TALITA DE MELO E SILVA

Integração entre o bulbo ventrolateral rostral e o núcleo paraventricular do hipotálamo durante a ativação dos quimiorreceptores arteriais: possível envolvimento dos mecanismos catecolaminérgicos

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiologia Humana do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Fisiologia Humana

Orientador: Prof. Dr. Thiago dos Santos Moreira

Versão corrigida. A versão original eletrônica encontra-se disponível tanto na Biblioteca do ICB quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD);

São Paulo
2016

RESUMO

SILVA, T. M. **Integração entre o bulbo ventrolateral rostral e o núcleo paraventricular do hipotálamo durante a ativação dos quimiorreceptores arteriais**: possível envolvimento dos mecanismos catecolaminérgicos. 2016. 122 f. Tese (Doutorado em Fisiologia Humana) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

Em resposta a uma redução na pressão parcial de O_2 (PaO_2), os quimiorreceptores periféricos detectam essas alterações e enviam informações características para o sistema nervoso central (SNC) a fim de promover toda uma mobilização encefálica na tentativa de corrigir a alteração na homeostasia. Estudos neuroanatômicos mostram que os neurônios C1 enviam projeções para núcleo paraventricular do hipotálamo (PVH), mas, pouco descrevem a participação desta via em uma situação de hipóxia. Ademais, o potencial envolvimento de mecanismos neuroimunes no controle neural cardiorrespiratório durante a hipóxia não está esclarecido. Neste estudo mostramos por meio de métodos de rastreamento neural que neurônios catecolaminérgicos do BVLr/C1 ativados por hipóxia se projetam para o PVH. Mostramos também que a integridade dos neurônios catecolaminérgicos do BVLr são essenciais para que neurônios do PVH sejam ativados por hipóxia. Além disso, o tratamento com minociclina alterou a expressão de mediadores inflamatórios no BVLr e PVH, a expressão de Fos e as repostas respiratória e autônoma desencadeadas pela hipóxia. Estes resultados conferem uma importante caracterização sobre a distribuição dos neurônios catecolaminérgicos do BVLr/C1 que são ativados por hipóxia e se projetam para o PVH. Além de mostrar que a hipóxia pode desencadear mecanismos neuroimunes que possivelmente envolvem a participação da microglia e também recrutam a via neural C1- PVH.

Palavras-chave: Hipóxia. Vias autônomas centrais. Inflamação. Neurônios C1. Núcleo paraventricular do hipotálamo.

ABSTRACT

SILVA, T.M. **Integration between the rostral ventrolateral medulla and the paraventricular hypothalamic nucleus during activation of arterial chemoreceptors: possible involvement of catecholaminergic mechanisms**. 2016. 122 p. Thesis (Ph.D. Human Physiology) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

In response to a reduction in the O_2 partial pressure (PaO_2), peripheral chemoreceptors detect these changes and send information to the central nervous system (CNS) to promote mobilization in whole brain to correct the change in the homeostasis. Neuroanatomical studies show that C1 neurons send projections to the paraventricular hypothalamic nucleus (PVH), but rather describe the involvement of this pathway in a hypoxic situation. Furthermore, the potential involvement of neuroimmune mechanisms in cardiorespiratory neural control during hypoxia is unclear. In this study we show through neural tracing methods that catecholaminergic neurons localized in rostral ventrolateral medulla (RVLM) / C1 cells activated by hypoxia send projections to the PVH. We also show that the integrity of the RVLM catecholaminergic neurons is essential for PVH neurons be activated by hypoxia. Moreover, treatment with minocycline changed the expression of inflammatory mediators in RVLM and PVH, the expression of Fos in these nucleus, and respiratory and autonomic responses elicited by hypoxia. These findings provide an important characterization of the distribution of catecholaminergic RVLM / C1 neurons that are activated by hypoxia and project to the PVH. In addition to showing that hypoxia can trigger neuroimmune mechanisms that possibly involve the microglia activity and also recruit the C1/PVH neural pathway.

Keywords: Hypoxia. Central autonomic pathways. Inflammation. C1 neurons. Paraventricular hypothalamic nucleus.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Ativação dos quimiorreceptores periféricos frente a uma situação de hipóxia

O oxigênio (O_2) é uma molécula essencial para a manutenção do funcionamento celular e para isso exige um controle bastante refinado dos níveis de sua pressão parcial no sangue arterial (Pa_{O2}) (PEÑA; RAMIREZ, 2005).

Um conjunto de células neuroepiteliais derivadas da crista neural localizadas principalmente nos corpúsculos carotídeos (quimiorreceptores carotídeos) (BISCOE; DUCHEN, 1990a) apresentam a peculiaridade de despolarizar em condições de hipóxia (LAHIRI et al., 2006).

Os corpúsculos carotídeos estão localizados principalmente na bifurcação da artéria carótida comum. A artéria que se ramifica da bifurcação das carótidas comum, denominada artéria do corpúsculo carotídeo, irriga os quimiorreceptores e confere a essas células quimiossensíveis o maior fluxo de sangue por peso de tecido de todos os órgãos do corpo (BARNETT et al., 1988). Perante esta intensa perfusão sanguínea, os quimiorreceptores periféricos além de detectarem queda na Pa_{O2}, também são sensíveis a condições de alteração na pressão parcial de gás carbônico (Pa_{CO2}) e queda no pH sanguíneo (BISCOE; DUCHEN, 1990a).

Os corpúsculos carotídeos são compostos por dois tipos celulares: as células glomus do tipo I, que possuem fenótipo neuronal e as células glomus tipo II, que não respondem eletrofisiologicamente a hipóxia e tem sido caracterizada por desempenharem um papel modulatório na quimiotransdução (KUMAR; PRABHAKAR, 2012; XU et al., 2003). Evidências indicam que as células glomus tipo I são o os sensores de O_2 e que essas células atuam nas proximidades da terminação nervosa aferente como uma unidade sensorial (KUMAR; PRABHAKAR, 2012). Em condições em que há uma queda na Pa_{O2} em valores abaixo de 60 mmHg, canais de K^+ dependentes de O_2, localizados na membrana das células quimiossensíveis (glomus tipo I) se fecham. A diminuição do efluxo de K^+ durante a hipóxia altera o potencial de membrana da célula resultando na ativação de canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem o que promove influxo de Ca^{2+} e liberação de neurotransmissores como

dopamina, acetilcolina ou ATP na fenda sináptica, que por sua vez promove a ativação das terminações dos nervos aferentes (BAIRAM et al., 1998; BISCOE; DUCHEN, 1990b; JIANG; EYZAGUIRRE, 2004).

A ativação de receptores localizados nas terminações nervosas aferentes cujos corpos celulares estão localizados no gânglio petroso deflagram potenciais de ação em direção ao sistema nervoso central (SNC), em direção ao núcleo do trato solitário comissural (NTScom), promovendo a ativação de reflexos respiratórios e cardiovasculares com o objetivo de restaurar os níveis de O_2 em valores fisiológicos. O recrutamento de todo esse mecanismo é chamado de quimiorreflexo periférico, o qual consiste um dos principais elementos mantenedores da homeostase cardiorrespiratória (GUYENET, 2000; 2014; MACHADO, 2001).

Os ajustes promovidos pela ativação desse reflexo se caracterizam por aumento da atividade simpática, da pressão arterial e da atividade respiratória (BARROS et al., 2002; BRAGA et al., 2007; MOREIRA et al., 2006). Alterações cardiorrespiratórias são mobilizadas de forma sincronizada com o objetivo de melhorar os processos de troca gasosa pulmonar e do débito cardíaco, melhorando a eficiência da captação de O_2 e da perfusão tecidual (BARROS et al., 2002).

1.2 Mecanismos neurais de controle cardiorrespiratório

Como já descrito nos parágrafos acima, os quimiorreceptores periféricos estão envolvidos na manutenção da homeostasia em resposta a uma situação de hipóxia. Em uma situação de redução da Pa_{O2}, os quimiorreceptores periféricos detectam essas alterações e enviam informações características para o SNC com o objetivo de promover toda uma mobilização encefálica, recrutando vias autônomas e assim, desencadeando respostas cardiovasculares e respiratórias à ativação do quimiorreflexo.

As respostas de ativação dos quimiorreceptores periféricos são relativamente rápidas com uma latência de aproximadamente 0,2-0,3s (KUMAR; PRABHAKAR, 2012). A primeira sinapse ou o sítio de terminação das fibras aferentes viscerais no SNC ocorre na região do NTScom (PATON et al., 2001; VARDHAN et al., 1993). A partir do NTScom, as informações provenientes dos receptores periféricos podem ser

distribuídas para diversas áreas do SNC, dentre as quais se destacam as áreas bulbares responsáveis pelo controle respiratório, bem como as áreas localizadas na região ventrolateral do bulbo que controlam o tônus simpático para o sistema cardiovascular (ALHEID et al., 2011; KOSHIYA; GUYENET, 1996; KOSHIYA et al., 1993; MOREIRA et al., 2006).

A estimulação da respiração desencadeada pela ativação dos corpúsculos carotídeos é mediada pela comunicação entre neurônios do NTScom com segmentos do grupamento respiratório ventral, com núcleo retrotrapezóide (RTN) e estruturas pontinas como Kölliker-Fuse (KF) (ALHEID et al., 2011; DAMASCENO et al., 2014; SONG et al., 2011; TAKAKURA et al., 2006a). Por sua vez, o efeito da estimulação do corpúsculo carotídeo sob o tônus simpático é mediado principalmente por projeções excitatórias oriundas no NTScom para os neurônios pré-motores simpáticos da região rostroventrolateral do bulbo (BVLr), mais especificamente para os neurônios catecolaminérgicos do grupamento C1 (AICHER et al., 1996).

1.3 Grupamento catecolaminérgico C1

A região ventrolateral do bulbo (BVL) determina o quadrante ventrolateral da formação reticular. O grupamento catecolaminérgico C1 está localizado juntamente com outros grupamentos neuronais na porção mais rostral do BVL e constitui 72% dos neurônios bulbares que expressam a enzima que sintetiza adrenalina, denominada “phenylethanolamine N-methyl transferase” (PNMT). Os outros grupamentos adrenérgicos constituem as regiões C2 e C3, localizados na porção rostromedial do núcleo do trato solitário e fascículo longitudinal medial e núcleo do hipoglosso, constituindo 13% (C2) e 15% (C3) da população neuronal imunorreativa para PNMT em ratos (MINSON et al., 1990).

Sabe-se que aproximadamente 1/3 dos neurônios da região C1 são neurônios pré-motores simpáticos, ou seja, inervam os neurônios pré-ganglionares simpáticos. Classicamente, a região do BVL foi descrita como uma região pressora, na qual a injeção de aminoácidos excitatórios promove aumento na pressão arterial (PA) (SAPRU, 1996; SCHREIHOFER et al., 2000)), enquanto injeções de ácido gama

aminobutírico (GABA) promove queda da PA e frequência cardíaca (FC) (DAMPNEY; MOON, 1980; ROSS et al., 1984). Ademais, é importante acrescentar que os neurônios não-catecolaminérgicos do BVLr também contribuem com projeções bulbo espinhais. Esses neurônios ainda não possuem um marcador fenotípico específico, mas, são conhecidos pela característica de exercerem intensa atividade no controle da PA em situações de repouso (LIPSKI et al., 1996; MADDEN; SVED, 2003; SCHREIHOFER; GUYENET, 1997; SCHREIHOFER et al., 2000).

Os neurônios C1 estão envolvidos com respostas cardiorrespiratórias a hipóxia, assim como contribuem também com respostas neuroendócrinas e termorregulatórias a este estímulo (ABBOTT et al., 2013; GUYENET et al., 2013; MADDEN et al., 2013; ROSS et al., 1984; SMITH et al., 1995). Em conformidade com essas informações, diferentes estudos mostram que esses neurônios são vigorosamente ativados em uma situação de hipóxia (ERICKSON; MILLHORN, 1994; HIROOKA et al., 1997), sendo, a atividade simpática, induzida por estimulação do corpúsculo carotídeo, deprimida após lesão seletiva desses neurônios (SCHREIHOFER; GUYENET, 2000).

A ação sinérgica das atividades simpática e cardiovagal durante a hipóxia também constitui um mecanismo de associação de ações benéficas para a função cardíaca (KOIZUMI et al., 1982). A ativação cardiovagal pode melhorar a eficiência e reduzir o custo metabólico do bombeamento de sangue durante os períodos de aumento do tônus simpático para o coração (KOIZUMI et al., 1983; VIMERCATI et al., 2012) e os neurônios C1 podem estar envolvidos com essa resposta, via projeções monossinápticas glutamatérgicas para o núcleo motor dorsal do vago (DMV) (DEPUY et al., 2013).

A contribuição dos neurônios C1 para a ativação da respiração em condições de hipóxia ainda não está totalmente determinada. Alguns trabalhos sugerem que essa modulação ocorra por meio de uma conexão direta entre neurônios C1 e elementos do centro gerador do ritmo respiratório, embora conexões indiretas não sejam descartadas, como mediante a ativação dos neurônios quimiossenssíveis do RTN, dos neurônios do complexo parabraquial/Kölliker-Fuse ou ainda do NTS (AGASSANDIAN et al., 2012; CHAMBERLIN, 2004; CHAMBERLIN; SAPER, 1994; DAMASCENO et al., 2014; GUYENET et al., 2010; SAPRU, 1996; TAKAKURA et al., 2006a). Além do mais,

também há a possibilidade dos neurônios C1 participarem do controle respiratório via projeções para o locus coeruleus, hipotálamo dorsomedial, região perifornicial do hipotálamo e substância cinzenta periaquedutal (ASTON-JONES et al., 2001; BOCHORISHVILI et al., 2014; ELAM et al., 1981; HOLLOWAY et al., 2013).

1.4 Grupamento C1 e o Núcleo Paraventricular do Hipotálamo

As primeiras descrições de projeções axonais dos neurônios C1 foram feitas por Hökfelt e colaboradores na década de 70 (HOKFELT et al., 1973). Até o presente momento, sabe-se que esses neurônios possuem uma intensa rede neural de comunicações com diversos grupamentos encefálicos, incluindo, como já descrito anteriormente, o núcleo motor dorsal do vago (DMV), a coluna intermediolateral, locus coeruleus, substância cinzenta periaquedutal, região perifornicial e também o núcleo paraventricular do hipotálamo (PVH) (GUYENET, 2006a; HOKFELT et al., 1973). Algumas dessas comunicações foram descritas como excitatórias, utilizando o neurotransmissor glutamato como molécula sinalizadora (BOCHORISHVILI et al., 2014; DEPUY et al., 2013; GUYENET, 2006b; HOLLOWAY et al., 2013; SVED et al., 2001). Os neurônios C1 também utilizam outros neuropeptídeos como moléculas sinalizadoras, dentre elas o neuropeptídeo Y (NPY), a substância P, hormônio liberador de tireotrofina, regulador transcricional da cocaína e anfetamina e o polipeptídeo ativador de adenilato ciclase pituitário (PILOWSKY, 2008).

Evidências neuroanatômicas também demonstram que a região bulbar, onde estão localizados os neurônios C1, é organizada topograficamente no que diz respeito a suas projeções axonais. Tucker e colaboradores, na década de 80, relataram que células C1 se projetam para medula espinhal e para o hipotálamo, mas raramente para ambos (TUCKER et al., 1987). Estudos mais recentes confirmam esta topografia e mostram que os neurônios C1 caudais compõem as projeções suprabulbares, enquanto que a região mais rostral é composta pelos neurônios pré-motores simpáticos (AGASSANDIAN et al., 2012; MINSON et al., 1994; STORNETTA et al., 1999; STORNETTA et al., 2015). Dentre as regiões suprabulbares que recebem aferências do grupamento C1 há o núcleo paraventricular do hipotálamo (PVH), sendo a análise da

integração entre essas duas importantes regiões encefálicas um dos objetivos do presente trabalho.

Projeções catecolaminérgicas do tronco encefálico para o PVH parecem proporcionar a retransmissão de informações sensoriais viscerais com o objetivo de promover a integração de mecanismos reguladores, auxiliados pelo sistema nervoso autônomo, bem como as respostas neuroendócrinas (SAWCHENKO; SWANSON, 1983a; SWANSON; SAWCHENKO, 1983).

A inervação catecolaminérgica na região do PVH origina-se de seis possíveis fontes neurais: grupamentos catecolaminérgicos C1, C2, C3, A1, A2 e A6. O grupamento A1 promove a inervação principalmente de células magnocelulares vasopressinérgicas, ao passo que os grupamentos A2, A6, C1, C2 e C3, promovem a inervação das células parvocelulares do PVH (CUNNINGHAM et al., 1990; FUZESI et al., 2007; SAWCHENKO; SWANSON, 1983b; SWANSON; KUYPERS, 1980; SWANSON; SAWCHENKO, 1980). Experimentos *in vitro* mostraram que as catecolaminas promovem a ativação dos neurônios pré-simpáticos na região do PVH e que esses efeitos seriam mediados por uma modulação pré-sináptica. No entanto, os mecanismos moleculares de como os grupamentos catecolaminérgicos promoveriam a ativação de neurônios hipotalâmicos ainda não são claros e necessitam de maiores estudos (CHEN et al., 2006).

A participação do PVH nas vias neurais do quimiorreflexo periférico tem sido foco de alguns estudos. Resultados mostram desde um aumento significativo na expressão da proteína Fos no PVH de ratos submetidos à hipóxia moderada (Pa_{O2} 11%), quanto a participação do PVH na via simpato-excitatória do quimiorreflexo (BERQUIN et al., 2000; CRUZ et al., 2008; OLIVAN et al., 2001; REDDY et al., 2005).

Avaliações neuroanatômicas indicam que a hipóxia é capaz de ativar células catecolaminérgicas do NTS e também do grupamento A1 que se projetam para o PVH, o que sugere que o componente simpato-excitatório e possivelmente respiratório do quimiorreflexo não parece se restringir a comunicações somente entre áreas bulbares, e que a modulação do PVH sob influencia de neurônios catecolaminérgicos pode estar envolvido com essas respostas (KING et al., 2012; KING et al., 2013; KING et al., 2015).

No presente trabalho, uma das nossas hipóteses é que a hipóxia aguda, promovendo a ativação dos quimiorreceptores arteriais é capaz de recrutar neurônios catecolaminérgicos, mais especificamente, neurônios adrenérgicos do grupamento C1 e influenciar a atividade de neurônios do PVH.

1.5 Hipóxia e interações neuroimunes

O envolvimento dos neurônios C1 em situações aversivas como hipóxia e inflamação, as quais seriam capazes de estimular a produção de vasopressina, ocitocina e o fator liberador de corticotrofina (CRF), tem sido demonstrado sistematicamente (BERQUIN et al., 2000; FORSLING; AZIZ, 1983; GUYENET et al., 2013; HIROOKA et al., 1997; IOVINO et al., 2013; RAFF; ROARTY, 1988; SCHILTZ; SAWCHENKO, 2007; SMITH et al., 1995).

Schiltz e Sawchenko (2007) mostraram que um desafio homeostático com uma injeção sistêmica de IL-1β pode recrutar neurônios catecolaminérgicos do BVLr que enviam projeções ascendentes para modular a atividade de neurônios do PVH, sendo a integridade dessa via determinante nas respostas de ativação hipotalâmica frente a este estímulo (SCHILTZ; SAWCHENKO, 2007).

O conhecimento que um estímulo inflamatório sistêmico pode recrutar uma projeção específica do SNC nos levou a relacionar essa informação a evidencias que mostram que uma situação de baixa perfusão de O_2 pode induzir a atividade de fatores de transcrição no SNC, capazes de promover aumento na expressão de RNA mensageiro de diferentes mediadores inflamatórios (MANALO et al., 2005; OLIVER et al., 2009; SEMENZA, 2014).

Diante destas e outras evidências, nossa segunda hipótese é que uma hipóxia aguda poderia promover um aumento na expressão de citocinas e fatores inflamatórios em núcleos específicos do SNC, como o BVLr e PVH, regiões já conhecidas por participarem de respostas a situações emergenciais (GUYENET et al., 2013). Acreditamos que neurônios C1 podem contribuir significativamente para a ativação dos neurônios do PVH frente uma situação desafiadora para o organismo e que

acreditamos, esteja gerando um processo inflamatório. Essa situação seria a redução dos níveis de O_2 (hipóxia).

Atualmente, estudos têm enfatizado a relação existente entre o sistema nervoso central (SNC) e o sistema imune (TRACEY, 2009). A inflamação consiste uma resposta do sistema imune envolvida no reparo tecidual e também proteção do organismo. Essa resposta é caracterizada pela interação e mobilização de diferentes tipos celulares e moléculas de sinalização, produzindo alterações locais e sistêmicas. Células efetoras da imunidade inata como macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, possuem como característica promover a fagocitose, liberação de mediadores inflamatórios como citocinas e quimiocinas, ativação de proteínas do sistema complemento e também síntese de proteínas de fase aguda, sendo todos esses mecanismos ativados por estímulos específicos (LYMAN et al., 2014; WYNN et al., 2013).

Como citado anteriormente há evidências de que a resposta de ativação do eixo HPA após uma injeção sistêmica de IL-1β possa depender de aferências catecolaminérgicas para o hipotálamo (CHULUYAN et al., 1992; WEIDENFELD et al., 1989), mas, ainda não é claro, se uma situação de hipóxia pode desencadear um recrutamento específico dessas aferências e também estimular a expressão de mediadores do processo inflamatório.

De acordo com a literatura, tanto os neurônios catecolaminérgicos do NTS (A2), quanto do BVL (C1/A1) podem influenciar diretamente o eixo HPA, pois, a lesão dessas regiões foi capaz de reduzir o número de células positivas para fator liberador de corticotrofina (CRF) ativadas e, consequentemente reduzir os níveis plasmáticos de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) após um desafio imune (BULLER et al., 2001). Buller e colaboradores, neste mesmo trabalho, consideram que a lesão de neurônios C1 seja responsável pela menor atividade dos neurônios que expressam CRF sob esta condição, pois a lesão unilateral do BVL praticamente eliminou os terminais adrenérgicos do PVH (BULLER et al., 2001).

Assim como durante a ativação dos quimiorreceptores periféricos, sob influência de um desafio imune, os mecanismos catecolaminérgicos parecem ser essenciais na manutenção da homeostase, e mais que isso, ambas as situações desafiadoras (hipóxia e/ou inflamação), parecem compartilhar o recrutamento da via neural C1- PVH.

Diante de todas as evidências descritas acima, a nossa segunda hipótese está baseada no fato de que uma situação de hipóxia aguda (3 horas) seria capaz de promover a liberação de fatores pró-inflamatórios, que por sua vez podem promover a modulação da via encefálica C1-PVH.

A microglia consiste um dos principais subtipos de células imunológicas associadas com a resposta imune inata e produção de mediadores do processo inflamatório no SNC (ALOISI, 2001). Estas células monitoram ativamente o microambiente, contribuindo para a homeostase no encéfalo e, em casos de inflamação, podem alterar sua morfologia, expressar diferentes genes e adquirir a capacidade de secretar grandes quantidades de citocinas, quimiocinas e outras moléculas (GUNDERSEN et al., 2015). Além dessas funções, trabalhos recentes têm mostrado que a microglia pode estar envolvida em mecanismos de regulação de diferentes processos neurológicos, incluindo regulação de morte celular, eliminação de sinapses, vigilância neuronal e neurogênese, formando um complexo de ações que contribuem para a manutenção e plasticidade de circuitos neurais (MIYAMOTO et al., 2013; WAKE et al., 2009; WAKE et al., 2013).

A comunicação entre os neurônios e a microglia ainda não está claramente descrita. A microglia possui receptores para diferentes neurotransmissores como as purinas, serotonina, noradrenalina, GABA, glutamato e acetilcolina, o que provavelmente proporciona a comunicação entre os dois tipos celulares (GUNDERSEN et al., 2015; POCOCK; KETTENMANN, 2007). Um exemplo de possível comunicação pode ser observado em relação ao neurotransmissor glutamato que ao atuar sobre os receptores ionotrópicos do sub-tipo AMPA na microglia pode desencadear sua ativação e a liberação de TNF. Em presença de um estímulo pró-inflamatório como um aumento dos níveis de TNF, a microglia por sua vez pode também liberar glutamato (NODA et al., 2000; THOMAS et al., 2014).

Além de todas essas características, evidências sugerem que a microglia pode ser ativada pela hipóxia. Tadmouri e colaboradores mostraram em 2014 que camundongos submetidos a 10% de O_2 apresentam uma maior quantidade de microglias ativadas na região do NTS, quando comparado com o grupo de camundongos que permaneceram em normóxia (TADMOURI et al., 2014). Neste

mesmo trabalho, a fim de especificar o papel da microglia foi utilizado um inibidor de atividade microglial, denominado minociclina, que foi capaz de reverter às características inflamatórias apresentada pela microglia induzida pela hipóxia (TADMOURI et al., 2014).

A microglia também pode ser ativada após um estímulo de hipóxia crônica intermitente em ratos. Esse estímulo contribui para que a microglia expresse uma maior quantidade de citocinas pró-inflamatórias, quando comparado com a expressão gênica dessas substâncias em homogenato composto por outros tipos celulares (SMITH et al., 2013).

Diante das evidências que mostram a importância da microglia com a manutenção de circuitos neurais, sua sensibilidade a hipóxia e capacidade de aumentar a expressão de RNAm para citocinas e fatores inflamatórios sob esta condição, tornou-se imprescindível avaliarmos se o tratamento com minociclina poderia alterar respostas inflamatórias e cardiorrespiratórias ocasionadas pela hipóxia neste trabalho.

A minociclina (7-dimethylamino-6-dimethyl-6-deoxytetracycline) é uma tetraciclina semi-sintética de segunda geração, eficaz contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Em relação ao perfil farmacocinético, pode ser rapidamente e completamente absorvida, tem meia-vida longa, apresenta uma excelente absorção tecidual com aproximadamente 100% de biodisponibilidade (BROGDEN et al., 1975; GARRIDO-MESA et al., 2013). Além disso, é altamente lipofílica e pode facilmente atravessar a barreira hematoencefálica (GARRIDO-MESA et al., 2013).

Atualmente, vários estudos têm enfatizado a utilização de propriedades não relacionadas a antibiótico da minociclina, como por exemplo, sua capacidade anti-inflamatória (LOREA-HERNANDEZ et al., 2015; SANTISTEBAN et al., 2015). Um dos primeiros relatos da capacidade da minociclina em exercer um papel anti-inflamatório inibindo a atividade da microglia foi descrita por Yrjänheikki e colaboradores em 1998 e desde então essa característica tem sido utilizada como ferramenta em inúmeros estudos com objetivo de avaliar repostas relacionadas à microglia (LOPEZ et al., 2015; LOREA-HERNANDEZ et al., 2015; SANTISTEBAN et al., 2015; YRJANHEIKKI et al., 1998).

Dentre outros mecanismos, a minociclina é capaz de realizar seu papel inibitório prevenindo a degradação da subunidade inibitória IkB, e assim, reduzir a translocação do fator nuclear kappa B (NF-kB) para o núcleo e sua consequente ativação, o que resulta em uma diminuição na transcrição de mediadores pró-inflamatórios como por exemplo citocinas (GARRIDO-MESA et al., 2013; YRJANHEIKKI et al., 1998) .

A partir de todas essas informações consideramos ser de grande importância a inclusão do tratamento com minociclina aos nossos protocolos experimentais. Essa ferramenta farmacológica nos permitiu caracterizar a importância da microglia sob diferentes respostas desencadeadas pela hipóxia aguda, como na expressão gênica de mediadores inflamatórios, indução da expressão de Fos no BVLr e PVH e em respostas autônomas cardiovasculares e respiratórias.

7 CONCLUSÃO

O conjunto dos resultados apresentados no presente trabalho mostram que uma situação de hipóxia aguda é capaz de promover um aumento na expressão de Fos em neurônios catecolaminérgicos do BVLr que se projetam para o PVH, além de modificar a expressão gênica de mediadores inflamatórios diferencialmente em ambos os núcleos encefálicos estudados e também em importantes órgãos periféricos. Além disso, o tratamento com minociclina foi capaz de alterar a expressão gênica, a atividade neuronal e as respostas respiratórias e autônomas a hipóxia.

O protocolo experimental de hipóxia utilizado neste estudo é capaz de recrutar vias neurais específicas em dois núcleos conhecidos por estarem envolvidos com situações emergenciais. A diminuição da expressão de Fos no PVH ipsilateral a injeção de DβH, demonstra a importância da integridade de neurônios catecolaminérgicos do BVLr em uma situação de hipóxia, reforçando a hipótese de que o grupamento C1 constitui uma região de integração de informações oriundas dos quimiorreceptores periféricos além de ser capaz de sinalizar a importantes regiões encefálicas afim de desencadear uma série de mecanismos neurais na tentativa de restabelecer a demanda de O_2 para as células.

Podemos sugerir ainda que a hipóxia constitui um desafio sistêmico a homeostase corporal, visto o fato de poder alavancar um aumento na expressão de RNAm para diferentes mediadores do processo inflamatório central e perifericamente, e assim, envolver inflamação e suas respostas.

REFERÊNCIAS*

ABBOTT, S. B.; DEPUY, S. D.; NGUYEN, T.; COATES, M. B.; STORNETTA, R. L.; GUYENET, P. G. Selective optogenetic activation of rostral ventrolateral medullary catecholaminergic neurons produces cardiorespiratory stimulation in conscious mice. **J Neurosci.**, v. 33, n. 7, p. 3164-3177, 2013.

ABBOTT, S. B.; STORNETTA, R. L.; SOCOLOVSKY, C. S.; WEST, G. H.; GUYENET, P. G. Photostimulation of channelrhodopsin-2 expressing ventrolateral medullary neurons increases sympathetic nerve activity and blood pressure in rats. **J. Physiol.**, v. 587, n. Pt 23, p. 5613-5631, 2009.

ABBOUD, F. M.; HARWANI, S. C.; CHAPLEAU, M. W. Autonomic neural regulation of the immune system: implications for hypertension and cardiovascular disease. **Hypertension**, v. 59, n. 4, p. 755-762, 2012.

AGASSANDIAN, K.; SHAN, Z.; RAIZADA, M.; SVED, A. F.; CARD, J. P. C1 catecholamine neurons form local circuit synaptic connections within the rostroventrolateral medulla of rat. **Neuroscience**, v. 227, p. 247-259, 2012.

AICHER, S. A.; SARAVAY, R. H.; CRAVO, S.; JESKE, I.; MORRISON, S. F.; REIS, D. J.; MILNER, T. A. Monosynaptic projections from the nucleus tractus solitarii to C1 adrenergic neurons in the rostral ventrolateral medulla: comparison with input from the caudal ventrolateral medulla. **J. Comp. Neurol.**, v. 373, n. 1, p. 62-75, 1996.

AKIRA, S.; TAKEDA, K.; KAISHO, T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. **Nat. Immunol.**, v. 2, n. 8, p. 675-680, 2001.

AKSELROD, S.; GORDON, D.; UBEL, F. A.; SHANNON, D. C.; BERGER, A. C.; COHEN, R. J. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. **Science**, v. 213, n. 4504, p. 220-222, 1981.

ALHEID, G. F.; JIAO, W.; MCCRIMMON, D. R. Caudal nuclei of the rat nucleus of the solitary tract differentially innervate respiratory compartments within the ventrolateral medulla. **Neuroscience**, v. 190, p. 207-227, 2011.

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

ALOISI, F. Immune function of microglia. **Glia**, v. 36, n. 2, p. 165-179, 2001.

ASTON-JONES, G.; CHEN, S.; ZHU, Y.; OSHINSKY, M. L. A neural circuit for circadian regulation of arousal. **Nat. Neurosci.**, v. 4, n. 7, p. 732-738, 2001.

BAIRAM, A.; FRENETTE, J.; DAUPHIN, C.; CARROLL, J. L.; KHANDJIAN, E. W. Expression of dopamine D1-receptor mRNA in the carotid body of adult rabbits, cats and rats. **Neurosci. Res.**, v. 31, n. 2, p. 147-154, 1998.

BARNETT, S.; MULLIGAN, E.; WAGERLE, L. C.; LAHIRI, S. Measurement of carotid body blood flow in cats by use of radioactive microspheres. **J. Appl. Physiol. (1985)**, v. 65, n. 6, p. 2484-2489, 1988.

BARROS, R. C.; BONAGAMBA, L. G.; OKAMOTO-CANESIN, R.; DE OLIVEIRA, M.; BRANCO, L. G.; MACHADO, B. H. Cardiovascular responses to chemoreflex activation with potassium cyanide or hypoxic hypoxia in awake rats. **Auton. Neurosci.**, v. 97, n. 2, p. 110-115, 2002.

BAUER, A. T.; BURGERS, H. F.; RABIE, T.; MARTI, H. H. Matrix metalloproteinase-9 mediates hypoxia-induced vascular leakage in the brain via tight junction rearrangement. **J. Cereb. Blood Flow Metab.**, v. 30, n. 4, p. 837-848, 2010.

BERQUIN, P.; BODINEAU, L.; GROS, F.; LARNICOL, N. Brainstem and hypothalamic areas involved in respiratory chemoreflexes: a Fos study in adult rats. **Brain. Res.**, v. 857, n. 1-2, p. 30-40, 2000.

BISCOE, T. J.; DUCHEN, M. R. Cellular basis of transduction in carotid chemoreceptors. **Am. J. Physiol.**, v. 258, n. 6 Pt 1, p. L271-278, 1990a.

BISCOE, T. J.; DUCHEN, M. R. Responses of type I cells dissociated from the rabbit carotid body to hypoxia. **J. Physiol.**, v. 428, p. 39-59, 1990b.

BOCHORISHVILI, G.; NGUYEN, T.; COATES, M. B.; VIAR, K. E.; STORNETTA, R. L.; GUYENET, P. G. The orexinergic neurons receive synaptic input from C1 cells in rats. **J. Comp. Neurol.**, v. 522, n. 17, p. 3834-3846, 2014.

BRAGA, V. A.; SORIANO, R. N.; BRACCIALLI, A. L.; DE PAULA, P. M.; BONAGAMBA, L. G.; PATON, J. F.; MACHADO, B. H. Involvement of L-glutamate and ATP in the neurotransmission of the sympathoexcitatory component of the chemoreflex in the

commissural nucleus tractus solitarii of awake rats and in the working heart-brainstem preparation. **J. Physiol.**, v. 581, n. Pt 3, p. 1129-1145, 2007.

BROGDEN, R. N.; SPEIGHT, T. M.; AVERY, G. S. Minocycline: A review of its antibacterial and pharmacokinetic properties and therapeutic use. **Drugs**, v. 9, n. 4, p. 251-291, 1975.

BULLER, K.; XU, Y.; DAYAS, C.; DAY, T. Dorsal and ventral medullary catecholamine cell groups contribute differentially to systemic interleukin-1beta-induced hypothalamic pituitary adrenal axis responses. **Neuroendocrinology**, v. 73, n. 2, p. 129-138, 2001.

BUTOVSKY, O.; JEDRYCHOWSKI, M. P.; MOORE, C. S.; CIALIC, R.; LANSER, A. J.; GABRIELY, G.; KOEGLSPERGER, T.; DAKE, B.; WU, P. M.; DOYKAN, C. E.; FANEK, Z.; LIU, L.; CHEN, Z.; ROTHSTEIN, J. D.; RANSOHOFF, R. M.; GYGI, S. P.; ANTEL, J. P.; WEINER, H. L. Identification of a unique TGF-beta-dependent molecular and functional signature in microglia. **Nat. Neurosci.**, v. 17, n. 1, p. 131-143, 2014.

CAMPANHOLLE, G.; SILVA, R. C.; MARTINS, J. O.; LANDGRAF, M. A.; PAIVA, V. N.; FERREIRA, R. R.; AMANO, M. T.; HIYANE, M. I.; CENEDEZE, M. A.; PACHECO-SILVA, A.; CAMARA, N. O.; LANDGRAF, R. G. Modulation of lung allergic response by renal ischemia and reperfusion injury. **Cell Physiol. Biochem.**, v. 29, n. 3-4, p. 523-532, 2012.

CARD, J. P.; SVED, J. C.; CRAIG, B.; RAIZADA, M.; VAZQUEZ, J.; SVED, A. F. Efferent projections of rat rostroventrolateral medulla C1 catecholamine neurons: Implications for the central control of cardiovascular regulation. **J. Comp. Neurol.**, v. 499, n. 5, p. 840-859, 2006.

CHAKRABORTY, S.; KAUSHIK, D. K.; GUPTA, M.; BASU, A. Inflammasome signaling at the heart of central nervous system pathology. **J. Neurosci. Res.**, v. 88, n. 8, p. 1615-1631, 2010.

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. 115-125, 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, 1994.

CHEN, L.; FLIES, D. B. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. **Nat. Ver. Immunol.**, v. 13, n. 4, p. 227-242, 2013.

CHEN, Q.; LI, D. P.; PAN, H. L. Presynaptic alpha1 adrenergic receptors differentially regulate synaptic glutamate and GABA release to hypothalamic presympathetic neurons. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 316, n. 2, p. 733-742, 2006.

CHEN, Y.; SWANSON, R. A. Astrocytes and brain injury. **J. Cereb. Blood Flow Metab.**, v. 23, n. 2, p. 137-149, 2003.

CHITRAVANSHI, V. C.; SAPRU, H. N. Chemoreceptor-sensitive neurons in commissural subnucleus of nucleus tractus solitarius of the rat. **Am. J. Physiol.**, v. 268, n. 4 Pt 2, p. R851-858, 1995.

CHULUYAN, H. E.; SAPHIER, D.; ROHN, W. M.; DUNN, A. J. Noradrenergic innervation of the hypothalamus participates in adrenocortical responses to interleukin-1. **Neuroendocrinology**, v. 56, n. 1, p. 106-111, 1992.

COSTA, K. M.; ACCORSI-MENDONCA, D.; MORAES, D. J.; MACHADO, B. H. Evolution and physiology of neural oxygen sensing. **Front. Physiol.**, v. 5, p. 302, 2014.

CRUZ, J. C.; BONAGAMBA, L. G.; MACHADO, B. H.; BIANCARDI, V. C.; STERN, J. E. Intermittent activation of peripheral chemoreceptors in awake rats induces Fos expression in rostral ventrolateral medulla-projecting neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. **Neuroscience**, v. 157, n. 2, p. 463-472, 2008.

CULVER, C.; SUNDQVIST, A.; MUDIE, S.; MELVIN, A.; XIRODIMAS, D.; ROCHA, S. Mechanism of hypoxia-induced NF-kappaB. **Mol. Cell Biol.**, v. 30, n. 20, p. 4901-4921, 2010.

CUMMINS, E. P.; TAYLOR, C. T. Hypoxia-responsive transcription factors. **Pflugers Arch.**, v. 450, n. 6, p. 363-371, 2005.

CUNNINGHAM, E. T., JR.; BOHN, M. C.; SAWCHENKO, P. E. Organization of adrenergic inputs to the paraventricular and supraoptic nuclei of the hypothalamus in the rat. **J. Comp. Neurol.**, v. 292, n. 4, p. 651-667, 1990.

CUNNINGHAM, E. T., JR.; SAWCHENKO, P. E. Anatomical specificity of noradrenergic inputs to the paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus. **J. Comp. Neurol.**, v. 274, n. 1, p. 60-76, 1988.

CUNNINGHAM, L. A.; WETZEL, M.; ROSENBERG, G. A. Multiple roles for MMPs and TIMPs in cerebral ischemia. **Glia**, v. 50, n. 4, p. 329-339, 2005.

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

DAMPNEY, R. A.; MOON, E. A. Role of ventrolateral medulla in vasomotor response to cerebral ischemia. **Am. J. Physiol.**, v. 239, n. 3, p. H349-358, 1980.

DEPUY, S. D.; STORNETTA, R. L.; BOCHORISHVILI, G.; DEISSEROTH, K.; WITTEN, I.; COATES, M.; GUYENET, P. G. Glutamatergic neurotransmission between the C1 neurons and the parasympathetic preganglionic neurons of the dorsal motor nucleus of the vagus. **J. Neurosci.**, v. 33, n. 4, p. 1486-1497, 2013.

ELAM, M.; YAO, T.; THOREN, P.; SVENSSON, T. H. Hypercapnia and hypoxia: chemoreceptor-mediated control of locus coeruleus neurons and splanchnic, sympathetic nerves. **Brain Res.**, v. 222, n. 2, p. 373-381, 1981.

ENGELHARDT, S.; AL-AHMAD, A. J.; GASSMANN, M.; OGUNSHOLA, O. O. Hypoxia selectively disrupts brain microvascular endothelial tight junction complexes through a hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) dependent mechanism. **J. Cell Physiol.**, v. 229, n. 8, p. 1096-1105, 2014.

ERICKSON, J. T.; MILLHORN, D. E. Hypoxia and electrical stimulation of the carotid sinus nerve induce Fos-like immunoreactivity within catecholaminergic and serotoninergic neurons of the rat brainstem. **J. Comp. Neurol.**, v. 348, n. 2, p. 161-182, 1994.

FINLEY, J. C.; KATZ, D. M. The central organization of carotid body afferent projections to the brainstem of the rat. **Brain Res.**, v. 572, n. 1-2, p. 108-116, 1992.

FORSLING, M. L.; AZIZ, L. A. Release of vasopressin in response to hypoxia and the effect of aminergic and opioid antagonists. **J. Endocrinol.**, v. 99, n. 1, p. 77-86, 1983.

FREDJ, S.; BESCOND, J.; LOUAULT, C.; DELWAIL, A.; LECRON, J. C.; POTREAU, D. Role of interleukin-6 in cardiomyocyte/cardiac fibroblast interactions during myocyte hypertrophy and fibroblast proliferation. **J. Cell Physiol.**, v. 204, n. 2, p. 428-436, 2005.

FUMAGALLI, S.; PEREGO, C.; PISCHIUTTA, F.; ZANIER, E. R.; DE SIMONI, M. G. The ischemic environment drives microglia and macrophage function. **Front. Neurol.**, v. 6, p. 81, 2015.

FUZESI, T.; WITTMANN, G.; LIPOSITS, Z.; LECHAN, R. M.; FEKETE, C. Contribution of noradrenergic and adrenergic cell groups of the brainstem and agouti-related protein-synthesizing neurons of the arcuate nucleus to neuropeptide-y innervation of corticotropin-releasing hormone neurons in hypothalamic paraventricular nucleus of the rat. **Endocrinology**, v. 148, n. 11, p. 5442-5450, 2007.

GARRIDO-MESA, N.; ZARZUELO, A.; GALVEZ, J. What is behind the non-antibiotic properties of minocycline? **Pharmacol. Res.**, v. 67, n. 1, p. 18-30, 2013.

GERTIG, U.; HANISCH, U. K. Microglial diversity by responses and responders. **Front. Cell Neurosci.**, v. 8, p. 101, 2014.

GOTTSCHALL, P. E.; DEB, S. Regulation of matrix metalloproteinase expressions in astrocytes, microglia and neurons. **Neuroimmunomodulation**, v. 3, n. 2-3, p. 69-75, 1996.

GOZAL, D.; KHEIRANDISH-GOZAL, L. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea: oxidative stress, inflammation, and much more. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 177, n. 4, p. 369-375, 2008.

GUADAGNO, J.; SWAN, P.; SHAIKH, R.; CREGAN, S. P. Microglia-derived IL-1beta triggers p53-mediated cell cycle arrest and apoptosis in neural precursor cells. **Cell Death Dis.**, v. 6, p. e1779, 2015.

GUNDERSEN, V.; STORM-MATHISEN, J.; BERGERSEN, L. H. Neuroglial Transmission. **Physiol. Rev.**, v. 95, n. 3, p. 695-726, 2015.

GUYENET, P. G. Neural structures that mediate sympathoexcitation during hypoxia. **Respir. Physiol.**, v. 121, n. 2-3, p. 147-162, 2000.

GUYENET, P. G. The sympathetic control of blood pressure. **Nat. Rev. Neurosci.**, v. 7, n. 5, p. 335-346, 2006a.

GUYENET, P. G. The sympathetic control of blood pressure. **Nat. Rev. Neurosci.**, v. 7, n. 5, p. 335-346, 2006b.

GUYENET, P. G. Regulation of breathing and autonomic outflows by chemoreceptors. **Compr. Physiol.**, v. 4, n. 4, p. 1511-1562, 2014.

GUYENET, P. G.; STORNETTA, R. L.; ABBOTT, S. B.; DEPUY, S. D.; FORTUNA, M. G.; KANBAR, R. Central CO2 chemoreception and integrated neural mechanisms of cardiovascular and respiratory control. **J. Appl. Physiol., (1985)**, v. 108, n. 4, p. 995-1002, 2010.

GUYENET, P. G.; STORNETTA, R. L.; BOCHORISHVILI, G.; DEPUY, S. D.; BURKE, P. G.; ABBOTT, S. B. C1 neurons: the body's EMTs. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 305, n. 3, p. R187-204, 2013.

HARTMANN, G.; TSCHOP, M.; FISCHER, R.; BIDLINGMAIER, C.; RIEPL, R.; TSCHOP, K.; HAUTMANN, H.; ENDRES, S.; TOEPFER, M. High altitude increases circulating interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and C-reactive protein. **Cytokine**, v. 12, n. 3, p. 246-252, 2000.

HAYASHI, Y.; ISHIBASHI, H.; HASHIMOTO, K.; NAKANISHI, H. Potentiation of the NMDA receptor-mediated responses through the activation of the glycine site by microglia secreting soluble factors. **Glia**, v. 53, n. 6, p. 660-668, 2006.

HIROOKA, Y.; POLSON, J. W.; POTTS, P. D.; DAMPNEY, R. A. Hypoxia-induced Fos expression in neurons projecting to the pressor region in the rostral ventrolateral medulla. **Neuroscience**, v. 80, n. 4, p. 1209-1224, 1997.

HOKFELT, T.; FUXE, K.; GOLDSTEIN, M.; JOHANSSON, O. Evidence for adrenaline neurons in the rat brain. **Acta. Physiol. Scand.**, v. 89, n. 2, p. 286-288, 1973.

HOLLOWAY, B. B.; STORNETTA, R. L.; BOCHORISHVILI, G.; ERISIR, A.; VIAR, K. E.; GUYENET, P. G. Monosynaptic glutamatergic activation of locus coeruleus and other lower brainstem noradrenergic neurons by the C1 cells in mice. **J. Neurosci.**, v. 33, n. 48, p. 18792-18805, 2013.

HORI, O.; MATSUMOTO, M.; KUWABARA, K.; MAEDA, Y.; UEDA, H.; OHTSUKI, T.; KINOSHITA, T.; OGAWA, S.; STERN, D. M.; KAMADA, T. Exposure of astrocytes to hypoxia/reoxygenation enhances expression of glucose-regulated protein 78 facilitating astrocyte release of the neuroprotective cytokine interleukin 6. **J. Neurochem.**, v. 66, n. 3, p. 973-979, 1996.

HUANG, M.; YANG, D.; XIANG, M.; WANG, J. Role of interleukin-6 in regulation of immune responses to remodeling after myocardial infarction. **Heart Fail. Rev.**, v. 20, n. 1, p. 25-38, 2015.

IOVINO, M.; GUASTAMACCHIA, E.; GIAGULLI, V. A.; FIORE, G.; LICCHELLI, B.; IOVINO, E.; TRIGGIANI, V. Role of central and peripheral chemoreceptors in vasopressin secretion control. **Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets**, v. 13, n. 3, p. 250-255, 2013.

IWASAKI, A.; MEDZHITOV, R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. **Nat. Immunol.**, v. 16, n. 4, p. 343-353, 2015.

JANG, H. R.; KO, G. J.; WASOWSKA, B. A.; RABB, H. The interaction between ischemia-reperfusion and immune responses in the kidney. **J. Mol. Med. (Berl)**, v. 87, n. 9, p. 859-864, 2009.

JIANG, R. G.; EYZAGUIRRE, C. Effects of hypoxia and putative transmitters on [Ca2+]i of rat glomus cells. **Brain Res.**, v. 995, n. 2, p. 285-296, 2004.

KAPOOR, K.; BHANDARE, A. M.; FARNHAM, M. M.; PILOWSKY, P. M. Alerted microglia and the sympathetic nervous system: A novel form of microglia in the development of hypertension. **Respir. Physiol. Neurobiol.**, 2015.

KARVE, I. P.; TAYLOR, J. M.; CRACK, P. J. The contribution of astrocytes and microglia to traumatic brain injury. **Br. J. Pharmacol.**, v. 173, n. 4, p. 692-702, 2016.

KETTENMANN, H.; HANISCH, U. K.; NODA, M.; VERKHRATSKY, A. Physiology of microglia. **Physiol. Ver.**, v. 91, n. 2, p. 461-553, 2011.

KING, T. L.; HEESCH, C. M.; CLARK, C. G.; KLINE, D. D.; HASSER, E. M. Hypoxia activates nucleus tractus solitarii neurons projecting to the paraventricular nucleus of the hypothalamus. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 302, n. 10, p. R1219-1232, 2012.

KING, T. L.; KLINE, D. D.; RUYLE, B. C.; HEESCH, C. M.; HASSER, E. M. Acute systemic hypoxia activates hypothalamic paraventricular nucleus-projecting catecholaminergic neurons in the caudal ventrolateral medulla. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 305, n. 10, p. R1112-1123, 2013.

KING, T. L.; RUYLE, B. C.; KLINE, D. D.; HEESCH, C. M.; HASSER, E. M. Catecholaminergic neurons projecting to the paraventricular nucleus of the hypothalamus are essential for cardiorespiratory adjustments to hypoxia. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, p. ajpregu.00540.02014, 2015.

KOCH, H.; CAUGHIE, C.; ELSEN, F. P.; DOI, A.; GARCIA, A. J., 3RD; ZANELLA, S.; RAMIREZ, J. M. Prostaglandin E2 differentially modulates the central control of eupnoea, sighs and gasping in mice. **J. Physiol.**, v. 593, n. 1, p. 305-319, 2015.

KOIZUMI, K.; TERUI, N.; KOLLAI, M. Neural control of the heart: significance of double innervation re-examined. **J. Auton. Nerv. Syst.**, v. 7, n. 3-4, p. 279-294, 1983.

KOIZUMI, K.; TERUI, N.; KOLLAI, M.; BROOKS, C. M. Functional significance of coactivation of vagal and sympathetic cardiac nerves. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.**, v. 79, n. 6, p. 2116-2120, 1982.

KONNECKE, H.; BECHMANN, I. The role of microglia and matrix metalloproteinases involvement in neuroinflammation and gliomas. **Clin. Dev. Immunol.**, v. 2013, p. 914104, 2013.

KOSHIYA, N.; GUYENET, P. G. NTS neurons with carotid chemoreceptor inputs arborize in the rostral ventrolateral medulla. **Am. J. Physiol.**, v. 270, n. 6 Pt 2, p. R1273-1278, 1996.

KOSHIYA, N.; HUANGFU, D.; GUYENET, P. G. Ventrolateral medulla and sympathetic chemoreflex in the rat. **Brain Res.**, v. 609, n. 1-2, p. 174-184, 1993.

KUMAR, P.; PRABHAKAR, N. R. Peripheral chemoreceptors: function and plasticity of the carotid body. **Compr. Physiol.**, v. 2, n. 1, p. 141-219, 2012.

LAHIRI, S.; ROY, A.; BABY, S. M.; HOSHI, T.; SEMENZA, G. L.; PRABHAKAR, N. R. Oxygen sensing in the body. **Prog. Biophys. Mol. Biol.**, v. 91, n. 3, p. 249-286, 2006.

LEE, C. Z.; XUE, Z.; ZHU, Y.; YANG, G. Y.; YOUNG, W. L. Matrix metalloproteinase-9 inhibition attenuates vascular endothelial growth factor-induced intracerebral hemorrhage. **Stroke**, v. 38, n. 9, p. 2563-2568, 2007.

LI, J. J.; FANG, C. H. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases. **Med. Hypotheses.**, v. 62, n. 4, p. 499-506, 2004.

LI, Y. W.; DAMPNEY, R. A. Expression of Fos-like protein in brain following sustained hypertension and hypotension in conscious rabbits. **Neuroscience**, v. 61, n. 3, p. 613-634, 1994.

LIPSKI, J.; KANJHAN, R.; KRUSZEWSKA, B.; RONG, W. Properties of presympathetic neurones in the rostral ventrolateral medulla in the rat: an intracellular study "in vivo'. **J. Physiol.**, v. 490 (Pt 3), p. 729-744, 1996.

LIU, X.; HE, L.; STENSAAS, L.; DINGER, B.; FIDONE, S. Adaptation to chronic hypoxia involves immune cell invasion and increased expression of inflammatory cytokines in rat carotid body. **Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.**, v. 296, n. 2, p. L158-166, 2009.

LOPEZ, E.; UDAONDO, J.; OLABARRI, M.; MARTINEZ-INDART, L.; BENITO, J.; MINTEGI, S. Mortality in Spanish pediatric emergency departments: a 5-year multicenter survey. **Eur. J. Emerg. Med.**, 2015.

LOREA-HERNANDEZ, J. J.; MORALES, T.; RIVERA-ANGULO, A. J.; ALCANTARA-GONZALEZ, D.; PENA-ORTEGA, F. Microglia modulate respiratory rhythm generation and autoresuscitation. **Glia**, 2015.

LYMAN, M.; LLOYD, D. G.; JI, X.; VIZCAYCHIPI, M. P.; MA, D. Neuroinflammation: the role and consequences. **Neurosci. Res.**, v. 79, p. 1-12, 2014.

MACHADO, B. H. Neurotransmission of the cardiovascular reflexes in the nucleus tractus solitarii of awake rats. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 940, p. 179-196, 2001.

MADDEN, C. J.; MORRISON, S. F. Hypoxic activation of arterial chemoreceptors inhibits sympathetic outflow to brown adipose tissue in rats. **J. Physiol.**, v. 566, n. Pt 2, p. 559-573, 2005.

MADDEN, C. J.; SVED, A. F. Cardiovascular regulation after destruction of the C1 cell group of the rostral ventrolateral medulla in rats. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 285, n. 6, p. H2734-2748, 2003.

MADDEN, C. J.; TUPONE, D.; CANO, G.; MORRISON, S. F. alpha2 Adrenergic receptor-mediated inhibition of thermogenesis. **J. Neurosci.**, v. 33, n. 5, p. 2017-2028, 2013.

MANALO, D. J.; ROWAN, A.; LAVOIE, T.; NATARAJAN, L.; KELLY, B. D.; YE, S. Q.; GARCIA, J. G.; SEMENZA, G. L. Transcriptional regulation of vascular endothelial cell responses to hypoxia by HIF-1. **Blood**, v. 105, n. 2, p. 659-669, 2005.

MENKES, H. A.; DUBOIS, A. B. Subtraction of cardiopneumatic pulsations from body plethysmograph records. **J. Appl. Physiol.**, v. 27, n. 6, p. 910-911, 1969.

MINSON, J.; LLEWELLYN-SMITH, I.; NEVILLE, A.; SOMOGYI, P.; CHALMERS, J. Quantitative analysis of spinally projecting adrenaline-synthesising neurons of C1, C2 and C3 groups in rat medulla oblongata. **J. Auton. Nerv. Syst.**, v. 30, n. 3, p. 209-220, 1990.

MINSON, J. B.; LLEWELLYN-SMITH, I. J.; PILOWSKY, P. M.; CHALMERS, J. P. Bulbospinal neuropeptide Y-immunoreactive neurons in the rat: comparison with adrenaline-synthesising neurons. **J. Auton. Nerv. Syst.**, v. 47, n. 3, p. 233-243, 1994.

MIYAMOTO, A.; WAKE, H.; MOORHOUSE, A. J.; NABEKURA, J. Microglia and synapse interactions: fine tuning neural circuits and candidate molecules. **Front. Cell Neurosci.**, v. 7, p. 70, 2013.

MOREIRA, T. S.; TAKAKURA, A. C.; COLOMBARI, E.; GUYENET, P. G. Central chemoreceptors and sympathetic vasomotor outflow. **J. Physiol.**, v. 577, n. Pt 1, p. 369-386, 2006.

MORIGUCHI, S.; MIZOGUCHI, Y.; TOMIMATSU, Y.; HAYASHI, Y.; KADOWAKI, T.; KAGAMIISHI, Y.; KATSUBE, N.; YAMAMOTO, K.; INOUE, K.; WATANABE, S.; NABEKURA, J.; NAKANISHI, H. Potentiation of NMDA receptor-mediated synaptic responses by microglia. **Brain Res. Mol. Brain Res.**, v. 119, n. 2, p. 160-169, 2003.

MORRISON, S. F.; MADDEN, C. J.; TUPONE, D. Central control of brown adipose tissue thermogenesis. **Front. Endocrinol. (Lausanne)**, v. 3, n. 5, 2012.

MORTOLA, J. P. Thermographic analysis of body surface temperature of mammals. **Zoolog. Sci.**, v. 30, n. 2, p. 118-124, 2013.

NODA, M.; NAKANISHI, H.; NABEKURA, J.; AKAIKE, N. AMPA-kainate subtypes of glutamate receptor in rat cerebral microglia. **J. Neurosci.**, v. 20, n. 1, p. 251-258, 2000.

OLIVAN, M. V.; BONAGAMBA, L. G.; MACHADO, B. H. Involvement of the paraventricular nucleus of the hypothalamus in the pressor response to chemoreflex activation in awake rats. **Brain Res.**, v. 895, n. 1-2, p. 167-172, 2001.

OLIVER, K. M.; GARVEY, J. F.; NG, C. T.; VEALE, D. J.; FEARON, U.; CUMMINS, E. P.; TAYLOR, C. T. Hypoxia activates NF-kappaB-dependent gene expression through the canonical signaling pathway. **Antioxid. Redox Signal.**, v. 11, n. 9, p. 2057-2064, 2009.

OLSSON, A.; KAYHAN, G.; LAGERCRANTZ, H.; HERLENIUS, E. IL-1 beta depresses respiration and anoxic survival via a prostaglandin-dependent pathway in neonatal rats. **Pediatr. Res.**, v. 54, n. 3, p. 326-331, 2003.

PASCUAL, O.; BEN ACHOUR, S.; ROSTAING, P.; TRILLER, A.; BESSIS, A. Microglia activation triggers astrocyte-mediated modulation of excitatory neurotransmission. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 109, n. 4, p. E197-205, 2012.

PASCUAL, O.; DENAVIT-SAUBIE, M.; DUMAS, S.; KIETZMANN, T.; GHILINI, G.; MALLET, J.; PEQUIGNOT, J. M. Selective cardiorespiratory and catecholaminergic areas express the hypoxia-inducible factor-1alpha (HIF-1alpha) under in vivo hypoxia in rat brainstem. **Eur. J. Neurosci.**, v. 14, n. 12, p. 1981-1991, 2001.

PATON, J. F.; DEUCHARS, J.; LI, Y. W.; KASPAROV, S. Properties of solitary tract neurones responding to peripheral arterial chemoreceptors. **Neuroscience**, v. 105, n. 1, p. 231-248, 2001.

PAXINOS, G.; WATSON, C. **The rat brain in stereotaxic coordinates**, San Diego: Academic Press, v.4. 1998

PEÑA, F.; RAMIREZ, J. M. Hypoxia-induced changes in neuronal network properties. **Mol. Neurobiol.**, v. 32, n. 3, p. 251-283, 2005.

PERON, J. P. S.; OLIVEIRA, W. N.; BRANDÃO, A.; FICKINGER, A. P.; LIGEIRO DE OLIVEIRA, L. V.; RIZZO; CÂMARA, N. O. Central Nervous System Resident Cells in Neuroinflammation: A Brave New World. **Autoimmune Diseases - Contributing Factors, Specific Cases of Autoimmune Deseases and Stem Cell and other Therapies**, 2012.

PERRY, T.; HODGES, H.; GRAY, J. A. Behavioural, histological and immunocytochemical consequences following 192 IgG-saporin immunolesions of the basal forebrain cholinergic system. **Brain Res. Bull.**, v. 54, n. 1, p. 29-48, 2001.

PILOWSKY, P. M. Neurochemical phenotypes of cardiorespiratory neurons. **Respir. Physiol. Neurobiol.**, v. 164, n. 1-2, p. 12-17, 2008.

POCOCK, J. M.; KETTENMANN, H. Neurotransmitter receptors on microglia. **Trends Neurosci.**, v. 30, n. 10, p. 527-535, 2007.

POMERANTZ, B. J.; REZNIKOV, L. L.; HARKEN, A. H.; DINARELLO, C. A. Inhibition of caspase 1 reduces human myocardial ischemic dysfunction via inhibition of IL-18 and IL-1beta. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.**, v. 98, n. 5, p. 2871-2876, 2001.

RAFF, H.; ROARTY, T. P. Renin, ACTH, and aldosterone during acute hypercapnia and hypoxia in conscious rats. **Am. J. Physiol.**, v. 254, n. 3 Pt 2, p. R431-435, 1988.

REDDY, M. K.; PATEL, K. P.; SCHULTZ, H. D. Differential role of the paraventricular nucleus of the hypothalamus in modulating the sympathoexcitatory component of peripheral and central chemoreflexes. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 289, n. 3, p. R789-797, 2005.

RIUS, J.; GUMA, M.; SCHACHTRUP, C.; AKASSOGLOU, K.; ZINKERNAGEL, A. S.; NIZET, V.; JOHNSON, R. S.; HADDAD, G. G.; KARIN, M. NF-kappaB links innate immunity to the hypoxic response through transcriptional regulation of HIF-1alpha. **Nature**, v. 453, n. 7196, p. 807-811, 2008.

ROSS, C. A.; RUGGIERO, D. A.; PARK, D. H.; JOH, T. H.; SVED, A. F.; FERNANDEZ-PARDAL, J.; SAAVEDRA, J. M.; REIS, D. J. Tonic vasomotor control by the rostral ventrolateral medulla: effect of electrical or chemical stimulation of the area containing C1 adrenaline neurons on arterial pressure, heart rate, and plasma catecholamines and vasopressin. **J. Neurosci.**, v. 4, n. 2, p. 474-494, 1984.

SANTISTEBAN, M. M.; AHMARI, N.; CARVAJAL, J. M.; ZINGLER, M. B.; QI, Y.; KIM, S.; JOSEPH, J.; GARCIA-PEREIRA, F.; JOHNSON, R. D.; SHENOY, V.; RAIZADA, M. K.; ZUBCEVIC, J. Involvement of bone marrow cells and neuroinflammation in hypertension. **Circ. Res.**, v. 117, n. 2, p. 178-191, 2015.

SAPRU, H. N. Carotid chemoreflex. Neural pathways and transmitters. **Adv. Exp. Med. Biol.**, v. 410, p. 357-364, 1996.

SAWCHENKO, P. E.; BOHN, M. C. Glucocorticoid receptor-immunoreactivity in C1, C2, and C3 adrenergic neurons that project to the hypothalamus or to the spinal cord in the rat. **J. Comp. Neurol.**, v. 285, n. 1, p. 107-116, 1989.

SAWCHENKO, P. E.; SWANSON, L. W. Immunohistochemical identification of neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus that project to the medulla or to the spinal cord in the rat. **J. Comp. Neurol.**, v. 205, n. 3, p. 260-272, 1982a.

SAWCHENKO, P. E.; SWANSON, L. W. The organization of noradrenergic pathways from the brainstem to the paraventricular and supraoptic nuclei in the rat. **Brain Res.**, v. 257, n. 3, p. 275-325, 1982b.

SAWCHENKO, P. E.; SWANSON, L. W. The organization and biochemical specificity of afferent projections to the paraventricular and supraoptic nuclei. **Prog. Brain Res.**, v. 60, p. 19-29, 1983a.

SAWCHENKO, P. E.; SWANSON, L. W. The organization of forebrain afferents to the paraventricular and supraoptic nuclei of the rat. **J. Comp. Neurol.**, v. 218, n. 2, p. 121-144, 1983b.

SAWCHENKO, P. E.; SWANSON, L. W.; GRZANNA, R.; HOWE, P. R.; BLOOM, S. R.; POLAK, J. M. Colocalization of neuropeptide Y immunoreactivity in brainstem catecholaminergic neurons that project to the paraventricular nucleus of the hypothalamus. **J. Comp. Neurol**, v. 241, n. 2, p. 138-153, 1985.

SCHILTZ, J. C.; SAWCHENKO, P. E. Specificity and generality of the involvement of catecholaminergic afferents in hypothalamic responses to immune insults. **J. Comp. Neurol.**, v. 502, n. 3, p. 455-467, 2007.

SCHOLZ, C. C.; CAVADAS, M. A.; TAMBUWALA, M. M.; HAMS, E.; RODRIGUEZ, J.; VON KRIEGSHEIM, A.; COTTER, P.; BRUNING, U.; FALLON, P. G.; CHEONG, A.; CUMMINS, E. P.; TAYLOR, C. T. Regulation of IL-1beta-induced NF-kappaB by

hydroxylases links key hypoxic and inflammatory signaling pathways. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.**, v. 110, n. 46, p. 18490-18495, 2013.

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, 1997.

SCHREIHOFER, A. M.; GUYENET, P. G. Sympathetic reflexes after depletion of bulbospinal catecholaminergic neurons with anti-DbetaH-saporin. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 279, n. 2, p. R729-742, 2000.

SCHREIHOFER, A. M.; STORNETTA, R. L.; GUYENET, P. G. Regulation of sympathetic tone and arterial pressure by rostral ventrolateral medulla after depletion of C1 cells in rat. **J. Physiol.**, v. 529 Pt 1, p. 221-236, 2000.

SCHULZ, R.; PANAS, D. L.; CATENA, R.; MONCADA, S.; OLLEY, P. M.; LOPASCHUK, G. D. The role of nitric oxide in cardiac depression induced by interleukin-1 beta and tumour necrosis factor-alpha. **Br. J. Pharmacol.**, v. 114, n. 1, p. 27-34, 1995.

SEMENZA, G. L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. **Cell**, v. 148, n. 3, p. 399-408, 2012.

SEMENZA, G. L. Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology. **Annu. Rev. Pathol.**, v. 9, p. 47-71, 2014.

SERRATS, J.; SCHILTZ, J. C.; GARCIA-BUENO, B.; VAN ROOIJEN, N.; REYES, T. M.; SAWCHENKO, P. E. Dual roles for perivascular macrophages in immune-to-brain signaling. **Neuron**, v. 65, n. 1, p. 94-106, 2010.

SILJEHAV, V.; SHVAREV, Y.; HERLENIUS, E. Il-1beta and prostaglandin E2 attenuate the hypercapnic as well as the hypoxic respiratory response via prostaglandin E receptor type 3 in neonatal mice. **J. Appl. Physiol., (1985)**, v. 117, n. 9, p. 1027-1036, 2014.

SIMS, J. E.; SMITH, D. E. The IL-1 family: regulators of immunity. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 10, n. 2, p. 89-102, 2010.

SMITH, D. W.; BULLER, K. M.; DAY, T. A. Role of ventrolateral medulla catecholamine cells in hypothalamic neuroendocrine cell responses to systemic hypoxia. **J. Neurosci.**, v. 15, n. 12, p. 7979-7988, 1995.

SMITH, S. M.; FRIEDLE, S. A.; WATTERS, J. J. Chronic intermittent hypoxia exerts CNS region-specific effects on rat microglial inflammatory and TLR4 gene expression. **PLoS One**, v. 8, n. 12, p. e81584, 2013.

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

SPYER, K. M.; GOURINE, A. V. Chemosensory pathways in the brainstem controlling cardiorespiratory activity. **Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.**, v. 364, n. 1529, p. 2603-2610, 2009.

STERNBERG, E. M. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 6, n. 4, p. 318-328, 2006.

STIRPE, F.; BARBIERI, L. Ribosome-inactivating proteins up to date. **FEBS. Lett.**, v. 195, n. 1-2, p. 1-8, 1986.

STORNETTA, R. L.; AKEY, P. J.; GUYENET, P. G. Location and electrophysiological characterization of rostral medullary adrenergic neurons that contain neuropeptide Y mRNA in rat medulla. **J. Comp. Neurol.**, v. 415, n. 4, p. 482-500, 1999.

STORNETTA, R. L.; INGLIS, M. A.; VIAR, K. E.; GUYENET, P. G. Afferent and efferent connections of C1 cells with spinal cord or hypothalamic projections in mice. **Brain Struct. Funct.**, 2015.

SVED, A. F.; CANO, G.; CARD, J. P. Neuroanatomical specificity of the circuits controlling sympathetic outflow to different targets. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, v. 28, n. 1-2, p. 115-119, 2001.

SWANSON, L. W.; KUYPERS, H. G. The paraventricular nucleus of the hypothalamus: cytoarchitectonic subdivisions and organization of projections to the pituitary, dorsal vagal complex, and spinal cord as demonstrated by retrograde fluorescence double-labeling methods. **J. Comp. Neurol.**, v. 194, n. 3, p. 555-570, 1980.

SWANSON, L. W.; SAWCHENKO, P. E. Paraventricular nucleus: a site for the integration of neuroendocrine and autonomic mechanisms. **Neuroendocrinology**, v. 31, n. 6, p. 410-417, 1980.

SWANSON, L. W.; SAWCHENKO, P. E. Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. **Annu. Ver. Neurosci.**, v. 6, p. 269-324, 1983.

SWANSON, L. W.; SAWCHENKO, P. E.; WIEGAND, S. J.; PRICE, J. L. Separate neurons in the paraventricular nucleus project to the median eminence and to the medulla or spinal cord. **Brain Res.**, v. 198, n. 1, p. 190-195, 1980.

TADMOURI, A.; CHAMPAGNAT, J.; MORIN-SURUN, M. P. Activation of microglia and astrocytes in the nucleus tractus solitarius during ventilatory acclimatization to 10% hypoxia in unanesthetized mice. **J. Neurosci. Res.**, v. 92, n. 5, p. 627-633, 2014.

TAKAKURA, A. C.; MOREIRA, T. S. Arterial chemoreceptor activation reduces the activity of parapyramidal serotonergic neurons in rats. **Neuroscience.**, v. 237, p. 199-207, 2013.

TAKAKURA, A. C.; MOREIRA, T. S.; COLOMBARI, E.; WEST, G. H.; STORNETTA, R. L.; GUYENET, P. G. Peripheral chemoreceptor inputs to retrotrapezoid nucleus (RTN) CO2-sensitive neurons in rats. **J. Physiol.**, v. 572, n. Pt 2, p. 503-523, 2006a.

TAKAKURA, A. C.; MOREIRA, T. S.; COLOMBARI, E.; WEST, G. H.; STORNETTA, R. L.; GUYENET, P. G. Peripheral chemoreceptor inputs to retrotrapezoid nucleus (RTN) CO2-sensitive neurons in rats. **J. Physiol.**, v. 572, n. Pt 2, p. 503-523, 2006b.

TAYLOR, C. T.; CUMMINS, E. P. The role of NF-kappaB in hypoxia-induced gene expression. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 1177, p. 178-184, 2009.

THOMAS, A. G.; O'DRISCOLL, C. M.; BRESSLER, J.; KAUFMANN, W.; ROJAS, C. J.; SLUSHER, B. S. Small molecule glutaminase inhibitors block glutamate release from stimulated microglia. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 443, n. 1, p. 32-36, 2014.

TRACEY, K. J. Reflex control of immunity. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 9, n. 6, p. 418-428, 2009.

TUCKER, D. C.; SAPER, C. B.; RUGGIERO, D. A.; REIS, D. J. Organization of central adrenergic pathways: I. Relationships of ventrolateral medullary projections to the hypothalamus and spinal cord. **J. Comp. Neurol.**, v. 259, n. 4, p. 591-603, 1987.

VAN TASSELL, B. W.; SEROPIAN, I. M.; TOLDO, S.; MEZZAROMA, E.; ABBATE, A. Interleukin-1beta induces a reversible cardiomyopathy in the mouse. **Inflamm. Res.**, v. 62, n. 7, p. 637-640, 2013.

VARDHAN, A.; KACHROO, A.; SAPRU, H. N. Excitatory amino acid receptors in the nucleus tractus solitarius mediate the responses to the stimulation of cardio-pulmonary vagal afferent C fiber endings. **Brain Res.**, v. 618, n. 1, p. 23-31, 1993.

VIMERCATI, C.; QANUD, K.; ILSAR, I.; MITACCHIONE, G.; SARNARI, R.; MANIA, D.; FAULK, R.; STANLEY, W. C.; SABBAH, H. N.; RECCHIA, F. A. Acute vagal stimulation attenuates cardiac metabolic response to beta-adrenergic stress. **J. Physiol.**, v. 590, n. Pt 23, p. 6065-6074, 2012.

WAKE, H.; MOORHOUSE, A. J.; JINNO, S.; KOHSAKA, S.; NABEKURA, J. Resting microglia directly monitor the functional state of synapses in vivo and determine the fate of ischemic terminals. **J. Neurosci.**, v. 29, n. 13, p. 3974-3980, 2009.

WAKE, H.; MOORHOUSE, A. J.; MIYAMOTO, A.; NABEKURA, J. Microglia: actively surveying and shaping neuronal circuit structure and function. **Trends. Neurosci.**, v. 36, n. 4, p. 209-217, 2013.

WALKER, B. R. Role of vasopressin in the cardiovascular response to hypoxia in the conscious rat. **Am. J. Physiol.**, v. 251, n. 6 Pt 2, p. H1316-1323, 1986.

WEIDENFELD, J.; ABRAMSKY, O.; OVADIA, H. Evidence for the involvement of the central adrenergic system in interleukin 1-induced adrenocortical response. **Neuropharmacology**, v. 28, n. 12, p. 1411-1414, 1989.

WIEGAND, S. J.; PRICE, J. L. Cells of origin of the afferent fibers to the median eminence in the rat. **J. Comp. Neurol.**, v. 192, n. 1, p. 1-19, 1980.

WILLETTE, R. N.; BARCAS, P. P.; KRIEGER, A. J.; SAPRU, H. N. Vasopressor and depressor areas in the rat medulla. Identification by microinjection of L-glutamate. **Neuropharmacology**, v. 22, n. 9, p. 1071-1079, 1983.

WYNN, T. A.; CHAWLA, A.; POLLARD, J. W. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. **Nature.**, v. 496, n. 7446, p. 445-455, 2013.

XU, J.; TSE, F. W.; TSE, A. ATP triggers intracellular Ca2+ release in type II cells of the rat carotid body. **J. Physiol.**, v. 549, n. Pt 3, p. 739-747, 2003.

YAN, S. F.; OGAWA, S.; STERN, D. M.; PINSKY, D. J. Hypoxia-induced modulation of endothelial cell properties: regulation of barrier function and expression of interleukin-6. **Kidney Int.**, v. 51, n. 2, p. 419-425, 1997.

YAN, S. F.; TRITTO, I.; PINSKY, D.; LIAO, H.; HUANG, J.; FULLER, G.; BRETT, J.; MAY, L.; STERN, D. Induction of interleukin 6 (IL-6) by hypoxia in vascular cells. Central role of the binding site for nuclear factor-IL-6. **J. Biol. Chem.**, v. 270, n. 19, p. 11463-11471, 1995.

YRJANHEIKKI, J.; KEINANEN, R.; PELLIKKA, M.; HOKFELT, T.; KOISTINAHO, J. Tetracyclines inhibit microglial activation and are neuroprotective in global brain ischemia. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.**, v. 95, n. 26, p. 15769-15774, 1998.

ZHANG, G.; LI, J.; PURKAYASTHA, S.; TANG, Y.; ZHANG, H.; YIN, Y.; LI, B.; LIU, G.; CAI, D. Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK-beta, NF-kappaB and GnRH. **Nature**, v. 497, n. 7448, p. 211-216, 2013.