividade pré e pós-inspiratória, o que tornaria as atividades inspiratória e expiratória mais eficientes. Dessa maneira, gostaríamos de classificar a região do pFRG/RTN não somente como uma região do encéfalo que contém neurônios quimiossensíveis (MULKEY et al., 2004; TAKAKURA et al., 2006, 2008, 2014), mas uma região crucial para a manutenção do padrão respiratório eupneico (ABBOTT et al., 2013; BASTING et al., 2015; HUCKSTEPP et al., 2015; MARINA et al., 2010) (Fig. 17). Nossos dados acrescentam ainda uma nova peça no enigmático sistema de controle respiratório, sugerindo que os neurônios do KF e do RTN interagem entre si e participam de mecanismos facilitadores para o controle da respiração e durante a ativação do quimiorreflexo central (Fig. 17).

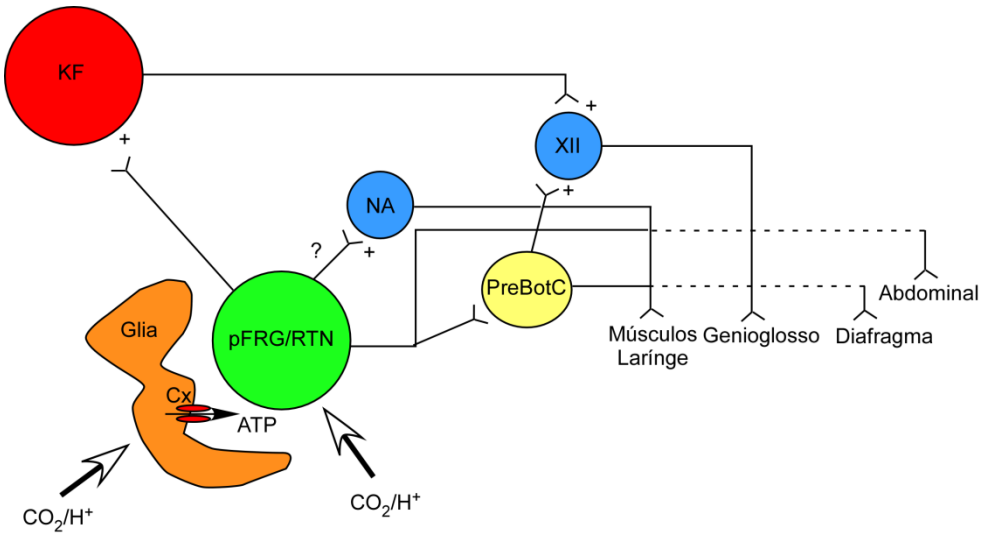

Figura 2 - Modelo esquemático de possíveis mecanismos do tronco encefálico envolvidos no controle do padrão respiratório

O aumento dos níveis de CO_2 no licor ou no plasma promove a ativação dos quimiorreceptores centrais de maneira direta, via ativação dos neurônios localizados na região do núcleo retrotrapezóide (RTN), ou de maneira indireta via ativação de células da glia na superfície ventral. Células da glia, localizadas na superfície ventral, seriam também ativadas pelo aumento dos níveis de CO_2/H^+ promovendo a liberação de ATP por um mecanismo dependente de canais de conexina (possivelmente conexinas 26) (HUCKSTEPP et al. 2010). A ativação dos quimiorreceptores centrais envia projeções excitatórias para regiões bulbares que contém neurônios responsáveis por gerar o ritmo inspiratório (Complexo de Pré-Botzinger) (FELDMAN et al., 2013). Acreditamos também que os neurônios do RTN

projetam-se para regiões pontinas localizadas na região do Kölliker-Fuse (KF) (DAMASCENO et al., 2014; ROSIN et al., 2006) bem como para os neurônios motores do núcleo ambíguo para o controle das vias aéreas. Os neurônios do KF projetam-se para os neurônios motores do núcleo motor do hipoglosso promovendo o controle da atividade pré-inspiratória (YOKOTA et al., 2015). Sabe-se que os neurônios motores do núcleo motor do hipoglosso também recebem aferências excitatórias do complexo de Pré-Bötzinger (DUTSCHMANN e DICK, 2012). Abreviações: ATP, adenosina trifosfato; Cx, canal de conexina; KF, Kölliker-Fuse; NA; núcleo ambíguo; pFRG/RTN, parafacial/núcleo retrotrapezóide; pré-BotC, complexo de pré-Bötzinger; XII, núcleo motor do hipoglosso.

Referências*

ABBOTT, S. B. et al. Optogenetic stimulation of c1 and retrotrapezoid nucleus neurons causes sleep state-dependent cardiorespiratory stimulation and arousal in rats. **Hypertension,** v. 61, n. 4, p. 835-841, Apr 2013.

ABBOTT, S. B. et al. Photostimulation of retrotrapezoid nucleus phox2b-expressing neurons in vivo produces long-lasting activation of breathing in rats. **J. Neurosci.,** v. 29, n. 18, p. 5806-5819, May 6 2009.

ABBOTT, S. B. et al. Phox2b-expressing neurons of the parafacial region regulate breathing rate, inspiration, and expiration in conscious rats. **J. Neurosci.**, v. 31, n. 45, p. 16410-16422, Nov 9 2011.

ABDALA, A. P.; SCHOORLEMMER, G. H.; COLOMBARI, E. Ablation of NK1 receptor bearing neurons in the nucleus of the solitary tract blunts cardiovascular reflexes in awake rats. **Brain. Res.,** v. 1119, n. 1, p. 165-173, Nov 13 2006.

ABRAHAM, K. A. et al. Respiratory-related activation of human abdominal muscles during exercise. **J. Physiol.,** v. 541, n. Pt 2, p. 653-663, Jun 1 2002.

ALHEID, G. F.; MILSOM, W. K.; MCCRIMMON, D. R. Pontine influences on breathing: an overview. **Respir. Physiol. Neurobiol.,** v. 143, n. 2-3, p. 105-114, Nov 15 2004.

ALIVERTI, A. et al. Human respiratory muscle actions and control during exercise. **J Appl. Physiol.,** v. 83, n. 4, p. 1256-1269, Oct 1997.

AMIEL, J. et al. Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. **Nat. Genet.,** v. 33, n. 4, p. 459-461, Apr 2003.

BARNA, B. F.; TAKAKURA, A. C.; MOREIRA, T. S. Pontomedullary and hypothalamic distribution of Fos-like immunoreactive neurons after acute exercise in rats. **Neuroscience,** v. 212, p. 120-130, Jun 14 2012.

BASTING, T. M. et al. Hypoxia Silences Retrotrapezoid Nucleus Respiratory Chemoreceptors via Alkalosis. **J. Neurosci.,** v. 35, n. 2, p. 527-543, Jan 14 2015.

BAUTISTA, T. G.; DUTSCHMANN, M. Inhibition of the pontine Kolliker-Fuse nucleus abolishes eupneic inspiratory hypoglossal motor discharge in rat. **Neuroscience,** v. 267, p. 22-29, May 16 2014.

---

* De acordo com:
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023:** informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

BELL, S. C. et al. Resting energy expenditure and oxygen cost of breathing in patients with cystic fibrosis. **Thorax,** v. 51, n. 2, p. 126-131, Feb 1996.

BIANCARDI, V. et al. Locus coeruleus noradrenergic neurons and CO2 drive to breathing. **Pflugers. Arch.,** v. 455, n. 6, p. 1119-1128, Mar 2008.

BOCHORISHVILI, G. et al. Pre-Botzinger complex receives glutamatergic innervation from galaninergic and other retrotrapezoid nucleus neurons. **J. Comp. Neurol.,** v. 520, n. 5, p. 1047-1061, Apr 1 2012.

BROWN, D. L.; GUYENET, P. G. Electrophysiological study of cardiovascular neurons in the rostral ventrolateral medulla in rats. **Circ. Res.,** v. 56, n. 3, p. 359-369, Mar 1985.

CEZARIO, A. F. et al. Hypothalamic sites responding to predator threats--the role of the dorsal premammillary nucleus in unconditioned and conditioned antipredatory defensive behavior. **Eur. J. Neurosci.,** v. 28, n. 5, p. 1003-1015, Sep 2008.

CHAMBERLIN, N. L. et al. Genioglossus premotoneurons and the negative pressure reflex in rats. **J. Physiol.,** v. 579, n. Pt 2, p. 515-526, Mar 1 2007.

CHAMBERLIN, N. L. Functional organization of the parabrachial complex and intertrigeminal region in the control of breathing. **Respir. Physiol. Neurobiol.,** v. 143, n. 2-3, p. 115-25, Nov 15 2004.

CHAMBERLIN, N. L.; SAPER, C. B. Topographic organization of respiratory responses to glutamate microstimulation of the parabrachial nucleus in the rat. **J Neurosci.,** v. 14, n. 11 Pt 1, p. 6500-6510, Nov 1994.

COLOMBARI, E.; MENANI, J. V.; TALMAN, W. T. Commissural NTS contributes to pressor responses to glutamate injected into the medial NTS of awake rats. **Am. J. Physiol.,** v. 270, n. 6 Pt 2, p. R1220-1225, Jun 1996.

CONNELLY, C. A.; ELLENBERGER, H. H.; FELDMAN, J. L. Are there serotonergic projections from raphe and retrotrapezoid nuclei to the ventral respiratory group in the rat? **Neurosci. Lett.,** v. 105, n. 1-2, p. 34-40, Oct 23 1989.

CONNELLY, C. A.; ELLENBERGER, H. H.; FELDMAN, J. L. Respiratory activity in retrotrapezoid nucleus in cat. **Am. J. Physiol.,** v. 258, n. 2 Pt 1, p. L33-44, Feb 1990.
CREAM, C.; LI, A.; NATTIE, E. The retrotrapezoid nucleus (RTN): local cytoarchitecture and afferent connections. **Respir. Physiol. Neurobiol.,** v. 130, n. 2, p. 121-137, Apr 2002.

DAMASCENO, R. S.; TAKAKURA, A. C.; MOREIRA, T. S. Regulation of the chemosensory control of breathing by Kolliker-Fuse neurons. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.,** v. 307, n. 1, p. R57-67, Jul 1 2014.

DAMASCENO, R. S.; TAKAKURA, A. C.; MOREIRA, T. S. Respiratory and sympathetic chemoreflex regulation by Kolliker-Fuse neurons in rats. **Pflugers. Arch.,** v. 467, n. 2, p. 231-239, Feb 2015.

DE CASTRO, D.; LIPSKI, J.; KANJHAN, R. Electrophysiological study of dorsal respiratory neurons in the medulla oblongata of the rat. **Brain. Res.,** v. 639, n. 1, p. 49-56, Mar 7 1994.

DEMPSEY, J. A. et al. Pathophysiology of sleep apnea. **Physiol. Rev.,** v. 90, n. 1, p. 47-112, Jan 2010.

DENG, B. S. et al. Contribution of orexin in hypercapnic chemoreflex: evidence from genetic and pharmacological disruption and supplementation studies in mice. **J. Appl. Physiol.,** v. 103, n. 5, p. 1772-1779, Nov 2007.

DEPUY, S. D. et al. Control of breathing by raphe obscurus serotonergic neurons in mice. **J. Neurosci.,** v. 31, n. 6, p. 1981-1990, Feb 9 2011.

DOBBINS, E. G.; FELDMAN, J. L. Brainstem network controlling descending drive to phrenic motoneurons in rat. **J. Comp. Neurol.,** v. 347, n. 1, p. 64-86, Sep 1 1994.

DUBREUIL, V. et al. A human mutation in Phox2b causes lack of CO2 chemosensitivity, fatal central apnea, and specific loss of parafacial neurons. **Proc Natl Acad. Sci. U. S. A.,** v. 105, n. 3, p. 1067-1072, Jan 22 2008.

DUTSCHMANN, M. et al. Learning to breathe: habituation of Hering-Breuer inflation reflex emerges with postnatal brainstem maturation. **Respir. Physiol. Neurobiol.,** v. 195, p. 44-49, May 1 2014.

DUTSCHMANN, M.; DICK, T. E. Pontine mechanisms of respiratory control. **Compr Physiol,** v. 2, n. 4, p. 2443-2469, Oct 2012.

EZURE, K. Respiration-related afferents to parabrachial pontine regions. **Respir Physiol. Neurobiol.,** v. 143, n. 2-3, p. 167-175, Nov 15 2004.

FELDMAN, J. L. Chapter 14--looking forward to breathing. **Prog. Brain. Res.,** v. 188, p. 213-218, 2011

FELDMAN, J. L.; DEL NEGRO, C. A. Looking for inspiration: new perspectives on respiratory rhythm. **Nat. Rev. Neurosci.**, v. 7, n. 3, p. 232-242, Mar 2006

FELDMAN, J. L.; DEL NEGRO, C. A.; GRAY, P. A. Understanding the rhythm of breathing: so near, yet so far. **Annu. Rev. Physiol.**, v. 75, p. 423-452, 2013.

FELDMAN, J. L.; MITCHELL, G. S.; NATTIE, E. E. Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity. **Annu. Rev. Neurosci.,** v. 26, p. 239-266, 2003.

FORTUNA, M. G. et al. Botzinger expiratory-augmenting neurons and the parafacial respiratory group. **J. Neurosci.,** v. 28, n. 10, p. 2506-2515, Mar 5 2008.

FRANCHINI, K. G.; KRIEGER, E. M. Cardiovascular responses of conscious rats to carotid body chemoreceptor stimulation by intravenous KCN. **J. Auton. Nerv. Syst.,** v. 42, n. 1, p. 63-69, Jan 1993.

FREGOSI, R. F. Influence of hypoxia and carotid sinus nerve stimulation on abdominal muscle activities in the cat. **J. Appl. Physiol. (1985),** v. 76, n. 2, p. 602-609, Feb 1994.

FREGOSI, R. F.; BARTLETT, D., JR. Central inspiratory influence on abdominal expiratory nerve activity. **J. Appl. Physiol. (1985),** v. 65, n. 4, p. 1647-1654, Oct 1988.

FUKUDA, H.; FUKAI, K. Postural change and straining induced by distension of the rectum, vagina and urinary bladder of decerebrate dogs. **Brain. Res.,** v. 380, n. 2, p. 276-286, Aug 20 1986.

GARDNER, W. N. The pattern of breathing following step changes of alveolar partial pressures of carbon dioxide and oxygen in man. **J. Physiol.,** v. 300, p. 55-73, Mar 1980.

GRACE, K.P.; HUGHES, S,W.; HORNER, R.L. Identification of the Mechanism Mediating Genioglossus Muscle Suppression in REM Sleep. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,** 2013

GRAY, P. A. et al. Normal breathing requires preBotzinger complex neurokinin-1 receptor-expressing neurons. **Nat. Neurosci.,** v. 4, n. 9, p. 927-930, Sep 2001.

GUYENET, P. G. et al. Central CO2 chemoreception and integrated neural mechanisms of cardiovascular and respiratory control. **J. Appl. Physiol.,** v. 108, n. 4, p. 995-1002, Apr 2010.

GUYENET, P. G. et al. Regulation of ventral surface chemoreceptors by the central respiratory pattern generator. **J. Neurosci.,** v. 25, n. 39, p. 8938-8947, Sep 28 2005.

GUYENET, P. G.; MULKEY, D. K. Retrotrapezoid nucleus and parafacial respiratory group. **Respir. Physiol. Neurobiol.,** v. 173, n. 3, p. 244-255, Oct 31 2010.

GUYNET, C. et al. Resetting the site: redirecting integration of an insertion sequence in a predictable way. **Mol. Cell.,** v. 34, n. 5, p. 612-619, Jun 12 2009.

HORNER, R. L.; HUGHES, S. W.; MALHOTRA, A. State-dependent and reflex drives to the upper airway: basic physiology with clinical implications. **J. Appl. Physiol., (1985),** v. 116, n. 3, p. 325-336, Feb 1 2014.

HUCKSTEPP, R. T. et al. Connexin hemichannel-mediated CO2-dependent release of ATP in the medulla oblongata contributes to central respiratory chemosensitivity. **J. Physiol.,** v. 588, n. Pt 20, p. 3901-3920, Oct 15 2010.

HUCKSTEPP, R. T. et al. Role of parafacial nuclei in control of breathing in adult rats. **J. Neurosci.,** v. 35, n. 3, p. 1052-1067, Jan 21 2015.

IIZUKA, M.; FREGOSI, R. F. Influence of hypercapnic acidosis and hypoxia on abdominal expiratory nerve activity in the rat. **Respir. Physiol. Neurobiol.,** v. 157, n. 2-3, p. 196-205, Aug 1 2007.

ISCOE, S. Control of abdominal muscles. **ProgNeurobiol,** v. 56, n. 4, p. 433-506, Nov 1998.

ISCOE, S. Control of abdominal muscles. **Prog. Neurobiol.,** v. 56, n. 4, p. 433-506, Nov 1998.

JANCZEWSKI, W. A. et al. Opioid-resistant respiratory pathway from the preinspiratoryneurones to abdominal muscles: in vivo and in vitro study in the newborn rat. **J. Physiol.**, v. 545, n. Pt 3, p. 1017-1026, Dec 15 2002.

JANCZEWSKI, W. A. et al. Role of inhibition in respiratory pattern generation. **J. Neurosci.,** v. 33, n. 13, p. 5454-5465, Mar 27 2013.

JANCZEWSKI, W. A.; FELDMAN, J. L. Distinct rhythm generators for inspiration and expiration in the juvenile rat. **J. Physiol.**, v. 570, n. Pt 2, p. 407-420, Jan 15 2006.

JANCZEWSKI, W. A.; FELDMAN, J. L. Novel data supporting the two respiratory rhythm oscillator hypothesis. Focus on "respiration-related rhythmic activity in the rostral medulla of newborn rats". **J. Neurophysiol.**, v. 96, n. 1, p. 1-12, Jul 2006.

KANG, B. J. et al.. Central nervous system distribution of the transcription factor Phox2b in the adult rat. **J. Comp. Neurol.,** v. 503, n. 5, p. 627-641, Aug 10 2007.

KOSHIYA, N.; GUYENET, P. G. Role of the pons in the carotid sympathetic chemoreflex. **Am. J. Physiol.,** v. 267, n. 2 Pt 2, p. R508-518, Aug 1994.

KUBIN, L. et al. Central pathways of pulmonary and lower airway vagal afferents. **J Appl. Physiol.,** v. 101, n. 2, p. 618-627, Aug 2006.

LANG, I. M. et al. Mechanisms of airway protection during retching, vomiting, and swallowing. **Am. J. Physiol. Gastrointest Liver. Physiol.,** v. 283, n. 3, p. G529-536, Sep 2002.

LAZARENKO, R. M. et al. Acid sensitivity and ultrastructure of the retrotrapezoid nucleus in Phox2b-EGFP transgenic mice. **J. Comp. Neurol.,** v. 517, n. 1, p. 69-86, Nov 1 2009.

LIPSKI, J. Antidromic activation of neurones as an analytic tool in the study of the central nervous system. **J. Neurosci. Methods.**, v. 4, n. 1, p. 1-32, Jun 1981.

LOEWY, A. D.; BURTON, H. Nuclei of the solitary tract: efferent projections to the lower brain stem and spinal cord of the cat. **J. Comp. Neurol.,** v. 181, n. 2, p. 421-449, Sep 15 1978.

MARINA, N. et al. Essential role of Phox2b-expressing ventrolateral brainstem neurons in the chemosensory control of inspiration and expiration. **J. Neurosci.,** v. 30, n. 37, p. 12466-12473, Sep 15 2010.

MARTINO, P. F. et al. Lesions in the cerebellar fastigial nucleus have a small effect on the hyperpnea needed to meet the gas exchange requirements of submaximal exercise. **J. Appl. Physiol.,** v. 101, n. 4, p. 1199-1206, Oct 2006.

MCCULLOCH, T. M. et al. Laryngeal activity during swallow, phonation, and the Valsalva maneuver: an electromyographic analysis. **Laryngoscope,** v. 106, n. 11, p. 1351-1358, Nov 1996.

MELLEN, N. M. et al. Opioid-induced quantal slowing reveals dual networks for respiratory rhythm generation. **Neuron.,** v. 37, n. 5, p. 821-826, Mar 6 2003.

MILLER, A. D. Central mechanisms of vomiting. **Dig. Dis. Sci.,** v. 44, n. 8 Suppl, p. 39S-43S, Aug 1999.

MIZUSAWA, A. et al. Role of the parabrachial nucleus in ventilatory responses of awake rats. **J. Physiol.,** v. 489 (Pt 3), p. 877-884, Dec 15 1995.

MOLKOV, Y. I. et al. Late-expiratory activity: emergence and interactions with the respiratory CpG. **J. Neurophysiol.,** v. 104, n. 5, p. 2713-2729, Nov 2010.

MORAES, D. J. et al. Modulation of respiratory responses to chemoreflex activation by L-glutamate and ATP in the rostral ventrolateral medulla of awake rats. **Am J Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.,** v. 300, n. 6, p. R1476-1486, Jun 2011

MORAES, D. J.; MACHADO, B. H.; PATON, J. F. Specific respiratory neuron types have increased excitability that drive presympathetic neurones in neurogenic hypertension. **Hypertension,** v. 63, n. 6, p. 1309-1318, Jun 2014.

MOREIRA, T. S. et al. Activation of 5-hydroxytryptamine type 3 receptor-expressing C-fiber vagal afferents inhibits retrotrapezoid nucleus chemoreceptors in rats. **J. Neurophysiol.,** v. 98, n. 6, p. 3627-3637, Dec 2007.

MOREIRA, T. S. et al. Central chemoreceptors and neural mechanisms of cardiorespiratory control. **Braz. J. Med. Biol. Res.,** v. 44, n. 9, p. 883-889, Sep 2011

MOREIRA, T. S. et al. Central chemoreceptors and sympathetic vasomotor outflow. **J. Physiol.**, v. 577, n. Pt 1, p. 369-386, Nov 15 2006.

MOREIRA, T. S. et al. Inhibitory input from slowly adapting lung stretch receptors to retrotrapezoid nucleus chemoreceptors. **J. Physiol.,** v. 580, n. Pt 1, p. 285-300, Apr 1 2007.

MULKEY, D. K. et al. Respiratory control by ventral surface chemoreceptor neurons in rats. **Nat. Neurosci.,** v. 7, n. 12, p. 1360-1369, Dec 2004.

MULKEY, D. K. et al. Serotonergic neurons activate chemosensitive retrotrapezoid nucleus neurons by a pH-independent mechanism. **J. Neurosci.,** v. 27, n. 51, p. 14128-14138, Dec 19 2007.

NATTIE, E. E.; LI, A. H.; ST JOHN, W. M. Lesions in retrotrapezoid nucleus decrease ventilatory output in anesthetized or decerebrate cats. **J. Appl. Physiol., (1985),** v. 71, n. 4, p. 1364-1375, Oct 1991.

NATTIE, E. E.; LI, A. Substance P-saporin lesion of neurons with NK1 receptors in one chemoreceptor site in rats decreases ventilation and chemosensitivity. **J. Physiol.**, v. 544, n. Pt 2, p. 603-616, Oct 15 2002.

ONIMARU, H.; ARATA, A.; HOMMA, I. Localization of respiratory rhythm-generating neurons in the medulla of brainstem-spinal cord preparations from newborn rats. **Neurosci, Lett,,** v. 78, n. 2, p. 151-155, Jul 22 1987.

ONIMARU, H.; ARATA, A.; HOMMA, I. Primary respiratory rhythm generator in the medulla of brainstem-spinal cord preparation from newborn rat. **Brain. Res.**, v. 445, n. 2, p. 314-324, Apr 5 1988.

ONIMARU, H.; HOMMA, I. A novel functional neuron group for respiratory rhythm generation in the ventral medulla. **J. Neurosci.,** v. 23, n. 4, p. 1478-1486, Feb 15 2003.

ONIMARU, H.; HOMMA, I. Point:Counterpoint: The parafacial respiratory group (pFRG)/pre-Botzinger complex (preBotC) is the primary site of respiratory rhythm generation in the mammal. Point: the PFRG is the primary site of respiratory rhythm generation in the mammal. **J. Appl. Physiol. (1985),** v. 100, n. 6, p. 2094-2095, Jun 2006.

PAGLIARDINI, S. et al. Active expiration induced by excitation of ventral medulla in adult anesthetized rats. **J. Neurosci.**, v. 31, n. 8, p. 2895-2905, Feb 23 2011.

PANNETON, W. M. The mammalian diving response: an enigmatic reflex to preserve life? **Physiology, (Bethesda),** v. 28, n. 5, p. 284-297, Sep 2013.

PATON, J. F. et al. Properties of solitary tract neurones responding to peripheral arterial chemoreceptors. **Neuroscience,** v. 105, n. 1, p. 231-248, 2001.

PUTNAM, R. W.; FILOSA, J. A.; RITUCCI, N. A. Cellular mechanisms involved in CO(2) and acid signaling in chemosensitive neurons. **Am. J. Physiol. Cell. Physiol.,** v. 287, n. 6, p. C1493-1526, Dec 2004.

RAMANANTSOA, N. et al. Impaired ventilatory and thermoregulatory responses to hypoxic stress in newborn phox2b heterozygous knock-out mice. **Front. Physiol.,** v. 2, p. 61-70, 2011.

RICHERSON, G. B. Serotonergic neurons as carbon dioxide sensors that maintain pH homeostasis. **Nat. Rev. Neurosci.,** v. 5, n. 6, p. 449-461, Jun 2004.
RICHTER, D. W.; SMITH, J. C. Respiratory rhythm generation in vivo. **Physiology (Bethesda),** v. 29, n. 1, p. 58-71, Jan 2014.

ROSIN, D. L.; CHANG, D. A.; GUYENET, P. G. Afferent and efferent connections of the rat retrotrapezoid nucleus. **J. Comp. Neurol.,** v. 499, n. 1, p. 64-89, Nov 1 2006.

SATO, M.; SEVERINGHAUS, J. W.; BASBAUM, A. I. Medullary CO2 chemoreceptor neuron identification by c-fos immunocytochemistry. **J. Appl. Physiol. (1985),** v. 73, n. 1, p. 96-100, Jul 1992.

SCHREIHOFER, A. M.; GUYENET, P. G. Identification of C1 presympathetic neurons in rat rostral ventrolateral medulla by juxtacellular labeling in vivo. **J. Comp. Neurol.**, v. 387, n. 4, p. 524-536, Nov 3 1997.

SHAKER, R. et al. Coordination of deglutitive glottic closure with oropharyngeal swallowing. **Gastroenterology,** v. 98, n. 6, p. 1478-1484, Jun 1990.

SHIBA, K. et al. Multifunctional laryngeal motoneurons: an intracellular study in the cat. **J. Neurosci.,** v. 19, n. 7, p. 2717-2727, Apr 1 1999.

SMITH, J. C. et al. Brainstem projections to the major respiratory neuron populations in the medulla of the cat. **J. Comp. Neurol.,** v. 281, n. 1, p. 69-96, Mar 1 1989.

SMITH, J. C. et al. Pre-Botzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. **Science,** v. 254, n. 5032, p. 726-729, Nov 1 1991.

SMITH, J. C. et al. Spatial and functional architecture of the mammalian brain stem respiratory network: a hierarchy of three oscillatory mechanisms. **J. Neurophysiol.,** v. 98, n. 6, p. 3370-3387, Dec 2007.

SONG, G.; POON, C. S. Functional and structural models of pontine modulation of mechanoreceptor and chemoreceptor reflexes. **Respir. Physiol. Neurobiol.,** v. 143, n. 2-3, p. 281-292, Nov 15 2004.

SONG, G.; WANG, H.; XU, H.; POON, C.S. Kolliker-Fuse neurons send collateral projections to multiple hypoxia-activated and nonactivated structures in rat brainstem and spinal cord. **Brain. Struct. Funct.,** v. 669, n. 2, p. 185–188, 2012.

SONG, G.; XU, H.; WANG, H.; MACDONALD, SM.; POON, C. S. Hypoxia-excited neurons in NTS send axonal projections to Kolliker-Fuse/parabrachial complex in dorsolateral pons. **Neuroscience,** v. 175, n. 2, p. 145-153, 2011.

STORNETTA, R. L. et al. Expression of Phox2b bybrainstemneuronsinvolved in chemosensoryintegration in theadultrat. **J. Neurosci.,** v. 26, n. 40, p. 10305-10314, Oct 4 2006.

STORNETTA, R. L.; SEVIGNY, C. P.; GUYENET, P. G. Inspiratory augmenting bulbospinal neurons express both glutamatergic and enkephalinergic phenotypes. **J Comp. Neurol.,** v. 455, n. 1, p. 113-124, Jan 1 2003.

SWANSON, L. W. What is the brain? **Trends. Neurosci.,** v. 23, n. 11, p. 519-527, Nov 2000.

TAKAKURA, A. C. et al. Control of breathing and blood pressure by parafacial neurons in conscious rats. **Exp. Physiol.**, v. 98, n. 1, p. 304-315, May 21 2012.

TAKAKURA, A. C. et al. Control of breathing and blood pressure by parafacial neurons in conscious rats. **Exp. Physiol.,** v. 98, n. 1, p. 304-315, Jan 2013.

TAKAKURA, A. C. et al. GABAergic pump cells of solitary tract nucleus innervate retrotrapezoid nucleus chemoreceptors. **J. Neurophysiol.**, v. 98, n. 1, p. 374-381, Jul 2007.

TAKAKURA, A. C. et al. Peripheral chemoreceptor inputs to retrotrapezoid nucleus (RTN) CO2-sensitive neurons in rats. **J. Physiol.**, v. 572, n. Pt 2, p. 503-523, Apr 15 2006.

TAKAKURA, A. C. et al. Phox2b-expressing retrotrapezoid neurons and the integration of central and peripheral chemosensory control of breathing in conscious rats. **Exp. Physiol.,** v. 99, n. 3, p. 571-585, Mar 2014.

TAKAKURA, A. C. et al. Selective lesion of retrotrapezoid Phox2b-expressing neurons raises the apnoeic threshold in rats. **J. Physiol.**, v. 586, n. Pt 12, p. 2975-2991, Jun 15 2008.

TAKAKURA, A. C. et al. Ventrolateral medulla mechanisms involved in cardiorespiratory responses to central chemoreceptor activation in rats. **Am J Physiol. Regul. Integr Comp. Physiol.,** v. 300, n. 2, p. R501-510, Feb 2011.

TAKAKURA, A. C.; MOREIRA, T. S. Contribution of excitatory amino acid receptors of the retrotrapezoid nucleus to the sympathetic chemoreflex in rats. **Exp. Physiol.,** v. 96, n. 10, p. 989-999, Oct 2011.

TEPPEMA, L.J.; VEENING, J.G.; KRANENBURG, A.; DAHAN, A.; BERKENBOSCH, A.; OLIEVIER, C. Expression of c-fos in the rat brainstem after exposure to hypoxia and to normoxic and hyperoxic hypercapnia. **J. Comp. Neurol.,** v. 388, n. 1, p. 169–190,1997.

WANG, H.; GERMANSON, T. P.; GUYENET, P. G. Depressor and tachypneic responses to chemical stimulation of the ventral respiratory group are reduced by ablation of neurokinin-1 receptor-expressing neurons. **J. Neurosci.**, v. 22(9), p. 3755-3764, 2002.

WENKER, I. C. et al. P2Y1 receptors expressed by C1 neurons determine peripheral chemoreceptor modulation of breathing, sympathetic activity, and blood pressure. **Hypertension,** v. 62, n. 2, p. 263-273, Aug 2013.

WILLIAMS, R. H. et al. Control .of hypothalamic orexin neurons by acid and CO2. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.,** v. 104, n. 25, p. 10685-10690, Jun 19 2007.

YOKOTA, S. et al. Respiratory-related outputs of glutamatergic, hypercapnia-responsive parabrachial neurons in mice. **J. Comp. Neurol.**, 523(6): 907-920, 2015.

Yokota S, Oka T, Tsumori T, Nakamura S, Yasui Y. Glutamatergic neurons in the Kölliker-Fuse nucleus project to the rostral ventral respiratory group and phrenic nucleus: a combined retrograde tracing and in situ hybridization study in the rat. **Neurosci. Res.,** v. 59, n.2, p. 341–346, 2007