

**Leonardo Tedesco Totola**

**Alterações respiratórias e neuroanatômicas em áreas  
do tronco encefálico em modelos experimentais de  
epilepsia**

**Respiratory and anatomical changes within the  
brainstem in experimental epilepsy models**

Instituto de Ciências Biomédicas  
Universidade de São Paulo  
São Paulo

2018

**Leonardo Tedesco Totola**

**Alterações respiratórias e neuroanatômicas em áreas  
do tronco encefálico em modelos experimentais de  
epilepsia**

**Respiratory and anatomical changes within the  
brainstem in experimental epilepsy models**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiologia Humana do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, como requisito à obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientador: *Prof. Dr. Thiago S. Moreira*

Co-Orientador: *Prof. Dr. Norberto Garcia-Cairasco*

Instituto de Ciências Biomédicas  
Universidade de São Paulo  
São Paulo

2018

## RESUMO

TOTOLA, L. T. **Alterações respiratórias e neuroanatômicas em áreas do tronco encefálico em modelos experimentais de epilepsia.** 2018. 128 f. Tese (Doutorado em Fisiologia Humana) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

A morte súbita inexplicável na epilepsia (SUDEP) ainda está sujeita a várias controvérsias na literatura. No entanto, uma das possíveis causas de óbito são as apnéias observadas durante o sono, promovendo aumento dos níveis de CO<sub>2</sub> (hipercapnia) e/ou diminuição dos níveis de O<sub>2</sub> (hipoxemia). Tem sido especulado que essas alterações podem estar associadas às disfunções na atividade dos neurônios quimiossensíveis localizados no tronco encefálico. Além disso, é possível que os distúrbios respiratórios poderiam envolver alterações na neurotransmissão serotoninérgica. Os neurônios quimiossensíveis, localizados no núcleo retrotrapezoide (RTN), constituem um dos principais grupamentos responsáveis por controlar a atividade respiratória. O RTN recebe uma densa inervação serotoninérgica dos vários subnúcleos da rafe. Diante das várias lacunas na literatura, sobre as alterações respiratórias como possíveis causadoras de morte inexplicável na epilepsia, o presente estudo procurou entender quais eram as possíveis alterações respiratórias e neuroanatômicas no tronco encefálico observadas em dois modelos experimentais de epilepsia: ratos Wistar audiogênicos (cepa WAR) e animais submetidos à estimulação da amígdala (kindling rápido da amígdala - ARK). Os animais WAR apresentaram uma redução da ventilação (V<sub>E</sub>) basal (332 ± 105, vs. Wistar: 505 ± 36 ml/kg/min) e uma redução da resposta ventilatória a hipercapnia (7% CO<sub>2</sub>) (813 ± 341, vs. Wistar: 1661 ± 177 ml/kg/min). No modelo ARK, observamos apenas que a resposta de taquipnéia ao aumento do CO<sub>2</sub> foi reduzida (126 ± 6 vs controle: 143 ± 6 rpm) comparado com o grupo controle.

Em outro protocolo experimental, os animais WAR foram submetidos à exposição em hipercapnia durante um período de 3 horas para a expressão da proteína fos. Nesses animais, observamos uma redução no número de neurônios imunorreativos para fos na região do RTN e na região da rafe pálido

e obscurus. Por outro lado, observamos um aumento do número de neurônios imunorreativos para fos na região do locus coeruleus. Os animais WAR também apresentaram uma redução significativa do número de varicosidades serotoninérgicas na superfície ventral da região do RTN, quando comparados com os ratos Wistar. Essa redução foi devida a uma redução no número de neurônios imunorreativos para serotonina na rafe pallidus e obscurus. Por fim, observamos também que aumento da  $V_E$  produzida pela injeção unilateral de serotonina no RTN foi menor nos animais WAR quando comparado aos animais Wistar.

No modelo de epilepsia de ARK quando submetidos à hipercapnia de 3 horas, observamos também uma redução no número de neurônios imunorreativos a expressão de fos na região do RTN e na região do núcleo do trato solitário. Da mesma maneira aos animais WAR, observamos um aumento do número de neurônios imunorreativos para fos na região do locus coeruleus.

Considerando estes resultados, sugere-se que nos modelos experimentais de epilepsia utilizados no presente estudo, observamos uma redução da atividade respiratória basal e na resposta ventilatória à hipercapnia, bem como uma alteração neuroanatômica no tronco encefálico. Assim, gostaríamos de sugerir que ambos os modelos experimentais de epilepsia, utilizados no presente estudo, podem ser considerados modelos experimentais de epilepsia com o objetivo de se estudar distúrbios respiratórios e possivelmente correlacionar com mortes súbitas inexplicáveis na epilepsia.

**Palavra chave:** Epilepsia; WAR; Kindling da Amígdala; RTN; Respiratório, SUDEP

## ABSTRACT

TOTOLA, L. T. **Respiratory and anatomical changes within the brainstem in experimental epilepsy models.** 2018. 128 f. Thesis (Doctorate in Human Physiology) - Institute of Biomedical Sciences, University of São Paulo, São Paulo.

Unexplained sudden death in epilepsy (SUDEP) is still subject to several controversies in the literature. However, one of the possible causes of death are the apneas observed during sleep, promoting an increase in CO<sub>2</sub> levels (hypercapnia) and/or a decrease in O<sub>2</sub> levels (hypoxemia). It has been speculated that these changes may be associated with dysfunctions in chemosensitive neurons. In addition, it is possible that respiratory disorders may involve changes in serotonergic neurotransmission. The chemosensitive neurons located in the retrotrapezoid nucleus (RTN) are one of the main groups responsible for controlling respiratory activity. The RTN receives a dense serotonergic innervation of the various subnuclei of rafe. The present study sought to understand the possible respiratory alterations observed in two models of epilepsy: audiogenic Wistar rats (WAR strain) and rapid amygdala kindling (ARK). WAR animals showed a reduction in baseline ventilation ( $332 \pm 105$ , vs. Wistar:  $505 \pm 36$  ml/kg/min) and a reduction in hypercapnic (7% CO<sub>2</sub>) ventilatory response ( $813 \pm 341$ , vs. Wistar:  $1661 \pm 177$  ml/kg/min). In the ARK model, we only observed that the tachypnea response to CO<sub>2</sub> was reduced ( $126 \pm 6$  vs control:  $143 \pm 6$  rpm).

In a different experimental protocol, WAR animals were exposed to hypercapnia for a period of 3 hours in order to have the fos protein expression. In these animals, we observed a reduction in the number of fos-immunoreactive neurons in the RTN region and in the raphe pallidus and obscurus. On the other hand, we observed an increase in the number of fos-immunoreactive neurons of the locus coeruleus. WAR animals also showed a significant reduction in the number of serotonergic varicosities of the ventral medullary surface. This reduction was due to a reduction in the number of serotonin-immunoreactive neurons in raphe pallidus and obscurus. Finally, we also observed that the increase in V<sub>E</sub> produced by the unilateral injection of serotonin in the RTN was lower in the WAR animals when compared to the Wistar rats.

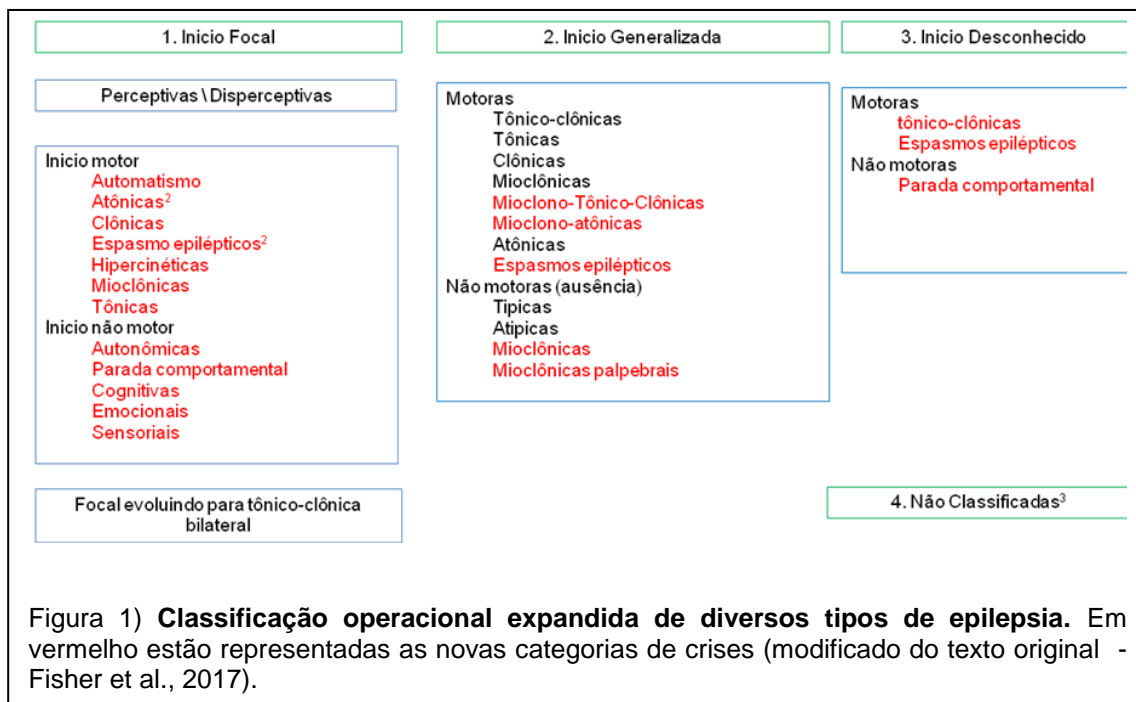
In the ARK epilepsy model submitted to 3 hour of hypercapnia, we also observed a reduction in the number of fos-immunoreactive neurons in the RTN region and in the region of the nucleus of the solitary tract. In the same way as WAR animals, we observed an increase in the number of fos-immunoreactive neurons in the locus coeruleus region.

Considering these results, it is suggested that in the experimental models of epilepsy used in the present study, we observed a reduction of basal respiratory activity and hypercapnic ventilatory response, as well as a neuroanatomic changes in the brainstem. Thus, we would like to suggest that both experimental models of epilepsy used in the present study can be considered good experimental models of epilepsy in order to study respiratory disorders and possibly correlate with sudden unexplained deaths in epilepsy.

**Key words:** Epilepsy; WAR; Kindling of the Amygdala; RTN; Respiratory, SUDEP

## 1. INTRODUÇÃO

O termo “epilepsia” derivou do verbo grego *epilambanein* que significa ser tomado, atacado ou possuído”. Essa enfermidade é considerada uma das alterações do sistema nervoso central (SNC) conhecidas há mais tempo. Há mais de 4000 a.c já era representada em papiros egípcios e atribuída a uma entidade maléfica. Nos dias atuais, a epilepsia é considerada doença encefálica caracterizada pela interrupção recorrente e imprevisível da função normal do encéfalo. A essa interrupção é dado o nome de ataques epiléticos (Fisher *et al.*, 2005). Apesar da definição de epilepsia ser motivo ainda de várias discussões na literatura, a liga internacional contra epilepsia (ILAE- do inglês International League Against Epilepsy) define a epilepsia como um distúrbio da função encefálica caracterizada pela predisposição à geração de crises epiléticas com conseqüências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais, sendo que pelo menos uma crise epilética deve de fato acontecer. As crises epiléticas são definidas como sinais ou sintomas transitórios decorrentes da atividade neuronal excessiva ou desincronizada no encéfalo (Fisher *et al.*, 2005). No entanto, essa definição foi atualizada para uma melhor compreensão, sendo considerada a epilepsia como um distúrbio associado a convulsões espontâneas e recorrentes (Fisher *et al.*, 2014). A definição de epilepsia requer a ocorrência da seguinte cadeia de eventos: a) pelo menos duas convulsões epiléticas não provocadas (ou reflexas) com mais de 24 horas de intervalo; b) uma convulsão epilética não provocada (ou reflexa) com probabilidade de novas convulsões semelhantes nos próximos 10 anos, ou c) em indivíduos com síndrome epilética (Fisher *et al.*, 2014).



As epilepsias são classificadas quanto ao início das crises convulsivas e podem apresentar etiologias diversas como sendo idiopáticas (sem causa definida e sem lesão estrutural), sintomáticas (com lesão estrutural) ou criptogênicas (presumivelmente sintomáticas, mas sem uma lesão aos exames de imagem, isto é, causa oculta). Podemos observar que as causas mais freqüentes para desenvolver epilepsia são: anomalia cerebral durante o desenvolvimento; traumatismo craniano; hemorragias; anóxia durante o parto; tumores; infecções cerebrais; crises prolongadas e febris (Ilae, 1985; Scheffer *et al.*, 2017).

As crises epiléticas focais são originadas dentro de redes neurais, limitadas a um hemisfério encefálico, podendo ser discretamente localizada ou amplamente distribuída. As convulsões focais podem ter origem em estruturas subcorticais e são subdivididas em crises focais simples (sem comprometimento da consciência), crises focais complexas (com comprometimento parcial ou total da consciência) ou ainda crises focais



simples ou complexas, evoluindo para crises secundariamente generalizadas (Fig. 1).

As crises generalizadas têm início em alguma região do encéfalo e rapidamente atingem redes neurais propagando-se bilateralmente. Essas redes podem incluir estruturas corticais e subcorticais (Berg *et al.*, 2010). A figura 1 define a classificação mais recente dos diversos tipos de epilepsia da ILAE.

Segundo a organização mundial da saúde (OMS), existem atualmente 50 milhões de pessoas com epilepsia, sendo uma incidência de 4 a 10 para cada 1000 pessoas. Isso caracteriza como sendo a patologia neurológica de elevada incidência em todo o mundo. A epilepsia demanda um alto custo para tratamentos em todos os países, assim, vem crescendo o número de estudos e o entendimento sobre essa patologia de difícil controle e tratamento. Em termos epidemiológicos, 80% dos pacientes diagnosticados com epilepsia são de países de baixa e média renda. Atualmente, temos que de 7 a 14 para cada 1000 pessoa apresentam incidências de epilepsia em regiões de baixa e média renda. Mais alarmante ainda é o fato de que 3/4 desses pacientes, evoluindo na maioria dos casos para o óbito. Acredita-se que o número elevado de casos de epilepsia em países de média e baixa renda é provavelmente devido ao aumento dos riscos de condições endêmicas, como malária ou neurocisticercose, a maior incidência de lesões no trânsito, lesões relacionadas ao parto e indisponibilidade de programas preventivos de saúde. No Brasil, temos uma prevalência de aproximadamente 12 para cada 1.000 pessoas diagnosticadas com epilepsia (Marino Junior *et al.*, 1986).

Considerando o fato de que a epilepsia é uma patologia com elevada incidência na população e apresentar um elevado custo ao tratamento, várias linhas de estudos estão tentando compreender melhor os mecanismos da epilepsia com o objetivo de tentar melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Garcia-Cairasco *et al.*, 1998; Surges, Scott, *et al.*, 2010; Fazan *et al.*, 2011; Dlouhy *et al.*, 2015; Richerson *et al.*, 2016; Totola *et al.*, 2017; Feng *et al.*, 2018; Kim *et al.*, 2018; Patodia *et al.*, 2018). Assim, acreditamos que os nossos estudos procuram acrescentar algumas peças no complexo quebra-cabeça para o entendimento dos mecanismos envolvidos na patologia da epilepsia. No nosso estudo, utilizamos dois modelos experimentais de epilepsia: a) o modelo de epilepsia audiogênico que consiste em uma linhagem de ratos Wistar com predisposição a desenvolverem epilepsia audiogênica e b) modelo de epilepsia de estimulação rápida do complexo amigdalóide.

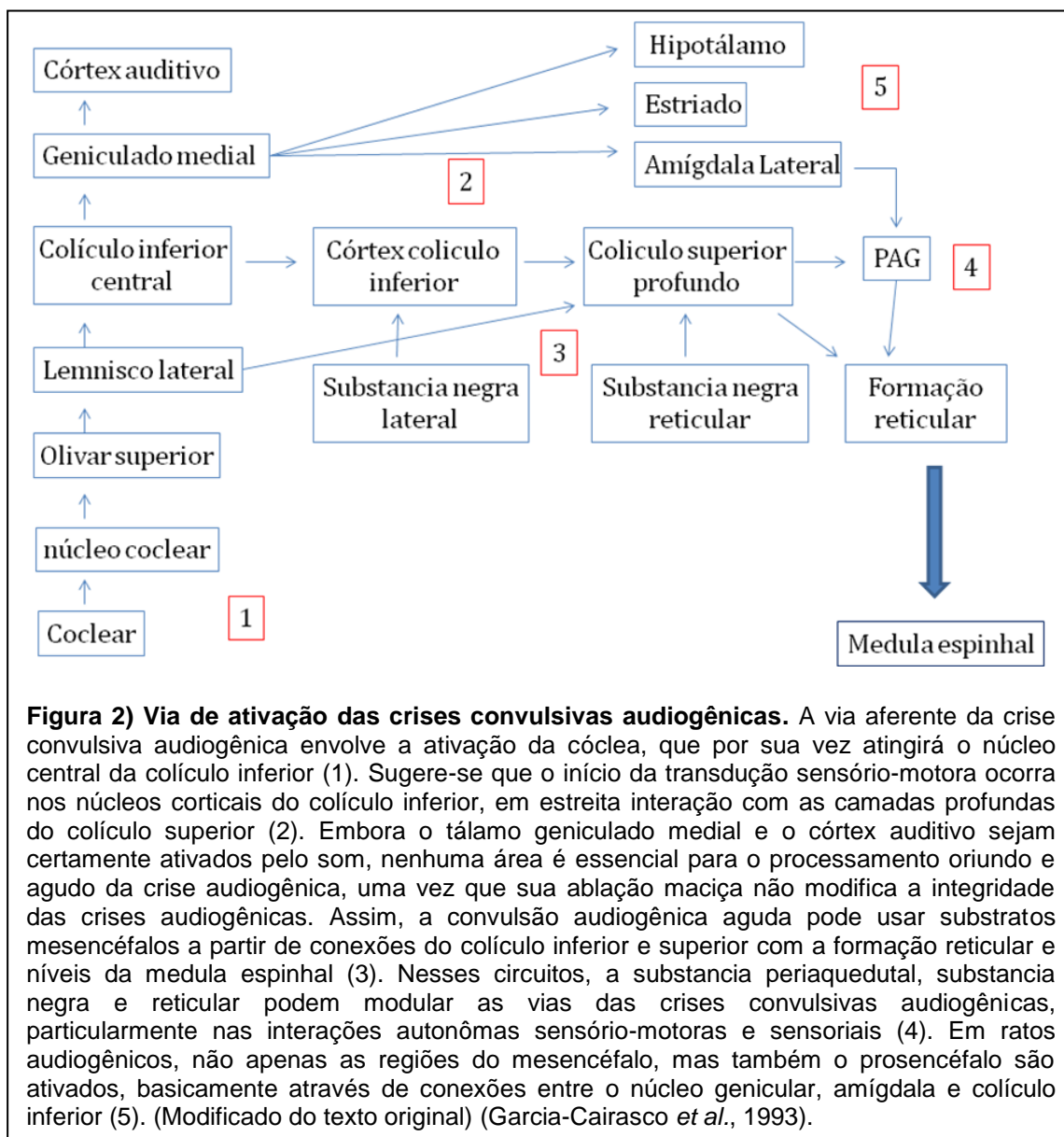
### **1.1 Modelo experimental 1: Rato Wistar Audiogênico (WAR)**

Os primeiros relatos de convulsões audiogênicas foram descritas no ano de 1924, pelo pesquisador Russo Studenzov (Poletaeva *et al.*, 2017), em que foram observadas crises convulsivas em alguns animais Wistar após elevados valores de decibéis (dB). Posteriormente, nos anos de 1947 e 1948, Krushisky e seus colaboradores investigaram as crises convulsivas mediante estímulos audiogênicos e sua relação com a excitabilidade exacerbada no SNC. O primeiro artigo descrevendo epilepsia audiogênica e uma possível correlação genética foi publicado em 1949 na revista "Advances of Contemporary Biology", e foi chamada de "reação patológica ao som, determinado pela alta excitabilidade". Na época, não podia correlacionar as crises convulsivas com a hereditariedade ou alterações genéticas, pois esses termos só foram

mencionados a partir de 1960. A cepa foi denominada KM (Krushinsky-Molodkina) (Poletaeva *et al.*, 2017) e permitiu que vários outros grupos de pesquisa pudessem se envolver no estudo dos mecanismos da epilepsia audiogênica (Jobe *et al.*, 1973; Schreiber e Graham, 1976; Seyfried *et al.*, 1980; Jobe *et al.*, 1982; Ko *et al.*, 1982; Zhao *et al.*, 1985; Van Luijtelaar e Coenen, 1986; Marescaux *et al.*, 1987; Skradski *et al.*, 1998; Skradski *et al.*, 2001; Doretto *et al.*, 2003; Prieto-Martin *et al.*, 2012; Carballosa-Gonzalez *et al.*, 2013; Garcia-Cairasco *et al.*, 2017; Poletaeva *et al.*, 2017; Prieto-Martin *et al.*, 2017).

O rato Wistar Audiogênico (WAR) é uma cepa suscetível às crises convulsivas mediante estímulos audiogênicos acima de 120 dB. Essa cepa de animais foi produzida há mais de 20 anos pelo laboratório do Prof. Dr. Norberto Garcia-Cairasco, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP/USP) (Garcia-Cairasco *et al.*, 1996; Garcia-Cairasco, 2002; Doretto *et al.*, 2003). A cepa WAR é considerada um modelo de epilepsia, pois replica todas as crises tônico-clônicas relatadas em seres humanos.

A estimulação sonora induz um padrão inicial de comportamentos progressivos caracterizados por crises tônico-clônicas, isto é, primeiramente temos contrações sustentadas tônicas dos músculos seguidas de períodos de contrações musculares alternadas com relaxamento (clônica) e opistótono, agitação, saltos e uma atonia muscular que pode terminar com apnéia e depressão pós-ictal (falta de reflexos posturais e nociceptivos). Todos esses padrões foram observados de forma consistente em todos os animais da cepa WAR (Garcia-Cairasco *et al.*, 1996; Garcia-Cairasco, 2002).



Convulsões audiogênicas agudas dependem da ativação das estruturas do tronco encefálico e de estruturas límbicas, sendo, portanto, chamadas de convulsões mistas (Faingold, Gehlbach, *et al.*, 1986; Faingold, Travis, *et al.*, 1986; Garcia-Cairasco *et al.*, 1993), mais especificamente estruturas do colículo inferior, que faz parte da via acústica (Kesner, 1966; Browning, 1986; Faingold *et al.*, 1988; Garcia-Cairasco e Sabbatini, 1991; Garcia-Cairasco *et al.*, 1992) e do colículo superior, que é uma área importante na integração sensório-motora (Stein e Meredith, 1990) (Fig. 2). Há também uma ativação da

amígdala, hipocampo, sendo que posteriormente o córtex é gradualmente recrutado e, concomitantemente, mudanças comportamentais são observadas na evolução das crises convulsivas (Dutra Moraes *et al.*, 2000).

## **1.2 Modelo experimental 2: kindling rápido da amígdala**

A epilepsia do lobo temporal (ELT) está particularmente associada a anormalidades autônomas, além de alterações comportamentais e eletroencefalográficas (EEG) (Moseley *et al.*, 2013). Dentre a variedade de modelos experimentais de epilepsia, o kindling tem sido utilizado como modelo clinicamente relevante para o estudo da ELT (Mcnamara *et al.*, 1980; Lothman *et al.*, 1985; Fisher, 1989; Sato *et al.*, 1990; Ebert e Loscher, 1995; Ebert e Koch, 1996; Loscher e Ebert, 1996; Loscher, 2002; Bertram, 2007; Loscher e Brandt, 2010; Loscher, 2011; Kandratavicius *et al.*, 2014; Bertram e Department of Neurology, 2017).

O kindling de amígdala geralmente consiste na estimulação elétrica excitatória diária do complexo amigdalóide (Mcnamara *et al.*, 1980; Lothman *et al.*, 1985; Fisher, 1989; Löscher *et al.*, 1995; Loscher e Ebert, 1996; Loscher e Brandt, 2010). Uma alternativa rápida e eficiente para este modelo é o kindling rápido da amígdala (ARK), originalmente descrito por Lothman e colaboradores (1985), é capaz de induzir um aumento progressivo nas respostas comportamentais e de EEG com apenas 10 estímulos elétricos diários, por um período de 2 dias (Racine, 1972b; a; McNamara *et al.*, 1980; Lothman *et al.*, 1985; Fisher, 1989; Foresti *et al.*, 2008; Loscher e Brandt, 2010).

A amígdala é composta por vários subnúcleos que compõe o sistema límbico, está envolvida em uma variedade de aspectos comportamentais e é

considerado um importante centro regulatório do sistema nervoso autônomo, envolvido no controle respiratório e cardiovascular (Ledoux *et al.*, 1990; Saper, 2002; Sah *et al.*, 2003). Estudos indicam que a atividade rítmica do sistema límbico possa estar correlacionada com a atividade rítmica de neurônios respiratórios da coluna respiratória bulbar e assim modular a respiração (Onimaru e Homma, 2007; Zelano *et al.*, 2016).

Pacientes diagnosticados com epilepsia e com episódios de crises focais, não foram observados períodos de apnéia. No entanto, quando as atividades epiléticas se espalham por todo o cérebro, atingindo a região da amígdala, uma apnéia seguida por uma diminuição na saturação arterial foi relatada (Dlouhy *et al.*, 2015). Além disso, quando a região basolateral da amígdala foi estimulada, os pacientes apresentaram a mesma apnéia com redução da saturação arterial de oxigênio (Dlouhy *et al.*, 2015). Em concordância com o descrito anteriormente, Lacuey e colaboradores (2017) demonstraram que a estimulação elétrica da amígdala e do hipocampo foi capaz de induzir apnéia, em especial na fase expiratória, sugerindo uma importante conexão funcional entre as estruturas da amígdala-hipocampo e os neurônios do tronco encefálico envolvidos no controle respiratório (Lacuey *et al.*, 2017).

Considerando que os pacientes com epilepsia têm um elevado risco de SUDEP, um estudo do grupo do Prof. George Richerson sugeriu que anormalidades ventilatórias pós-ictais podem ser importantes nos casos de mortes súbitas (Kim *et al.*, 2018). Assim, estudos têm reconhecido que as convulsões comumente causam apnéia e diminuição da saturação de oxigênio (Bateman *et al.*, 2008), podendo ser uma das principais causas de óbito em pacientes portadores dessa patologia. No entanto, ainda faltam maiores

esclarecimentos se realmente as disfunções respiratórias seriam os principais causadores das mortes súbitas nas epilepsias, pois outra linha de pensamento acredita que distúrbios cardíacos poderiam ser as principais causas de mortes súbitas (Goddard, 1969; Goddard *et al.*, 1969; Mcnamara *et al.*, 1980; Lothman *et al.*, 1985; Fisher, 1989; Ebert e Loscher, 1995; Löscher *et al.*, 1995; Loscher e Ebert, 1996; Bertram, 2007; Foresti *et al.*, 2008; Loscher e Brandt, 2010).

## **1.2 A morte súbita não explicada nas epilepsias (SUDEP)**

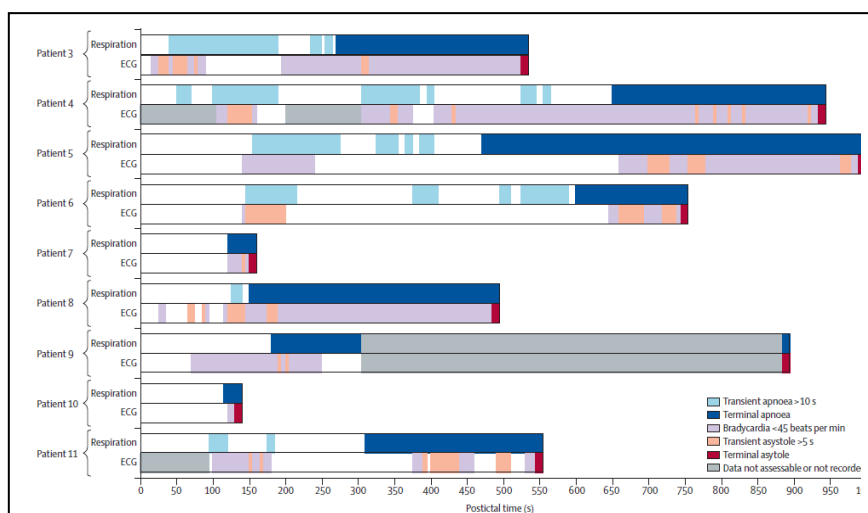
As estatísticas sugerem que até seis pessoas morrem por dia nos EUA de SUDEP, apresentando uma incidência média de quatro mortos para cada 1000 pacientes por ano (Shorvon e Tomson, 2011; Thurman *et al.*, 2011). Na maior parte dos casos, os indivíduos são saudáveis (excluindo o diagnóstico de epilepsia), mas são inesperadamente encontrados mortos com a evidência de um ataque epilético recente. É surpreendente que a SUDEP permanece em grande parte desconhecida para público em geral e, mais alarmante, para muitos profissionais da área da saúde. De acordo com um relatório recente, apenas 56% dos pediatras canadenses que cuidam de pacientes com epilepsia tinham conhecimento de que crianças com epilepsia apresentam um risco aumentado de morte súbita e apenas 33% dos pediatras conheciam o termo SUDEP (Donner *et al.*, 2012).

SUDEP pode ser definido como a morte de pacientes com epilepsia de forma súbita, inesperada, testemunhada ou não, não decorrente de um trauma e nem de afogamento, com ou sem evidências de uma convulsão (Nashef, 1997). A SUDEP apresenta alguns fatores de risco, incluindo: a) idade precoce do início das convulsões, b) epilepsia refratária crônica, c) sexo masculino e d)

dormir na posição de decúbito ventral (Shorvon e Tomson, 2011; Thurman *et al.*, 2011). O fator de risco mais consistente para SUDEP é a frequência de convulsões tônico-clônicas generalizadas (Hesdorffer *et al.*, 2011). Muitos dos fatores de risco são constantemente relatados através da literatura, mostrando a necessidade de ampliarmos a compreensão dos mecanismos subjacentes à SUDEP.

É importante lembrar que distúrbios no sistema cardiorrespiratório são considerados fatores de elevado risco para o óbito, isto é podemos ter uma interrupção da respiração e/ou do funcionamento inadequado do sistema cardiovascular. Existem muitos eventos ictais (período durante a crise convulsiva) que poderiam levar a um destes dois resultados e, conseqüentemente, a SUDEP. Por exemplo, há evidências de que as convulsões podem induzir arritmias ou depressão respiratória no período ictal (Lee *et al.*, 1999; Colugnati *et al.*, 2005; Tomson *et al.*, 2008; Surges *et al.*, 2009).

A SUDEP  
ainda não está  
totalmente  
elucidada,  
porém, uma das  
hipóteses seria  
de etiologia  
cardiogênica.  
Sendo assim,  
estudos



**Figura 3) Registros respiratórios e de atividade elétrica do coração de pacientes com epilepsia no período pós-ictal.** Episódios transitórios de apnéia (>10s), assistolia (>5s) e bradicardia (<45 batimentos por minuto) são ilustrados, juntamente com apnéia terminal e assistolia. Anormalidades cardiorrespiratórias foram sempre observadas nos primeiros três minutos no período pós-ictal. A apnéia terminal sempre precedeu a assistolia terminal (Ryvlin *et al.*, 2013).



anatômicos e patológicos mostram que lesões tanto no tecido cardíaco quanto encefálico de pacientes com epilepsia podem ser causas de morte súbitas (Falconer e Rajs, 1976; Dasheiff e Dickinson, 1986). Deste modo, as arritmias são acompanhadas por um desarranjo dos mecanismos neurais de controle cardiovascular, levando a situações de taquicardia, bradicardia ou assistolia cardíaca. Trabalhos da literatura também já relataram alterações no eletrocardiograma (ECG) como o desnivelamento do segmento ST e um aumento do intervalo QT (Lathers e Schraeder, 1982; Drake *et al.*, 1993; Natelson e Chang, 1993; Opherk *et al.*, 2002; Damasceno *et al.*, 2013). Benowitz e colaboradores (1986) mostraram um aumento das concentrações plasmáticas de adrenalina após a indução do *status epilepticus* em ovelhas (Benowitz *et al.*, 1986).

Em animais WAR, há evidências de um aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica decorrente do aumento no tônus simpático, o que pode induzir o aparecimento de doença cardíaca hipertrófica, levando a aumento do intervalo QT (Fazan *et al.*, 2015). Com isso, teríamos um aumento do risco de arritmias cardíacas, podendo levar a morte espontânea no modelo WAR (Damasceno *et al.*, 2013). Dessa maneira, a disfunção cardiovascular no período ictal poderia ser um dos fatores preponderantes para a SUDEP (Neufeld *et al.*, 2009; Brotherstone *et al.*, 2010; Surges, Adjei, *et al.*, 2010; Surges, Scott, *et al.*, 2010; Surges, Taggart, *et al.*, 2010; Surges e Walker, 2010).

No entanto, outra possível causa de óbito nessa patologia seriam as apnéias observadas durante o sono, promovendo aumentos dos níveis de CO<sub>2</sub> (hipercapnia) e/ou quedas dos níveis de O<sub>2</sub> (hipoxemia). Em um estudo

globalizado, organizado pela Unidade de Monitoramento de Epilepsia (MORTEMUS), foram registradas as alterações cardiorrespiratórias em pacientes diagnosticados com epilepsia e pode-se observar um padrão consistente de períodos de redução da frequência respiratória após as crises tônico-clônicas generalizadas (Fig. 3) (Ryvlin *et al.*, 2013). Segundo Patodia (2018), foram identificados, em pacientes que evoluíram para o óbito e foram diagnosticadas com SUDEP, uma redução de neurônios localizados em áreas encefálicas responsável pela respiração e quimiorrecepção central (Patodia *et al.*, 2018).

Diante das várias lacunas na literatura sobre as alterações cardiorrespiratórias como possível causa de morte inexplicável na epilepsia, o presente estudo procurou esclarecer um possível mecanismo para as possíveis alterações respiratórias observadas em modelos de epilepsia, bem como alterações em grupamentos neuronais específicos envolvidos na geração da atividade respiratória. Portanto, uma das nossas hipóteses seria que os mecanismos centrais de controle respiratório na fase pós-ictal estariam alterados, promovendo alterações nas concentrações dos níveis de gases no sangue, o que poderia levar a um maior risco de morte desses pacientes.

### **1.3 Núcleo retrotrapezóide como importante centro integrador de respostas respiratórias**

Como dito anteriormente, a SUDEP ainda é motivo de várias controvérsias na literatura e uma das possíveis causas de óbito são as apnéias durante o sono. Acredita-se também que as possíveis alterações respiratórias observadas nesses pacientes possam envolver modificações na

neurotransmissão serotoninérgica (Massey *et al.*, 2014). Na superfície ventrolateral do bulbo, na região do núcleo retrotrapezóide (RTN), existe um agrupamento de neurônios que são classificados como quimiossensíveis e constituem um dos principais agrupamentos neurais responsáveis por controlar a atividade respiratória (Nattie *et al.*, 1993; Guyenet *et al.*, 2005; Rosin *et al.*, 2006; Takakura *et al.*, 2006). Trabalhos anteriores mostraram que esses neurônios estão envolvidos na quimiorrecepção central (Nattie e Li, 2002; Feldman *et al.*, 2003) e respondem à hipercapnia (aumento da concentração de CO<sub>2</sub>) (Sato *et al.*, 1992; Putnam *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 (Takakura *et al.*, 2008; Takakura *et al.*, 2014). Até o presente momento, sabe-se que os neurônios do RTN são neurônios não colinérgicos e não adrenérgicos, são altamente responsivos à substância P e a serotonina e são neurônios predominantemente glutamatérgicos, além de expressarem imunorreatividade para galanina e neuromedina B (Rosin *et al.*, 2006; Takakura *et al.*, 2008; Stornetta *et al.*, 2009; Guyenet e Mulkey, 2010; Takakura *et al.*, 2014; Shi *et al.*, 2017). Essas assinaturas bioquímicas do RTN podem ser identificadas por imuno-histoquímica e utilizadas como referência para identificação e delimitação do núcleo (Mulkey *et al.*, 2004; Dubreuil *et al.*, 2008; Takakura *et al.*, 2008; Abbott *et al.*, 2009; Guyenet e Bayliss, 2015).

Os neurônios do RTN recebem diversas influências sinápticas, incluindo a inervação serotoninérgica proveniente dos núcleos da Rafe, (Mulkey *et al.*, 2007). Está bem descrito na literatura que os neurônios serotoninérgicos da

Rafe desempenham uma função essencial em diversas funções fisiológicas como a respiração, a quimiorrecepção central e o controle da temperatura corporal (Richerson, 2004a; Corcoran *et al.*, 2009; Ptak *et al.*, 2009; Teran *et al.*, 2014). Um estudo recente mostrou que a estimulação seletiva dos neurônios da rafe obscurus promoveu um aumento da atividade respiratória e uma potencialização da resposta respiratória ao quimiorreflexo (Depuy *et al.*, 2011). Hodges e colaboradores (2009) mostraram em camundongos neonatos *Lmx1b<sup>fl/p</sup>* (apresentam uma redução de 99% dos neurônios serotoninérgicos) uma irregularidade do ritmo respiratório, hipoventilação e apnéias respiratórias, podendo ser um mecanismo para a morte súbita na infância (Hodges *et al.*, 2009).

Dessa maneira, parece existir uma correlação muito próxima entre os neurônios serotoninérgicos da rafe e os neurônios quimiossensíveis do RTN no controle da atividade respiratória. Com isso, uma segunda hipótese do nosso trabalho é que a comunicação entre os neurônios serotoninérgicos da rafe e os neurônios quimiossensíveis do RTN esteja prejudicada, comprometendo a homeostase respiratória nos modelos de epilepsia.

Outra região encefálica envolvida no controle da ventilação, já bastante estudada e de extrema importância para a geração do ritmo da inspiração (atividade de neurônios marcapasso) é o complexo de pré-Botzinger (pré-BoC). Esse grupamento neuronal está localizado ventralmente à porção compacta do núcleo ambíguo e se estende caudalmente até o local em que o núcleo reticular lateral se divide, apresenta uma extensão de aproximadamente 300  $\mu\text{m}$  com uma população de 3000 neurônios. (Smith *et al.*, 1991; Feldman *et al.*, 2003; Feldman e Del Negro, 2006; Yang e Feldman, 2018). É formado por uma

população heterogênea de neurônios (Gray *et al.*, 1999), mas a maioria expressam imunorreatividade para receptores NK1, somatostatina, neuromedina B e peptídeo liberador de gastrina (GRP), além de serem glutamatérgicos e expressarem o fator de transcrição brain homeobox protein 1 (DBX-1) (Guyenet *et al.*, 2002; Picardo *et al.*, 2013; Revill *et al.*, 2015; Del Negro *et al.*, 2018). Ademais, o complexo de pré-BotC recebe e envia projeções para várias áreas encefálicas para modular a atividade respiratória (Yang e Feldman, 2018).

Assim, diante de todo o exposto, no presente trabalho procuramos elucidar alguns possíveis mecanismos de controle respiratório que poderiam estar prejudicados em modelos experimentais de epilepsia. Mais especificamente, iremos avaliar distúrbios respiratórios basais e durante o desafio do sistema respiratório (aumento dos níveis de CO<sub>2</sub>), bem como alterações em grupamentos neurais localizados no tronco encefálico e envolvidos no controle/modulação da atividade respiratória. Para isso, decidimos estudar dois modelos de epilepsia que apresentam crises tônico-clônicas: modelo de epilepsia audiogênica (animais WAR) e modelo de estimulação rápida da amígdala (ARK).

## **7 CONCLUSÃO**

No presente trabalho, estamos propondo que nos modelos experimentais de epilepsia do lobo temporal (audiogênicos e ARK) ocorre, a longo prazo, a degeneração de grupamentos neurais da coluna respiratória, o que poderia promover os distúrbios respiratórios

Assim, acreditamos que o presente trabalho constitui um passo importante na demonstração de reduções em diversos fenótipos neuronais associado a distúrbios na atividade respiratória no modelo WAR e ARK. Essas alterações respiratórias podem ser úteis para validar os modelos experimentais de epilepsia do lobo temporal como um modelo para estudar o aumento dos fatores de risco e os mecanismos associados à SUDEP.

## 8 REFERÊNCIAS

ABBOTT, S. B. et al. 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. 5613-31, Dec 1 2009. ISSN 1469-7793 (Electronic) 0022-3751 (Linking). Disponível em: < [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=19822543](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19822543) >.

ALMEIDA-SUHETT, C. P. et al. Reduced GABAergic inhibition in the basolateral amygdala and the development of anxiety-like behaviors after mild traumatic brain injury. **PLoS One**, v. 9, n. 7, p. e102627, 2014. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0102627> >.

APLAND, J. P. et al. Higher susceptibility of the ventral versus the dorsal hippocampus and the posteroventral versus anterodorsal amygdala to soman-induced neuropathology. **Neurotoxicology**, v. 31, n. 5, p. 485-92, Sep 2010. ISSN 0161-813x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2010.05.014> >.

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. 120-30, Jun 14 2012. ISSN 0306-4522. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.03.039> >.

BARNA, B. F.; TAKAKURA, A. C.; MOREIRA, T. S. Acute exercise-induced activation of Phox2b-expressing neurons of the retrotrapezoid nucleus in rats may involve the hypothalamus. **Neuroscience**, v. 258, p. 355-63, Jan 31 2014. ISSN 0306-4522. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.11.031> >.

BASTING, T. M. et al. Hypoxia silences retrotrapezoid nucleus respiratory chemoreceptors via alkalosis. **J Neurosci**, v. 35, n. 2, p. 527-43, Jan 14 2015. ISSN 0270-6474. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.2923-14.2015> >.

BATEMAN, L. M.; LI, C. S.; SEYAL, M. Ictal hypoxemia in localization-related epilepsy: analysis of incidence, severity and risk factors. **Brain**, v. 131, n. Pt 12, p. 3239-45, Dec 2008. ISSN 0006-8950. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awn277> >.

BENOWITZ, N. L.; SIMON, R. P.; COPELAND, J. R. Status epilepticus: divergence of sympathetic activity and cardiovascular response. **Ann Neurol**, v. 19, n. 2, p. 197-9, Feb 1986. ISSN 0364-5134 (Print)0364-5134. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410190216> >.

BERG, A. T. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and

Terminology, 2005-2009. **Epilepsia**, v. 51, n. 4, p. 676-85, Apr 2010. ISSN 0013-9580. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x>>.

BERTRAM, E. The relevance of kindling for human epilepsy. **Epilepsia**, v. 48 Suppl 2, p. 65-74, 2007. ISSN 0013-9580 (Print)0013-9580. Disponível em: <<http://dx.doi.org/>>.

BERTRAM, E.; DEPARTMENT OF NEUROLOGY, U. O. V., CHARLOTTESVILLE, VIRGINIA, U.S.A. The Relevance of Kindling for Human Epilepsy. **Epilepsia**, v. 48, n. s2, p. 65-74, 2017. ISSN 1528-1167. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2007.01068.x/abstract>>. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2007.01068.x/full>>. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2007.01068.x/pdf>>.

BIANCARDI, V. et al. Locus coeruleus noradrenergic neurons and CO2 drive to breathing. **Pflugers Arch**, v. 455, n. 6, p. 1119-28, Mar 2008. ISSN 0031-6768 (Print)0031-6768. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00424-007-0338-8>>.

BLAIN, G. M. et al. Contribution of the carotid body chemoreceptors to eupneic ventilation in the intact, unanesthetized dog. **J Appl Physiol (1985)**, v. 106, n. 5, p. 1564-73, May 2009. ISSN 8750-7587 (Print)0161-7567. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.91590.2008>>.

BROTHERSTONE, R.; BLACKHALL, B.; MCLELLAN, A. Lengthening of corrected QT during epileptic seizures. **Epilepsia**, v. 51, n. 2, p. 221-32, Feb 2010. ISSN 0013-9580. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02281.x>>.

BROWNING, R. A. Neuroanatomical localization of structures responsible for seizures in the GEPR: lesion studies. **Life Sci**, v. 39, n. 10, p. 857-67, Sep 8 1986. ISSN 0024-3205 (Print)0024-3205. Disponível em: <<http://dx.doi.org/>>.

BUCHANAN, G. F. et al. 5-HT<sub>2A</sub> receptor activation is necessary for CO<sub>2</sub>-induced arousal. **J Neurophysiol**, v. 114, n. 1, p. 233-43, Jul 2015. ISSN 0022-3077. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1152/jn.00213.2015>>.

BURKE, P. G. et al. State-dependent control of breathing by the retrotrapezoid nucleus. **J Physiol**, v. 593, n. Pt 13, p. 2909-26, Jul 01 2015. ISSN 0022-3751 (Print)1469-7793 (Electronic). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1113/jp270053>>.

CARBALLOSA-GONZALEZ, M. M. et al. EEG characterization of audiogenic seizures in the hamster strain GASH:Sal. **Epilepsy Res**, v. 106, n. 3, p. 318-25, Oct 2013. ISSN 0920-1211. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.07.001>>.



COATES, E. L.; LI, A.; NATTIE, E. E. Widespread sites of brain stem ventilatory chemoreceptors. **J Appl Physiol** (1985), v. 75, n. 1, p. 5-14, Jul 1993. ISSN 8750-7587 (Print)0161-7567. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1152/jappl.1993.75.1.5> >.

COLUGNATI, D. B. et al. [Analysis of cardiac parameters in animals with epilepsy: possible cause of sudden death?]. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 63, n. 4, p. 1035-41, Dec 2005. ISSN 0004-282X (Print)0004-282x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/S0004-282x2005000600023> >.

CORCORAN, A. E. et al. Medullary serotonin neurons and central CO<sub>2</sub> chemoreception. **Respir Physiol Neurobiol**, v. 168, n. 1-2, p. 49-58, Aug 31 2009. ISSN 1569-9048. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2009.04.014> >.

CUNHA, A. O. et al. Inhibition of long-term potentiation in the schaffer-CA1 pathway by repetitive high-intensity sound stimulation. **Neuroscience**, v. 310, p. 114-27, Dec 3 2015. ISSN 0306-4522. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.09.040> >.

DAMASCENO, D. D. et al. Cardiac dysfunction in rats prone to audiogenic epileptic seizures. **Seizure**, v. 22, n. 4, p. 259-66, May 2013. ISSN 1059-1311. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2013.01.006> >.

DASHEIFF, R. M.; DICKINSON, L. J. Sudden unexpected death of epileptic patient due to cardiac arrhythmia after seizure. **Arch Neurol**, v. 43, n. 2, p. 194-6, Feb 1986. ISSN 0003-9942 (Print)0003-9942. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

DEAN, J. B. et al. Depolarization and stimulation of neurons in nucleus tractus solitarii by carbon dioxide does not require chemical synaptic input. **Neuroscience**, v. 36, n. 1, p. 207-16, 1990. ISSN 0306-4522 (Print)0306-4522. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

DEL NEGRO, C. A.; FUNK, G. D.; FELDMAN, J. L. Breathing matters. **Nat Rev Neurosci**, v. 19, n. 6, p. 351-367, Jun 2018. ISSN 1471-003x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/s41583-018-0003-6> >.

DEPUY, S. D. et al. Control of breathing by raphe obscurus serotonergic neurons in mice. **J Neurosci**, v. 31, n. 6, p. 1981-90, Feb 9 2011. ISSN 0270-6474. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.4639-10.2011> >.

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. 1486-97, Jan 23 2013. ISSN 0270-6474. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.4269-12.2013> >.

DEVINSKY, O. et al. Epilepsy and sleep apnea syndrome. **Neurology**, v. 44, n. 11, p. 2060-4, Nov 1994. ISSN 0028-3878 (Print)0028-3878. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

DLOUHY, B. J. et al. Breathing Inhibited When Seizures Spread to the Amygdala and upon Amygdala Stimulation. **J Neurosci**, v. 35, n. 28, p. 10281-9, Jul 15 2015. ISSN 0270-6474. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.0888-15.2015> >.

DORETTO, M. C. et al. Quantitative study of the response to genetic selection of the Wistar audiogenic rat strain (WAR). **Behav Genet**, v. 33, n. 1, p. 33-42, Jan 2003. ISSN 0001-8244 (Print)0001-8244. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

DRAKE, M. E.; REIDER, C. R.; KAY, A. Electrocardiography in epilepsy patients without cardiac symptoms. **Seizure**, v. 2, n. 1, p. 63-5, Mar 1993. ISSN 1059-1311 (Print)1059-1311. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

DRORBAUGH, J. E.; FENN, W. O. A barometric method for measuring ventilation in newborn infants. **Pediatrics**, v. 16, n. 1, p. 81-7, Jul 1955. ISSN 0031-4005 (Print)0031-4005. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

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. 1067-72, Jan 22 2008. ISSN 1091-6490 (Electronic) 0027-8424 (Linking). Disponível em: < [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=18198276](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18198276) >.

DUTRA MORAES, M. F.; GALVIS-ALONSO, O. Y.; GARCIA-CAIRASCO, N. Audiogenic kindling in the Wistar rat: a potential model for recruitment of limbic structures. **Epilepsy Res**, v. 39, n. 3, p. 251-9, May 2000. ISSN 0920-1211 (Print)0920-1211. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

EBERT, U.; KOCH, M. Amygdala kindling does not change emotional responding as measured by the acoustic startle response in the rat. **Brain Res**, v. 733, n. 2, p. 193-202, Sep 16 1996. ISSN 0006-8993 (Print)0006-8993. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

EBERT, U.; LOSCHER, W. Differences in mossy fibre sprouting during conventional and rapid amygdala kindling of the rat. **Neurosci Lett**, v. 190, n. 3, p. 199-202, May 12 1995. ISSN 0304-3940 (Print)0304-3940. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

FAINGOLD, C. L. Brainstem Networks: Reticulo-Cortical Synchronization in Generalized Convulsive Seizures. In: NOEBELS, J. L.; AVOLI, M., *et al* (Ed.). **Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies**. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US) Michael A Rogawski, Antonio V Delgado-Escueta, Jeffrey L Noebels, Massimo Avoli and Richard W Olsen., 2012.

FAINGOLD, C. L. et al. Inferior colliculus neuronal response abnormalities in genetically epilepsy-prone rats: evidence for a deficit of inhibition. **Life Sci**, v. 39, n. 10, p. 869-78, Sep 8 1986. ISSN 0024-3205 (Print)0024-3205. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

FAINGOLD, C.L., TRAVIS, M.A., GEHLBACH, G., HOFFMANN, W.E., JOBE, P.C., LAIRD, H.E., 2ND, CASPARY, D.M Excitant amino acids and audiogenic seizures in the genetically epilepsy-prone rat. I. Afferent seizure initiation pathway. **Exp Neurol**, v. 99, n. 3, p. 678-86, Mar 1988. ISSN 0014-4886 (Print)0014-4886. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

FALCONER, B.; RAJS, J Neuronal response abnormalities in the inferior colliculus of the genetically epilepsy-prone rat. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, v. 63, n. 3, p. 296-305, Mar 1986. ISSN 0013-4694 (Print)0013-4694. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

FALCONER, B.; RAJS, J. Post-mortem findings of cardiac lesions in epileptics: a preliminary report. **Forensic Sci**, v. 8, n. 1, p. 63-71, Jul-Aug 1976. ISSN 0300-9432 (Print)0300-9432. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

FAZAN, R., JR. et al. Changes in autonomic control of the cardiovascular system in the Wistar audiogenic rat (WAR) strain. **Epilepsy Behav**, v. 22, n. 4, p. 666-70, Dec 2011. ISSN 1525-5050. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.09.010> >.

FAZAN, R., JR., SILVA, C.A., OLIVEIRA, J.A., SALGADO, H.C., MONTANO, N., GARCIA-CAIRASCO, N. Evaluation of Cardiovascular Risk Factors in the Wistar Audiogenic Rat (WAR) Strain. **PLoS One**, v. 10, n. 6, p. e0129574, 2015. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0129574> >.

FELDMAN, J. L.; DEL NEGRO, C. A. Looking for inspiration: new perspectives on respiratory rhythm. **Nat Rev Neurosci**, v. 7, n. 3, p. 232-42, Mar 2006. ISSN 1471-003X (Print)1471-003x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1871> >.

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. 423-52, 2013. ISSN 0066-4278. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-physiol-040510-130049> >.

FELDMAN, J. L.; MITCHELL, G. S.; NATTIE, E. E. Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity. **Annu Rev Neurosci**, v. 26, p. 239-66, 2003. ISSN 0147-006X (Print)0147-006x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.26.041002.131103> >.

FENG, H. J.; FAINGOLD, C. L. Abnormalities of serotonergic neurotransmission in animal models of SUDEP. **Epilepsy Behav**, Aug 10 2015. ISSN 1525-5050. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.06.008> >.

FENG, W. et al. Effects of UGT2B7, SCN1A and CYP3A4 on the therapeutic response of sodium valproate treatment in children with generalized seizures. **Seizure**, v. 58, p. 96-100, Apr 14 2018. ISSN 1059-1311. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2018.04.006> >.

FIGUEIREDO, C. P. et al. Glucose-dependent insulinotropic peptide receptor expression in the hippocampus and neocortex of mesial temporal lobe epilepsy patients and rats undergoing pilocarpine induced status epilepticus. **Peptides**, v. 32, n. 4, p. 781-9, Apr 2011. ISSN 1873-5169 (Electronic) 0196-9781 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21185343> >.

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. 108-16, Feb 14 1992. ISSN 0006-8993 (Print)0006-8993. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

FISHER, R. S. Animal models of the epilepsies. **Brain Res Brain Res Rev**, v. 14, n. 3, p. 245-78, Jul-Sep 1989. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

FISHER, R. S. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, n. 4, p. 475-82, Apr 2014. ISSN 0013-9580. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/epi.12550> >.

FISHER, R.S., VAN EMDE BOAS, W., BLUME, W., ELGER, C., GENTON, P., LEE, P., ENGEL, J., JR. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, v. 46, n. 4, p. 470-2, Apr 2005. ISSN 0013-9580 (Print)0013-9580. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x> >.

FORESTI, M. L. et al. Chelatable zinc modulates excitability and seizure duration in the amygdala rapid kindling model. **Epilepsy Research**, v. 79, n. 2, p. 166-172, 2008/05/01/ 2008. ISSN 0920-1211. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920121108000429> >.

FORSTER, H. V. Exercise hyperpnea: where do we go from here? **Exerc Sport Sci Rev**, v. 28, n. 3, p. 133-7, Jul 2000. ISSN 0091-6331 (Print)0091-6331. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

FORTUNA, M. G. et al. Activation of the retrotrapezoid nucleus by posterior hypothalamic stimulation. **J Physiol**, v. 587, n. Pt 21, p. 5121-38, Nov 1 2009. ISSN 0022-3751. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2009.176875> >.

FUKUDA, Y.; HONDA, Y. pH-sensitive cells at ventro--lateral surface of rat medulla oblongata. **Nature**, v. 256, n. 5515, p. 317-8, Jul 24 1975. ISSN 0028-0836 (Print)0028-0836. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

FUKUDA, Y. et al. Effect of H<sup>+</sup> on the membrane potential of silent cells in the ventral and dorsal surface layers of the rat medulla in vitro. **Pflugers Arch**, v. 376, n. 3, p. 229-35, Sep 29 1978. ISSN 0031-6768 (Print)0031-6768. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

GARCIA-CAIRASCO, N. A critical review on the participation of inferior colliculus in acoustic-motor and acoustic-limbic networks involved in the expression of acute and kindled audiogenic seizures. **Hear Res**, v. 168, n. 1-2, p. 208-22, Jun 2002. ISSN 0378-5955 (Print)0378-5955. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

GARCIA-CAIRASCO, N. et al. New insights into behavioral evaluation of audiogenic seizures. A comparison of two ethological methods. **Behav Brain Res**, v. 48, n. 1, p. 49-56, May 8 1992. ISSN 0166-4328 (Print)0166-4328. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

GARCIA-CAIRASCO, N., DORETTO, M.C., RAMALHO, M.J., ANTUNES-RODRIGUES, J., NONAKA, K.O. Audiogenic and audiogenic-like seizures: locus of induction and seizure severity determine postictal prolactin patterns. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 53, n. 3, p. 503-10, Mar 1996. ISSN 0091-3057 (Print)0091-3057. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

GARCIA-CAIRASCO, N., OLIVEIRA, J.A., WAKAMATSU, H., BUENO, S.T., GUIMARAES, F.S. Reduced exploratory activity of audiogenic seizures susceptible Wistar rats. **Physiol Behav**, v. 64, n. 5, p. 671-4, Jul 1998. ISSN 0031-9384 (Print)0031-9384. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

GARCIA-CAIRASCO, N.; SABBATINI, R. M. Possible interaction between the inferior colliculus and the substantia nigra in audiogenic seizures in Wistar rats. **Physiol Behav**, v. 50, n. 2, p. 421-7, Aug 1991. ISSN 0031-9384 (Print)0031-9384. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

GARCIA-CAIRASCO, N.; TERRA, V. C.; DORETTO, M. C. Midbrain substrates of audiogenic seizures in rats. **Behav Brain Res**, v. 58, n. 1-2, p. 57-67, Dec 20 1993. ISSN 0166-4328 (Print)0166-4328. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

GARCIA-CAIRASCO, N.; UMEOKA, E. H. L.; CORTES DE OLIVEIRA, J. A. The Wistar Audiogenic Rat (WAR) strain and its contributions to epileptology and related comorbidities: History and perspectives. **Epilepsy Behav**, v. 71, n. Pt B, p. 250-273, Jun 2017. ISSN 1525-5050. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.04.001> >.

GODDARD, G. V. Analysis of avoidance conditioning following cholinergic stimulation of amygdala in rats. **J Comp Physiol Psychol**, v. 68, n. 2, p. 1-18, Jun 1969. ISSN 0021-9940 (Print)0021-9940. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

GODDARD, G. V.; MCINTYRE, D. C.; LEECH, C. K. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. **Exp Neurol**, v. 25, n. 3,

p. 295-330, Nov 1969. ISSN 0014-4886 (Print)0014-4886. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

GOURINE, A. V. On the peripheral and central chemoreception and control of breathing: an emerging role of ATP. **J Physiol**, v. 568, n. Pt 3, p. 715-24, Nov 01 2005. ISSN 0022-3751 (Print)1469-7793 (Electronic). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2005.095968> >.

GOURINE, A. V. et al. Astrocytes control breathing through pH-dependent release of ATP. **Science**, v. 329, n. 5991, p. 571-5, Jul 30 2010. ISSN 0036-8075. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1126/science.1190721> >.

GRAY, P. A. et al. Modulation of respiratory frequency by peptidergic input to rhythmogenic neurons in the preBotzinger complex. **Science**, v. 286, n. 5444, p. 1566-8, Nov 19 1999. ISSN 0036-8075 (Print)0036-8075. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

GUYENET, P. G. Regulation of breathing and autonomic outflows by chemoreceptors. **Compr Physiol**, v. 4, n. 4, p. 1511-62, Oct 2014. ISSN 2040-4603. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/cphy.c140004> >.

GUYENET, P. G.; BAYLISS, D. A. Neural Control of Breathing and CO<sub>2</sub> Homeostasis. **Neuron**, v. 87, n. 5, p. 946-61, Sep 2 2015. ISSN 0896-6273. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2015.08.001> >.

GUYENET, P. G.; MULKEY, D. K. Retrotrapezoid nucleus and parafacial respiratory group. **Respir Physiol Neurobiol**, v. 173, n. 3, p. 244-55, Oct 31 2010. ISSN 1569-9048. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2010.02.005> >.

GUYENET, P. G. et al. Neurokinin-1 receptor-expressing cells of the ventral respiratory group are functionally heterogeneous and predominantly glutamatergic. **J Neurosci**, v. 22, n. 9, p. 3806-16, May 1 2002. ISSN 0270-6474. Disponível em: < <http://dx.doi.org/20026330> >.

GUYENET, P.G., STORNETTA, R.L., ABBOTT, S.B., DEPUY, S.D., FORTUNA, M.G., KANBAR, R. Central CO<sub>2</sub> chemoreception and integrated neural mechanisms of cardiovascular and respiratory control. **J Appl Physiol (1985)**, v. 108, n. 4, p. 995-1002, Apr 2010. ISSN 0161-7567. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.00712.2009> >.

GUYENET, P. G.; STORNETTA, R. L.; BAYLISS, D. A. Central respiratory chemoreception. **J Comp Neurol**, v. 518, n. 19, p. 3883-906, Oct 1 2010. ISSN 0021-9967. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/cne.22435> >.

GUYENET, P. G. et al. Retrotrapezoid nucleus: a litmus test for the identification of central chemoreceptors. **Exp Physiol**, v. 90, n. 3, p. 247-53; discussion 253-7, May 2005. ISSN 0958-0670 (Print)0958-0670. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1113/expphysiol.2004.029637> >.

HAWRYLUK, J. M. et al. KCNQ channels determine serotonergic modulation of ventral surface chemoreceptors and respiratory drive. **J Neurosci**, v. 32, n. 47, p. 16943-52, Nov 21 2012. ISSN 0270-6474. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.3043-12.2012> >.

HESDORFFER, D. C. et al. Combined analysis of risk factors for SUDEP. **Epilepsia**, v. 52, n. 6, p. 1150-9, Jun 2011. ISSN 0013-9580. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02952.x> >.

HIROOKA, Y. et al. Hypoxia-induced Fos expression in neurons projecting to the pressor region in the rostral ventrolateral medulla. **Neuroscience**, v. 80, n. 4, p. 1209-24, Oct 1997. ISSN 0306-4522 (Print)0306-4522. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

HODGES, M. R.; RICHERSON, G. B. Contributions of 5-HT neurons to respiratory control: neuromodulatory and trophic effects. **Respir Physiol Neurobiol**, v. 164, n. 1-2, p. 222-32, Dec 10 2008. ISSN 1569-9048 (Print)1569-9048. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2008.05.014> >.

HODGES, M. R. et al. Transgenic mice lacking serotonin neurons have severe apnea and high mortality during development. **J Neurosci**, v. 29, n. 33, p. 10341-9, Aug 19 2009. ISSN 0270-6474. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.1963-09.2009> >.

HUCKSTEPP, R. T. R. et al. Connexin hemichannel-mediated CO<sub>2</sub>-dependent release of ATP in the medulla oblongata contributes to central respiratory chemosensitivity. **J Physiol**, v. 588, n. Pt 20, p. 3901-20, Oct 15 2010. ISSN 0022-3751 (Print)1469-7793 (Electronic). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2010.192088> >.

HUDA, R.; MCCRIMMON, D. R.; MARTINA, M. pH modulation of glial glutamate transporters regulates synaptic transmission in the nucleus of the solitary tract. **J Neurophysiol**, v. 110, n. 2, p. 368-77, Jul 2013. ISSN 0022-3077. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1152/jn.01074.2012> >.

ICEMAN, K. E.; RICHERSON, G. B.; HARRIS, M. B. Medullary serotonin neurons are CO<sub>2</sub> sensitive in situ. **J Neurophysiol**, v. 110, n. 11, p. 2536-44, Dec 2013. ISSN 0022-3077. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00288.2013> >.

ILAE. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. **Epilepsia**, v. 26, n. 3, p. 268-78, May-Jun 1985. ISSN 0013-9580 (Print)0013-9580. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

INMAN, C. S. et al. Human amygdala stimulation effects on emotion physiology and emotional experience. **Neuropsychologia**, Mar 15 2018. ISSN 0028-3932. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.03.019> >.

JACOBS, B. L.; MARTIN-CORA, F. J.; FORNAL, C. A. Activity of medullary serotonergic neurons in freely moving animals. **Brain Res Brain Res Rev**, v. 40, n. 1-3, p. 45-52, Oct 2002. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

JOBE, P. C. et al. Abnormalities in monoamine levels in the central nervous system of the genetically epilepsy-prone rat. **Epilepsia**, v. 23, n. 4, p. 359-66, Aug 1982. ISSN 0013-9580 (Print)0013-9580. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

JOBE, P. C.; PICCHIONI, A. L.; CHIN, L. Role of brain norepinephrine in audiogenic seizure in the rat. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 184, n. 1, p. 1-10, Jan 1973. ISSN 0022-3565 (Print)0022-3565. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

JOYEUX-FAURE, M. et al. Continuous Positive Airway Pressure Reduces Night-Time Blood Pressure and Heart Rate in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: The RHOOSAS Randomized Controlled Trial. **Front Neurol**, v. 9, p. 318, 2018. ISSN 1664-2295 (Print)1664-2295. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2018.00318> >.

KANAMARU, M.; HOMMA, I. Compensatory airway dilation and additive ventilatory augmentation mediated by dorsomedial medullary 5-hydroxytryptamine 2 receptor activity and hypercapnia. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 293, n. 2, p. R854-60, Aug 2007. ISSN 0363-6119 (Print)0363-6119. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00829.2006> >.

KANBAR, R. et al. Photostimulation of Phox2b medullary neurons activates cardiorespiratory function in conscious rats. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 182, n. 9, p. 1184-94, Nov 1 2010. ISSN 1073-449x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201001-0047OC> >.

KANDRATAVICIUS, L. et al. Animal models of epilepsy: use and limitations. **Neuropsychiatr Dis Treat**, v. 10, p. 1693-705, 2014. ISSN 1176-6328 (Print)1176-6328. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.2147/ndt.s50371> >.

KESNER, R. P. Subcortical mechanisms of audiogenic seizures. **Exp Neurol**, v. 15, n. 2, p. 192-205, Jun 1966. ISSN 0014-4886 (Print)0014-4886. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

KIM, Y. et al. Severe peri-ictal respiratory dysfunction is common in Dravet syndrome. **J Clin Invest**, v. 128, n. 3, p. 1141-1153, Mar 1 2018. ISSN 0021-9738. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1172/jci94999> >.

KO, K. H.; DAILEY, J. W.; JOBE, P. C. Effect of increments in norepinephrine concentrations on seizure intensity in the genetically epilepsy-prone rat. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 222, n. 3, p. 662-9, Sep 1982. ISSN 0022-3565 (Print)0022-3565. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

KRAUS, K. S.; CANLON, B. Neuronal connectivity and interactions between the auditory and limbic systems. Effects of noise and tinnitus. **Hear Res**, v. 288, n.



1-2, p. 34-46, Jun 2012. ISSN 0378-5955. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2012.02.009> >.

KUMAR, N. N. et al. Regulation of breathing by CO<sub>2</sub> requires the proton-activated receptor GPR4 in retrotrapezoid nucleus neurons. **Science**, v. 348, n. 6240, p. 1255-60, Jun 12 2015. ISSN 0036-8075 (Print)1095-9203 (Electronic). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1126/science.aaa0922> >.

LACUEY, N. et al. Amygdala and hippocampus are symptomatogenic zones for central apneic seizures. In: (Ed.). **Neurology**, v.88, 2017. p.701-5. ISBN 0028-3878 (Print)1526-632X (Electronic).

LATHERS, C. M.; SCHRAEDER, P. L. Autonomic dysfunction in epilepsy: characterization of autonomic cardiac neural discharge associated with pentylentetrazol-induced epileptogenic activity. **Epilepsia**, v. 23, n. 6, p. 633-47, Dec 1982. ISSN 0013-9580 (Print)0013-9580. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

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. ISSN 0021-9967. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/cne.22136> >.

LEBRET, M. et al. Nasal Obstruction Symptom Evaluation Score to Guide Mask Selection in CPAP-Treated Obstructive Sleep Apnea. **Otolaryngol Head Neck Surg**, p. 194599818773993, Jun 1 2018. ISSN 0194-5998. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1177/0194599818773993> >.

LEDOUX, J. E.; FARB, C.; RUGGIERO, D. A. Topographic organization of neurons in the acoustic thalamus that project to the amygdala. **J Neurosci**, v. 10, n. 4, p. 1043-54, Apr 1990. ISSN 0270-6474 (Print)0270-6474. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

LEE, H. W. et al. Partial seizures manifesting as apnea only in an adult. **Epilepsia**, v. 40, n. 12, p. 1828-31, Dec 1999. ISSN 0013-9580 (Print)0013-9580. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

LI, A.; ZHOU, S.; NATTIE, E. Simultaneous inhibition of caudal medullary raphe and retrotrapezoid nucleus decreases breathing and the CO<sub>2</sub> response in conscious rats. **J Physiol**, v. 577, n. Pt 1, p. 307-18, Nov 15 2006. ISSN 0022-3751 (Print)0022-3751. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2006.114504> >.

LIBERMAN, T.; VELLUTI, R. A.; PEDEMONTE, M. Temporal correlation between auditory neurons and the hippocampal theta rhythm induced by novel stimulations in awake guinea pigs. **Brain Res**, v. 1298, p. 70-7, Nov 17 2009. ISSN 0006-8993. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2009.08.061> >.

LOSCHER, W. Animal models of epilepsy for the development of antiepileptogenic and disease-modifying drugs. A comparison of the pharmacology of kindling and post-status epilepticus models of temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Res**, v. 50, n. 1-2, p. 105-23, Jun 2002. ISSN 0920-1211 (Print)0920-1211. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

LOSCHER, W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. **Seizure**, v. 20, n. 5, p. 359-68, Jun 2011. ISSN 1059-1311. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2011.01.003> >.

LOSCHER, W.; BRANDT, C. Prevention or modification of epileptogenesis after brain insults: experimental approaches and translational research. **Pharmacol Rev**, v. 62, n. 4, p. 668-700, Dec 2010. ISSN 0031-6997. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1124/pr.110.003046> >.

LOSCHER, W.; EBERT, U. The role of the piriform cortex in kindling. **Prog Neurobiol**, v. 50, n. 5-6, p. 427-81, Dec 1996. ISSN 0301-0082 (Print)0301-0082. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

LOTHMAN, E. W. et al. Kindling with rapidly recurring hippocampal seizures. **Brain Res**, v. 360, n. 1-2, p. 83-91, Dec 23 1985. ISSN 0006-8993 (Print)0006-8993. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

LÖSCHER, W. et al. Susceptibility of different cell layers of the anterior and posterior part of the piriform cortex to electrical stimulation and kindling: comparison with the basolateral amygdala and "area tempestas". **Neuroscience**, v. 66, n. 2, p. 265-276, 1995/05/01/ 1995. ISSN 0306-4522. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/030645229400614B> >.

MALOW, B. A. et al. Identification and treatment of obstructive sleep apnea in adults and children with epilepsy: a prospective pilot study. **Sleep Med**, v. 4, n. 6, p. 509-15, Nov 2003. ISSN 1389-9457 (Print)1389-9457. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

MARESCAUX, C. et al. Kindling of audiogenic seizures in Wistar rats: an EEG study. **Exp Neurol**, v. 97, n. 1, p. 160-8, Jul 1987. ISSN 0014-4886 (Print)0014-4886. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

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. 12466-73, Sep 15 2010. ISSN 0270-6474. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.3141-10.2010> >.

MARINO JUNIOR, R.; CUKIERT, A.; PINHO, E. [Epidemiological aspects of epilepsy in Sao Paulo: a prevalence study]. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 44, n. 3, p. 243-54, Sep 1986. ISSN 0004-282X (Print)0004-282x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

MASSEY, C. A. et al. Isoflurane abolishes spontaneous firing of serotonin neurons and masks their pH/CO<sub>2</sub> chemosensitivity. **J Neurophysiol**, v. 113, n. 7, p. 2879-88, Apr 1 2015. ISSN 0022-3077. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1152/jn.01073.2014> >.

MASSEY, C.A., SOWERS, L.P., DLOUHY, B.J., RICHERSON, G.B. Mechanisms of sudden unexpected death in epilepsy: the pathway to prevention. **Nat Rev Neurol**, v. 10, n. 5, p. 271-82, May 2014. ISSN 1759-4758. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2014.64> >.

MCDONALD, A. J. Projection neurons of the basolateral amygdala: a correlative Golgi and retrograde tract tracing study. **Brain Res Bull**, v. 28, n. 2, p. 179-85, Feb 1992. ISSN 0361-9230 (Print)0361-9230. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

MCNAMARA, J. O. et al. The kindling model of epilepsy: a review. **Prog Neurobiol**, v. 15, n. 2, p. 139-59, 1980. ISSN 0301-0082 (Print)0301-0082. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

MENKES, H. A.; DUBOIS, A. B. Subtraction of cardiopneumatic pulsations from body plethysmograph records. **J Appl Physiol**, v. 27, n. 6, p. 910-1, Dec 1969. ISSN 0021-8987 (Print)0021-8987. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

MITCHELL, G. S. et al. Effects of p-chlorophenylalanine on ventilatory control in goats. **J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol**, v. 54, n. 1, p. 277-83, Jan 1983. ISSN 0161-7567 (Print)0161-7567. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

MOSELEY, B. et al. Autonomic epileptic seizures, autonomic effects of seizures, and SUDEP. **Epilepsy Behav**, v. 26, n. 3, p. 375-85, Mar 2013. ISSN 1525-5050. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.08.020> >.

MULKEY, D. K. et al. Serotonergic neurons activate chemosensitive retrotrapezoid nucleus neurons by a pH-independent mechanism. **J Neurosci**, v. 27, n. 51, p. 14128-38, Dec 19 2007. ISSN 1529-2401 (Electronic) 0270-6474 (Linking).

MULKEY, D.K., STORNETTA, R.L., WESTON, M.C., SIMMONS, J.R., PARKER, A., BAYLISS, D.A., GUYENET, P.G. Respiratory control by ventral surface chemoreceptor neurons in rats. **Nat Neurosci**, v. 7, n. 12, p. 1360-9, Dec 2004. ISSN 1097-6256 (Print)1097-6256. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nn1357> >.

NARITOKU, D. K. et al. Repetition of audiogenic seizures in genetically epilepsy-prone rats induces cortical epileptiform activity and additional seizure behaviors. **Exp Neurol**, v. 115, n. 3, p. 317-24, Mar 1992. ISSN 0014-4886 (Print)0014-4886. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

NASHEF, L. Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions. **Epilepsia**, v. 38, n. 11 Suppl, p. S6-8, Nov 1997. ISSN 0013-9580. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb06130.x> >.

NATELSON, B. H.; CHANG, Q. Sudden death. A neurocardiologic phenomenon. **Neurol Clin**, v. 11, n. 2, p. 293-308, May 1993. ISSN 0733-8619 (Print)0733-8619. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

NATTIE, E. Julius H. Comroe, Jr., distinguished lecture: central chemoreception: then ... and now. In: (Ed.). **J Appl Physiol (1985)**. United States, v.110, 2011. p.1-8. ISBN 1522-1601 (Electronic)0161-7567 (Linking).

NATTIE, E.; LI, A. Central chemoreception is a complex system function that involves multiple brain stem sites. **J Appl Physiol (1985)**, v. 106, n. 4, p. 1464-6, Apr 2009. ISSN 8750-7587 (Print)0161-7567. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.00112.2008> >.

NATTIE, E. E. et al. Responses of respiratory modulated and tonic units in the retrotrapezoid nucleus to CO<sub>2</sub>. **Respir Physiol**, v. 94, n. 1, p. 35-50, Oct 1993. ISSN 0034-5687 (Print)0034-5687. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

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. 603-16, Oct 15 2002. ISSN 0022-3751 (Print)0022-3751. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

NEUFELD, G. et al. Cardiac repolarization indices in epilepsy patients. **Cardiology**, v. 114, n. 4, p. 255-60, 2009. ISSN 0008-6312. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1159/000233236> >.

NICHOLS, N. L. et al. Intrinsic chemosensitivity of individual nucleus tractus solitarius (NTS) and locus coeruleus (LC) neurons from neonatal rats. **Adv Exp Med Biol**, v. 605, p. 348-52, 2008. ISSN 0065-2598 (Print)0065-2598. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-73693-8\\_61](http://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-73693-8_61) >.

NICHOLS, N.L., MULKEY, D.K., WILKINSON, K.A., POWELL, F.L., DEAN, J.B., PUTNAM, R.W. Characterization of the chemosensitive response of individual solitary complex neurons from adult rats. In: (Ed.). **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v.296, 2009. p.R763-73. ISBN 0363-6119 (Print)1522-1490 (Electronic).

NOBIS, W. P. et al. Amygdala-stimulation-induced apnea is attention and nasal-breathing dependent. **Ann Neurol**, v. 83, n. 3, p. 460-471, Mar 2018. ISSN 0364-5134. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/ana.25178> >.

OLSON, E. B., JR.; DEMPSEY, J. A.; MCCRIMMON, D. R. Serotonin and the control of ventilation in awake rats. **J Clin Invest**, v. 64, n. 2, p. 689-93, Aug 1979. ISSN 0021-9738 (Print)0021-9738. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1172/jci109510> >.

ONIMARU, H.; HOMMA, I. Spontaneous oscillatory burst activity in the piriform-amygdala region and its relation to in vitro respiratory activity in newborn rats. **Neuroscience**, v. 144, n. 1, p. 387-94, Jan 5 2007. ISSN 0306-4522 (Print)0306-4522. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.09.033> >.

ONIMARU, H.; IKEDA, K.; KAWAKAMI, K. Postsynaptic mechanisms of CO<sub>2</sub> responses in parafacial respiratory neurons of newborn rats. **J Physiol**, v. 590, n. Pt 7, p. 1615-24, Apr 2012. ISSN 0022-3751 (Print)1469-7793 (Electronic). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2011.222687> >.

OOTSUKA, Y.; BLESSING, W. W. Activation of slowly conducting medullary raphe-spinal neurons, including serotonergic neurons, increases cutaneous sympathetic vasomotor discharge in rabbit. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 288, n. 4, p. R909-18, Apr 2005a. ISSN 0363-6119 (Print)0363-6119. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00564.2004> >.

OOTSUKA, Y., BLESSING, W.W. Inhibition of medullary raphe/parapyramidal neurons prevents cutaneous vasoconstriction elicited by alerting stimuli and by cold exposure in conscious rabbits. **Brain Res**, v. 1051, n. 1-2, p. 189-93, Jul 27 2005b. ISSN 0006-8993 (Print)0006-8993. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2005.05.062> >.

OPHERK, C.; COROMILAS, J.; HIRSCH, L. J. Heart rate and EKG changes in 102 seizures: analysis of influencing factors. **Epilepsy Res**, v. 52, n. 2, p. 117-27, Dec 2002. ISSN 0920-1211 (Print)0920-1211. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

PATODIA, S. et al. The ventrolateral medulla and medullary raphe in sudden unexpected death in epilepsy. **Brain**, v. 141, n. 6, p. 1719-1733, Jun 1 2018. ISSN 0006-8950. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awy078> >.

PAXINOS G, W. C. **The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates**. 1998. 237 ISBN 0125476191, 9780125476195. Disponível em: < [https://books.google.co.uk/books/about/The\\_Rat\\_Brain\\_in\\_Stereotaxic\\_Coordinates.html?hl=pt-BR&id=2hp5QgAACAAJ](https://books.google.co.uk/books/about/The_Rat_Brain_in_Stereotaxic_Coordinates.html?hl=pt-BR&id=2hp5QgAACAAJ) >.

PENA, F.; RAMIREZ, J. M. Endogenous activation of serotonin-2A receptors is required for respiratory rhythm generation in vitro. **J Neurosci**, v. 22, n. 24, p. 11055-64, Dec 15 2002. ISSN 0270-6474. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

PICARDO, M. C. et al. Physiological and morphological properties of Dbx1-derived respiratory neurons in the pre-Botzinger complex of neonatal mice. **J Physiol**, v. 591, n. 10, p. 2687-703, May 15 2013. ISSN 0022-3751. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2012.250118> >.

PINEDA, J.; AGHAJANIAN, G. K. Carbon dioxide regulates the tonic activity of locus coeruleus neurons by modulating a proton- and polyamine-sensitive inward rectifier potassium current. **Neuroscience**, v. 77, n. 3, p. 723-43, Apr 1997. ISSN 0306-4522 (Print)0306-4522. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

PINEL, J. P.; ROVNER, L. I. Electrode placement and kindling-induced experimental epilepsy. **Exp Neurol**, v. 58, n. 2, p. 335-46, Jan 15 1978a. ISSN 0014-4886 (Print)0014-4886. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

PINEL, J.P., ROVNER, L.I. Experimental epileptogenesis: kindling-induced epilepsy in rats. **Exp Neurol**, v. 58, n. 2, p. 190-202, Jan 15 1978b. ISSN 0014-4886 (Print)0014-4886. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

PITKANEN, A. et al. Amygdala damage in experimental and human temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Res**, v. 32, n. 1-2, p. 233-53, Sep 1998. ISSN 0920-1211 (Print)0920-1211. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

PITKANEN, A. E. A. **Models of seizures and epilepsy**. 2006. ISBN ISBN: 978-0-12-088554-1. Disponível em: < <http://www.ufrgs.br/bibicbs/livros-novos/models-of-seizures-and-epilepsy> >.

POLETAEVA, II et al. The Krushinsky-Molodkina rat strain: The study of audiogenic epilepsy for 65years. **Epilepsy Behav**, v. 71, n. Pt B, p. 130-141, Jun 2017. ISSN 1525-5050. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.072> >.

PRAGER, E. M. et al. Acetylcholinesterase inhibition in the basolateral amygdala plays a key role in the induction of status epilepticus after soman exposure. **Neurotoxicology**, v. 38, p. 84-90, Sep 2013. ISSN 0161-813x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2013.06.006> >.

PRAGER, E.M., BERGSTROM, H.C., WYNN, G.H., BRAGA, M.F. The basolateral amygdala gamma-aminobutyric acidergic system in health and disease. **J Neurosci Res**, v. 94, n. 6, p. 548-67, Jun 2016. ISSN 0360-4012. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/jnr.23690> >.

PRIETO-MARTIN, A. I. et al. Molecular and neurochemical substrates of the audiogenic seizure strains: The GASH:Sal model. **Epilepsy Behav**, v. 71, n. Pt B, p. 218-225, Jun 2017. ISSN 1525-5050. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.05.025> >.

PRIETO-MARTIN, A.I., LLORENS, S., PARDAL-FERNANDEZ, J.M., MUNOZ, L.J., LOPEZ, D.E., ESCRIBANO, J., NAVA, E., DE CABO, C. Opposite caudal versus rostral brain nitric oxide synthase response to generalized seizures in a novel rodent model of reflex epilepsy. **Life Sci**, v. 90, n. 13-14, p. 531-7, Apr 9 2012. ISSN 0024-3205. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2012.01.010> >.

PTAK, K. et al. Raphe neurons stimulate respiratory circuit activity by multiple mechanisms via endogenously released serotonin and substance P. **J Neurosci**, v. 29, n. 12, p. 3720-37, Mar 25 2009. ISSN 0270-6474. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.5271-08.2009> >.

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. C1493-526, Dec 2004. ISSN 0363-6143 (Print)0363-6143. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1152/ajpcell.00282.2004> >.

RACINE, R.; OKUJAVA, V.; CHIPASHVILI, S. Modification of seizure activity by electrical stimulation. 3. Mechanisms. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, v. 32, n. 3, p. 295-9, Mar 1972. ISSN 0013-4694 (Print)0013-4694. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

RACINE, R. J. Modification of seizure activity by electrical stimulation. I. After-discharge threshold. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, v. 32, n. 3, p. 269-79, Mar 1972a. ISSN 0013-4694 (Print)0013-4694. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

RACINE, R.J. Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, v. 32, n. 3, p. 281-94, Mar 1972b. ISSN 0013-4694 (Print)0013-4694. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

RAMANANTSOA, N. et al. Breathing without CO(2) chemosensitivity in conditional Phox2b mutants. **J Neurosci**, v. 31, n. 36, p. 12880-8, Sep 7 2011. ISSN 0270-6474. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.1721-11.2011> >.

REVILL, A. L. et al. Dbx1 precursor cells are a source of inspiratory XII premotoneurons. **Elife**, v. 4, Dec 19 2015. ISSN 2050-084x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.7554/eLife.12301> >.

RICHERSON, G. B. Looking for GABA in all the wrong places: the relevance of extrasynaptic GABA(A) receptors to epilepsy. **Epilepsy Curr**, v. 4, n. 6, p. 239-42, Nov-Dec 2004a. ISSN 1535-7597 (Print)1535-7511. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1535-7597.2004.46008.x> >.

RICHERSON, G.B. Serotonergic neurons as carbon dioxide sensors that maintain pH homeostasis. **Nat Rev Neurosci**, v. 5, n. 6, p. 449-61, Jun 2004b. ISSN 1471-003X (Print)1471-003x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1409> >.

RICHERSON, G. B. et al. From unwitnessed fatality to witnessed rescue: Pharmacologic intervention in sudden unexpected death in epilepsy. **Epilepsia**, v. 57 Suppl 1, p. 35-45, Jan 2016. ISSN 0013-9580. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/epi.13236> >.

RITUCCI, N. A.; DEAN, J. B.; PUTNAM, R. W. Somatic vs. dendritic responses to hypercapnia in chemosensitive locus coeruleus neurons from neonatal rats. **Am J Physiol Cell Physiol**, v. 289, n. 5, p. C1094-104, Nov 2005. ISSN 0363-6143 (Print)0363-6143. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1152/ajpcell.00329.2004> >.

RITUCCI, N. A. et al. Response of membrane potential and intracellular pH to hypercapnia in neurons and astrocytes from rat retrotrapezoid nucleus. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 289, n. 3, p. R851-61, Sep 2005. ISSN 0363-6119 (Print)0363-6119. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00132.2005> >.

ROMCY-PEREIRA, R. N.; GARCIA-CAIRASCO, N. Hippocampal cell proliferation and epileptogenesis after audiogenic kindling are not accompanied by mossy fiber sprouting or Fluoro-Jade staining. **Neuroscience**, v. 119, n. 2, p. 533-46, 2003. ISSN 0306-4522 (Print)0306-4522. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

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. ISSN 0021-9967 (Print)0021-9967. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/cne.21105> >.

ROSS, K. C.; COLEMAN, J. R. Developmental and genetic audiogenic seizure models: behavior and biological substrates. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 24, n. 6, p. 639-53, Aug 2000. ISSN 0149-7634 (Print)0149-7634. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

ROSSETTI, F. et al. EEG wavelet analyses of the striatum-substantia nigra pars reticulata-superior colliculus circuitry: audiogenic seizures and anticonvulsant drug administration in Wistar audiogenic rats (War strain). **Epilepsy Res**, v. 72, n. 2-3, p. 192-208, Dec 2006. ISSN 0920-1211 (Print)0920-1211. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2006.08.001> >.

RYVLIN, P. et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. **Lancet Neurol**, v. 12, n. 10, p. 966-77, Oct 2013. ISSN 1474-4422. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(13\)70214-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70214-x) >.

SAH, P. et al. The amygdaloid complex: anatomy and physiology. **Physiol Rev**, v. 83, n. 3, p. 803-34, Jul 2003. ISSN 0031-9333 (Print)0031-9333. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00002.2003> >.

SAPER, C. B. The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation. **Annu Rev Neurosci**, v. 25, p. 433-69, 2002. ISSN 0147-006X (Print)0147-006x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.25.032502.111311> >.

SATO, M.; RACINE, R. J.; MCINTYRE, D. C. Kindling: basic mechanisms and clinical validity. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, v. 76, n. 5, p. 459-72, Nov 1990. ISSN 0013-4694 (Print)0013-4694. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

SATO, M.; SEVERINGHAUS, J. W.; BASBAUM, A. I. Medullary CO<sub>2</sub> chemoreceptor neuron identification by c-fos immunocytochemistry. **J Appl**



**Physiol (1985)**, v. 73, n. 1, p. 96-100, Jul 1992. ISSN 8750-7587 (Print)0161-7567. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

SCHEFFER, I. E. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 512-521, Apr 2017. ISSN 0013-9580. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/epi.13709> >.

SCHREIBER, R. A.; GRAHAM, J. M., JR. Audiogenic priming in DBA/2J and C57BL/6J mice: interactions among age, prime-to-test interval and index of seizure. **Dev Psychobiol**, v. 9, n. 1, p. 57-66, Jan 1976. ISSN 0012-1630 (Print)0012-1630. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/dev.420090109> >.

SCHREIHOFFER, 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. 524-36, Nov 3 1997. ISSN 0021-9967 (Print)0021-9967. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

SEYFRIED, T. N.; YU, R. K.; GLASER, G. H. Genetic analysis of audiogenic seizure susceptibility in C57BL/6J X DBA/2J recombinant inbred strains of mice. **Genetics**, v. 94, n. 3, p. 701-18, Mar 1980. ISSN 0016-6731 (Print)0016-6731. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

SHI, Y. et al. Neuromedin B Expression Defines the Mouse Retrotrapezoid Nucleus. **J Neurosci**, v. 37, n. 48, p. 11744-11757, Nov 29 2017. ISSN 0270-6474. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.2055-17.2017> >.

SHORVON, S.; TOMSON, T. Sudden unexpected death in epilepsy. **Lancet**, v. 378, n. 9808, p. 2028-38, Dec 10 2011. ISSN 0140-6736. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60176-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60176-1) >.

SKRADSKI, S. L. et al. A novel gene causing a mendelian audiogenic mouse epilepsy. **Neuron**, v. 31, n. 4, p. 537-44, Aug 30 2001. ISSN 0896-6273 (Print)0896-6273. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

SKRADSKI, S. L.; WHITE, H. S.; PTACEK, L. J. Genetic mapping of a locus (mass1) causing audiogenic seizures in mice. **Genomics**, v. 49, n. 2, p. 188-92, Apr 15 1998. ISSN 0888-7543 (Print)0888-7543. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1006/geno.1998.5229> >.

SMITH, C. A. et al. Peripheral chemoreceptors determine the respiratory sensitivity of central chemoreceptors to CO<sub>2</sub> : role of carotid body CO<sub>2</sub>. **J Physiol**, v. 593, n. 18, p. 4225-43, Sep 15 2015. ISSN 0022-3751. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1113/jp270114> >.

SMITH, J. C. et al. Pre-Botzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. **Science**, v. 254, n. 5032, p. 726-9, Nov 1 1991. ISSN 0036-8075 (Print)0036-8075. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

SOBRINHO, C. R. et al. Purinergic signalling contributes to chemoreception in the retrotrapezoid nucleus but not the nucleus of the solitary tract or medullary raphe. **J Physiol**, v. 592, n. 6, p. 1309-23, Mar 15 2014. ISSN 0022-3751. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2013.268490> >.

SPAMPANATO, J.; POLEPALLI, J.; SAH, P. Interneurons in the basolateral amygdala. **Neuropharmacology**, v. 60, n. 5, p. 765-73, Apr 2011. ISSN 0028-3908. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.11.006> >.

SQUIRE, L. R.; SCHMOLCK, H.; STARK, S. M. Impaired auditory recognition memory in amnesic patients with medial temporal lobe lesions. **Learn Mem**, v. 8, n. 5, p. 252-6, Sep-Oct 2001. ISSN 1072-0502 (Print)1072-0502. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1101/lm.42001> >.

STEIN, B. E.; MEREDITH, M. A. Multisensory integration. Neural and behavioral solutions for dealing with stimuli from different sensory modalities. **Ann N Y Acad Sci**, v. 608, p. 51-65; discussion 65-70, 1990. ISSN 0077-8923 (Print)0077-8923. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

STORNETTA, R. L. et al. Expression of Phox2b by brainstem neurons involved in chemosensory integration in the adult rat. **J Neurosci**, v. 26, n. 40, p. 10305-14, Oct 4 2006. ISSN 1529-2401 (Electronic) 0270-6474 (Linking).

Stornetta, R. L, Spirovski, D, Moreira, T. S, Takakura, A. C, West, G. H, Gwilt, J. M, Pilowsky, P. M, Guyenet, P.G. Galanin is a selective marker of the retrotrapezoid nucleus in rats. **J Comp Neurol**, v. 512, n. 3, p. 373-8 3, Jan 20 2009. ISSN 1096-9861 (Electronic) 0021-9967 (Linking).

SURGES, R. et al. Pathologic cardiac repolarization in pharmaco-resistant epilepsy and its potential role in sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. **Epilepsia**, v. 51, n. 2, p. 233-42, Feb 2010. ISSN 0013-9580. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02330.x> >.

SURGES, R.; SCOTT, C. A.; WALKER, M. C. Enhanced QT shortening and persistent tachycardia after generalized seizures. **Neurology**, v. 74, n. 5, p. 421-6, Feb 2 2010. ISSN 0028-3878. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ccc706> >.

SURGES, R. et al. Too long or too short? New insights into abnormal cardiac repolarization in people with chronic epilepsy and its potential role in sudden unexpected death. **Epilepsia**, v. 51, n. 5, p. 738-44, May 2010. ISSN 0013-9580. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02571.x> >.

SURGES, R., THIJIS, R.D., TAN, H.L., SANDER, J.W. Sudden unexpected death in epilepsy: risk factors and potential pathomechanisms. **Nat Rev Neurol**, v. 5, n. 9, p. 492-504, Sep 2009. ISSN 1759-4758. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2009.118> >.

SURGES, R.; WALKER, M. C. Peri-ictal heart rates depend on seizure-type. In: (Ed.). **Seizure**. England, v.19, 2010. p.453. ISBN 1532-2688 (Electronic)1059-1311 (Linking).

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. 571-85, Mar 2014. ISSN 0958-0670. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1113/expphysiol.2013.076752> >.

TAKAKURA, A. C.; MOREIRA, T. S. Arterial chemoreceptor activation reduces the activity of parapyramidal serotonergic neurons in rats. **Neuroscience**, v. 237, p. 199-207, May 1 2013. ISSN 0306-4522. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.01.069> >.

TAKAKURA, A. C. et al. Peripheral chemoreceptor inputs to retrotrapezoid nucleus (RTN) CO<sub>2</sub>-sensitive neurons in rats. **J Physiol**, v. 572, n. Pt 2, p. 503-23, Apr 15 2006. ISSN 0022-3751 (Print) 0022-3751 (Linking).

TAKAKURA, A.C., MOREIRA, T.S., STORNETTA, R.L., WEST, G.H., GWILT, J.M., GUYENET, P.G. Selective lesion of retrotrapezoid Phox2b-expressing neurons raises the apnoeic threshold in rats. **J Physiol**, v. 586, n. Pt 12, p. 2975-91, Jun 15 2008. ISSN 1469-7793 (Electronic) 0022-3751 (Linking).

TEPPEMA, L. J. et al. Hypercapnia induces c-fos expression in neurons of retrotrapezoid nucleus in cats. **Brain Res**, v. 635, n. 1-2, p. 353-6, Jan 28 1994. ISSN 0006-8993 (Print)0006-8993. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

TERAN, F. A.; MASSEY, C. A.; RICHERSON, G. B. Serotonin neurons and central respiratory chemoreception: where are we now? **Prog Brain Res**, v. 209, p. 207-33, 2014. ISSN 0079-6123. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-444-63274-6.00011-4> >.

THURMAN, D. J. et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. **Epilepsia**, v. 52 Suppl 7, p. 2-26, Sep 2011. ISSN 0013-9580. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03121.x> >.

TOMSON, T.; NASHEF, L.; RYVLIN, P. Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. **Lancet Neurol**, v. 7, n. 11, p. 1021-31, Nov 2008. ISSN 1474-4422 (Print)1474-4422. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(08\)70202-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(08)70202-3) >.

TOMSON, T. et al. Sudden unexpected death in epilepsy: a review of incidence and risk factors. **Epilepsia**, v. 46 Suppl 11, p. 54-61, 2005. ISSN 0013-9580 (Print)0013-9580. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00411.x> >.

TOTOLA, L. T. et al. Impaired central respiratory chemoreflex in an experimental genetic model of epilepsy. **J Physiol**, v. 595, n. 3, p. 983-999, Feb

01 2017. ISSN 0022-3751. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1113/jp272822> >.

TUPAL, S.; FAINGOLD, C. L. The amygdala to periaqueductal gray pathway: plastic changes induced by audiogenic kindling and reversal by gabapentin. **Brain Res**, v. 1475, p. 71-9, Sep 26 2012. ISSN 0006-8993. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2012.07.044> >.

VAN LUIJTELAAR, E. L.; COENEN, A. M. Two types of electrocortical paroxysms in an inbred strain of rats. **Neurosci Lett**, v. 70, n. 3, p. 393-7, Oct 20 1986. ISSN 0304-3940 (Print)0304-3940. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

VAUGHN, B. V. et al. Improvement of epileptic seizure control with treatment of obstructive sleep apnoea. **Seizure**, v. 5, n. 1, p. 73-8, Mar 1996. ISSN 1059-1311 (Print)1059-1311. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

VEASEY, S. C. et al. Response of serotonergic caudal raphe neurons in relation to specific motor activities in freely moving cats. **J Neurosci**, v. 15, n. 7 Pt 2, p. 5346-59, Jul 1995. ISSN 0270-6474 (Print)0270-6474. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

WANG, S. et al. TASK-2 Channels Contribute to pH Sensitivity of Retrotrapezoid Nucleus Chemoreceptor Neurons. In: (Ed.). **J Neurosci**, v.33, 2013. p.16033-44. ISBN 0270-6474 (Print)1529-2401 (Electronic).

WANG, S., SHI, Y., SHU, S., GUYENET, P.G., BAYLISS, D.A. Phox2b-Expressing Retrotrapezoid Neurons are Intrinsically Responsive to H<sup>+</sup> and CO<sub>2</sub>. **J Neurosci**, v. 33, n. 18, p. 7756-61, May 1 2013. ISSN 0270-6474 (Print)1529-2401 (Electronic). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.5550-12.2013> >.

WENKER, I. C. et al. Astrocytes in the retrotrapezoid nucleus sense H<sup>+</sup> by inhibition of a Kir4.1-Kir5.1-like current and may contribute to chemoreception by a purinergic mechanism. **J Neurophysiol**, v. 104, n. 6, p. 3042-52, Dec 2010. ISSN 0022-3077. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00544.2010> >.

WENKER, I.C., SOBRINHO, C.R., TAKAKURA, A.C., MOREIRA, T.S., MULKEY, D.K. Regulation of ventral surface CO<sub>2</sub>/H<sup>+</sup>-sensitive neurons by purinergic signalling. **J Physiol**, v. 590, n. Pt 9, p. 2137-50, May 1 2012. ISSN 1469-7793 (Electronic) 0022-3751 (Linking).

WENKER, I.C., SOBRINHO, C.R., TAKAKURA, A.C., MULKEY, D.K., MOREIRA, T.S. P2Y1-receptors expressed by C1 neurons determine peripheral chemoreceptor modulation of breathing, sympathetic activity and blood pressure. **Hypertension**, v. 62, n. 2, p. 263-73, Aug 2013. ISSN 0194-911X (Print)1524-4563 (Electronic). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1161/hypertensionaha.113.01487> >.

WESTON, M. C.; STORNETTA, R. L.; GUYENET, P. G. Glutamatergic neuronal projections from the marginal layer of the rostral ventral medulla to the respiratory centers in rats. **J Comp Neurol**, v. 473, n. 1, p. 73-85, May 17 2004. ISSN 0021-9967 (Print)0021-9967. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/cne.20076> >.

WINSLOW, D. H. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of an oral, extended-release formulation of phentermine/topiramate for the treatment of obstructive sleep apnea in obese adults. **Sleep**, v. 35, n. 11, p. 1529-39, Nov 1 2012. ISSN 0161-8105. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.2204> >.

YANG, C. F.; FELDMAN, J. L. Efferent projections of excitatory and inhibitory preBotzinger Complex neurons. **J Comp Neurol**, v. 526, n. 8, p. 1389-1402, Jun 1 2018. ISSN 0021-9967. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/cne.24415> >.

ZELANO, C. et al. Nasal Respiration Entrain Human Limbic Oscillations and Modulates Cognitive Function. **J Neurosci**, v. 36, n. 49, p. 12448-12467, Dec 7 2016. ISSN 0270-6474. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.2586-16.2016> >.

ZHAO, D. Y. et al. Kindling phenomenon of hyperthermic seizures in the epilepsy-prone versus the epilepsy-resistant rat. **Brain Res**, v. 358, n. 1-2, p. 390-3, Dec 9 1985. ISSN 0006-8993 (Print)0006-8993. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

## **9 APÊNDICE**

## 9.1 Apêndice 1- Artigos relacionados à minha tese de doutorado

1-Totola LT, Takakura AC, Oliveira JA, Garcia-Cairasco N, Moreira TS. Impaired central respiratory chemoreflex in an experimental genetic model of epilepsy. **J Physiol.** 595(3): 983-999, 2017. doi: 10.1113/JP272822.

\*comentário sobre o artigo: Hodges MR. Going to WAR: using a rat model of audiogenic seizure to uncover potential links to ventilatory dysfunction in epilepsy. **J Physiol.** 595(3): 617-618, 2017. doi: 10.1113/JP273443.

2- Totola LT, Malheiros-Lima MR, Delfino-Pereira P, Takakura AC, Garcia-Cairasco N and Moreira TS. Reduced hypercapnic ventilatory response in an epilepsy model of amygdala rapid kindling. **Em revisão na revista Brain Research, 2018.**

## 9.2 Apêndice 2- Artigos em colaboração durante o doutorado

1- Alves TB, Totola LT, Takakura AC, Colombari E, Moreira TS. GABA mechanisms of the nucleus of the solitary tract regulates the cardiovascular and sympathetic effects of moxonidine. **Auton Neurosci.** 194: 1-7, 2016. doi: 10.1016/j.autneu.2015.11.001.

2- Malheiros-Lima MR, Totola LT, Takakura AC, Moreira TS. Impaired chemosensory control of breathing after depletion of bulbospinal catecholaminergic neurons in rats. **Pflugers Arch.** 470 (2): 277-293, 2018. doi: 10.1007/s00424-017-2078-8. 3-