



# Neurofisiologia da termorregulação: uma breve revisão

## Neurophysiology of thermoregulation: a brief review

Catharina Moda<sup>1</sup>, Kailanny Moyses Higasiaraguti<sup>1</sup>, Luisa Sulamita de Araujo<sup>1</sup>, Adriana Paula Sanchez Schiaveto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos Dr. Paulo Prata - FACISB, São Paulo, Brasil

### RESUMO

**Introdução:** A termorregulação corporal é crucial para a homeostasia e seu funcionamento depende do monitoramento constante da temperatura do corpo e da elaboração de respostas adequadas frente a divergências entre a temperatura captada pelos termorreceptores e aquela considerada normal pelo organismo, segundo o set point hipotalâmico. **Objetivo:** O objetivo desse artigo é revisar os mecanismos termorregulatórios básicos que envolvem receptores, vias neuroanatômicas, núcleos centrais e o conceito de *set point* hipotalâmico. **Material e Métodos:** Os termorreceptores consistem, em sua maioria, de canais iônicos compostos por uma família de proteínas denominada “termoTRP” que respondem a diferentes faixas de temperatura. A medula espinal e o núcleo parabraquial lateral (NPBL) constituem estações sinápticas das informações originadas nos diferentes termorreceptores, que se direcionam para a área pré-óptica (APO), estrutura que integra as informações e elabora respostas adequadas às variações de temperatura. Entretanto, a prontidão dos circuitos efetores parece depender da localização dos termorreceptores estimulados e cada um dos efetores parece apresentar diferente limiar de ativação. Estas evidências se contrapõem ao tradicional conceito de *set point* e sugerem uma atualização desta definição.

**Palavras-chave:** Termorregulação, *set point*, termorreceptor, área pré-óptica (APO), receptor de potencial transiente (TRP).

## ABSTRACT

**Introduction:** Body thermoregulation is crucial for the body's homeostasis and its functioning depends on the constant monitoring of the body's temperature and the development of appropriate responses to differences between the temperature captured by the thermoreceptors and that considered normal by the body, according to the hypothalamic set point. **Aim:** The aim of this article is to review the basic thermoregulatory mechanisms which involve receptors, neuroanatomical pathways, central nuclei and the concept of hypothalamic set point. **Material and Methods:** Thermoreceptors consist mainly of ion channels composed of a family of proteins called "thermoTRP" which respond to different temperature ranges. The spinal cord and the lateral parabrachial nucleus (LPBN) are synaptic stations for information originating in different thermoreceptors which are directed to the preoptic area (POA), a structure that integrates informations and elaborates appropriate responses to temperature variations. However, the headiness of the effector circuits seems to depend on the location of the stimulated thermoreceptors and each effector appears to have a different activation threshold. This evidence contrasts with the traditional concept of set point and suggests an update to this definition.

**Keywords:** Thermoregulation, set point, thermoreceptor, preoptic area (POA), lateral parabrachial nucleus (LPBN), transient receptor potential (TRP).

## INTRODUÇÃO

A temperatura altera a energia cinética das moléculas, influenciando um grande número de fenômenos fisiológicos e bioquímicos, como o funcionamento de canais iônicos, contração muscular, ação enzimática, reações metabólicas de modo geral, entre outros. Desta forma, a termorregulação corporal é de extrema importância para a homeostasia do organismo e por isso, juntamente com outros sinais vitais como a pressão arterial, frequência cardíaca e frequência respiratória, o monitoramento da temperatura corporal interna é continuamente realizado em pacientes hospitalizados. A manutenção da temperatura em valores compatíveis com a vida depende da habilidade do sistema nervoso de perceber, por meio de sensores específicos, a informação térmica, compará-la àquela admitida pelo organismo como normal, (*set point*) e em caso de divergência, elaborar uma resposta adequada, que pode ser fisiológica<sup>1</sup> e/ou comportamental<sup>2,3</sup>. Para isso, termorreceptores e núcleos localizados em diferentes regiões do sistema nervoso, assim como vias eferentes específicas, são continuamente recrutados.

## OBJETIVO

Este artigo objetiva revisar os mecanismos básicos envolvidos na termorregulação, assim como os principais avanços na compreensão desse processo, no que diz respeito, especificamente, aos sensores, aos circuitos neuroanatômicos envolvidos e ao conceito de *set point* hipotalâmico.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Percepção da temperatura: O papel dos termorreceptores

A temperatura ambiental, bem como a temperatura do interior do organismo, são percebidas por receptores localizados, respectivamente, na pele e em estruturas internas como vísceras, medula espinal e regiões encefálicas. Estes sensores são denominados termorreceptores e sua atividade varia conforme a faixa de temperatura a que estão submetidos, participando, desta forma, tanto na identificação da

temperatura local quanto da percepção de mudanças da temperatura corporal<sup>4</sup>. Os termorreceptores da superfície da pele, das vísceras e medula espinal, consistem, em sua maioria, de canais iônicos, não seletivos, para cátions, compostos por uma família de proteínas denominada “termoTRP” (receptor de potencial transiente ativado por temperatura) cujos papéis têm sido extensivamente estudados<sup>5-7</sup>.

Estudos sugerem que a alteração da temperatura promove uma desestabilização do estado “fechado” do canal, promovendo sua abertura e consequente entrada de cátions, o que promove a ativação do receptor<sup>8</sup>.

Alguns desses receptores são expressos em neurônios somatossensoriais primários<sup>9</sup>, contribuindo na ativação direta das fibras, mas também podem ser expressos em outras células e estimular indiretamente as fibras sensoriais por meio, por exemplo, da secreção de fatores difusíveis<sup>5</sup>.

Diferentes subtipos de “TRP” estão envolvidos na transdução da temperatura, sendo cada um deles mais específico para determinada faixa. O principal sensor periférico de frio é o TRPM8<sup>10</sup>. É grandemente ativado quando a temperatura cai abaixo de 27°C, o que sugere que medeia a sensação de frio inócuo (~14 a 30°C)<sup>11</sup>.

Este sensor é expresso em essencialmente todos os neurônios sensíveis ao frio e ablação destas células abole as respostas comportamentais e neurais ao resfriamento<sup>12-14</sup>. Além disso, tratamento com agonistas de TRPM8 causam hipertermia e antagonistas causam hipotermia<sup>15,16</sup>. Frente a temperaturas abaixo de 17°C é ativado outro sensor, TRPA1, mas o seu papel ainda não está completamente esclarecido assim como TRPM2, M4 e M5<sup>6,7</sup>.

Sobre os sensores de calor, as informações ainda são controversas. Na detecção de calor inócuo (~34 a 42°C), alguns estudos apontam para a participação de canais TRPV3 e TRPV4, sendo estes ativados por temperaturas superiores a 32°C<sup>17-19</sup> e 34°C<sup>20</sup>, respectivamente. No entanto, camundongos Knock out para ambos, TRPV3 e TRPV4 apresentam termossensibilidade normal<sup>21</sup>, sugerindo a participação de outros receptores. Experimentos in vivo utilizando-se antagonistas<sup>14</sup>, e agonistas<sup>22</sup> TRPV1 sugerem que estes sensores também participam na percepção do calor inócuo. No entanto, estudos in vitro indicam que TRPV1 é

ativado apenas em temperaturas mais altas ( $> 42^{\circ}\text{C}$ )<sup>23-25</sup>, assim como os canais TRPV2 (ativados frente a temperaturas superiores a  $52^{\circ}\text{C}$ )<sup>23,24</sup>, participando, dessa forma, das respostas ao calor nocivo.

Determinados representantes da família TRP, além de responderem à temperatura, também são ativados por algumas substâncias específicas. TRPM8, por exemplo, é estimulado por mentol e eucalipto, enquanto que substâncias vanilóides como a capsaicina e piperina são agonistas dos receptores TRPV1. Desta forma, quando ingeridas, estas substâncias causam, respectivamente, sensação de frescor ou de aquecimento<sup>26</sup>.

Em regiões encefálicas, como a área pré-óptica hipotalâmica, não foi comprovado, até o momento, o envolvimento dos canais TRP na transdução da temperatura<sup>27</sup>. Experimentos indicam que a sensibilidade ao calor de alguns neurônios da APO é mediada por corrente catiônica não seletiva ativada por calor<sup>28</sup> ou uma corrente de potássio inativada pelo calor<sup>29</sup> mas em nenhum dos casos a identidade do canal foi estabelecida.

### **Ascensão das informações: vias aferentes**

Informações de temperatura de aferentes sensoriais que inervam a pele e as vísceras são transmitidas à área pré-óptica por uma via neural com conexões na medula espinal e núcleo parabraquial.

Neurônios sensíveis ao calor ou ao frio, cujos corpos celulares estão situados nos gânglios espinais fazem sinapse com neurônios secundários situados no corno dorsal da medula. Estudos revelam que estas fibras são glutamatérgicas, projetam-se ao tálamo, principalmente ao núcleo ventroposterolateral (trato espinotalâmico ou trigeminotalâmico) e enviam colaterais ao núcleo parabraquial lateral (NPBL)<sup>30</sup>, localizado na ponte, por meio do trato espinoparabraquial. As projeções ao tálamo são retransmitidas ao córtex somatossensorial promovendo a sensação consciente da temperatura<sup>31</sup>, enquanto que as informações que chegam ao NPBL são retransmitidas à área pré-óptica, que promoverá a deflagração das respostas termorregulatórias à temperatura ambiente<sup>27,32</sup>. Estas conclusões foram obtidas a partir de experimentos que demonstraram que lesões talâmicas não aboliram as respostas termorregulatórias autonômicas ou comportamentais<sup>1,33</sup>, ao contrário do que acontece

com lesões ou silenciamento do NPBL, que abole as respostas ao frio, calor e também às preferências térmicas<sup>1,33-35</sup>.

### **Área Pré-óptica: Percepção e integração dos sinais térmicos**

A área pré-óptica (APO) hipotalâmica é constituída de grupos de núcleos que ocupam a região mais rostral do hipotálamo. Além de participar de mecanismos homeostáticos como o balanço hídrico, sede, sono e acasalamento, também exerce um papel fundamental no controle da temperatura corporal, monitorando a temperatura central e integrando sinais térmicos centrais e periféricos.

Estas informações são sustentadas por diversos experimentos que avaliam as respostas à elevação da temperatura com<sup>36-38</sup>; ou sem<sup>39-43</sup> a lesão da APO e também experimentos que demonstram a conexão anatômica da APO com áreas do cérebro que recebem informações térmicas da periferia, e com estruturas que controlam efetores termorregulatórios<sup>44</sup>. Além disso, estudos de imunohistoquímica, avaliando a expressão da proteína c-Fos, constataram aumento da expressão da mesma, frente ao aumento da temperatura<sup>45-49</sup>, em regiões da APO medial, previamente descritas como envolvidas na deflagração de respostas termorregulatórias<sup>49</sup>. Desta forma, atualmente considera-se que a APO, quando comparada a outras estruturas do sistema nervoso, ocupa o primeiro lugar no grau de importância para a regulação da temperatura corporal<sup>44</sup>.

A APO apresenta 3 tipos principais de neurônios<sup>50</sup>: 1) sensíveis ao calor, 2) sensíveis ao frio e 3) os insensíveis à variação de temperatura. Os neurônios sensíveis ao calor representam cerca de 30% do total de neurônios da APO. Possuem atividade marcapasso e recebem aferências dos termorreceptores periféricos e da medula espinal. Estes neurônios também projetam-se para núcleos do sistema nervoso central que controlam a atividade autonômica de órgãos termorreguladores<sup>51,52</sup>. Os sensíveis ao frio constituem menos de 5% do total. Foi observado que a termossensibilidade ao frio destes neurônios, é inibida frente à interrupção da sinapse destes neurônios com aqueles sensíveis ao calor, sugerindo que a sensibilidade ao frio não é intrínseca, mas sim resultante da inibição destes pelos neurônios sensíveis ao calor<sup>50</sup>. Aqueles neurônios

insensíveis à variação de temperatura constituem o tipo mais numeroso, cerca de 60% do total. Estes neurônios parecem receber poucas aferências dos termorreceptores periféricos e da medula espinal<sup>50</sup>.

Estudos realizados desde 1968<sup>53</sup> até os dias atuais sugerem que estes neurônios, realizando sinapses excitatórias e inibitórias com os neurônios termossensíveis, participam do *set point* termorregulador na APO.

Apesar do relevante papel da APO na regulação da temperatura corporal, é importante destacar que estruturas do tronco encefálico e medula espinal também estão envolvidas neste mecanismo. Estudos revelaram que o núcleo parabraquial lateral, por exemplo, possui 2 subpopulações de neurônios, uma localizada na região lateral externa que recebe aferências de neurônios sensíveis ao frio e outra na região dorsal para a qual projetam-se neurônios sensíveis ao calor<sup>1,54</sup>. Estas subpopulações enviam projeções glutamatérgicas para a APO medial<sup>1,54,55</sup> envolvida no desencadeamento das respostas termorregulatórias adequadas.

O papel de estruturas medulares para a manutenção da temperatura é sugerido a partir da observação de pacientes tetraplégicos que apesar de sofrerem transecção cervical da medula espinal ainda são capazes de manter constante a temperatura corpórea, desde que não sejam submetidos à mudanças bruscas de temperatura ambiente<sup>56</sup>.

### Integração de sinais e *set point* termorregulatório

O modelo que considera que as respostas para ganho ou perda de calor são desencadeadas a partir da integração, na APO, de sinais térmicos centrais e periféricos com as informações do *set point*, ainda não apresenta comprovação morfológica, apesar de haverem demonstrações fisiológicas a favor do mesmo<sup>57</sup>. Experimentos utilizando novas técnicas de investigação, sugerem atualização do conceito de *set point*. Por exemplo, estudos demonstraram que respostas fisiológicas ao frio são deflagradas mais prontamente quando os termorreceptores da superfície do corpo são estimulados, enquanto que respostas ao calor são desencadeadas mais rapidamente por termorreceptores centrais, provavelmente refletindo a preponderância de receptores de frio na pele e de calor no sistema nervoso central<sup>58,59</sup>. Além disso, foi evidenciada variação na sensibilidade de

mecanismos efetores conforme os termorreceptores estimulados. Por exemplo, frente ao frio, o tremor e a ativação do tecido adiposo marrom, quando comparados à vasoconstrição periférica, ocorrem mais prontamente frente à estimulação dos termorreceptores da superfície do que daqueles localizados centralmente, cuja estimulação principalmente deflagra a vasoconstrição<sup>34</sup>.

Adicionalmente, há evidências de que os circuitos efetores individuais apresentam diferentes temperaturas limiares para sua ativação<sup>60</sup>. Por exemplo, vasoconstrição simpática parece ocorrer a temperaturas levemente mais altas do que a ativação do tecido adiposo marrom<sup>61</sup>.

Desta forma, o fato das vias efetoras parecerem relativamente independentes, indica que não há um ponto de ajuste individual no hipotálamo<sup>27,32,59</sup>, o que mostra a necessidade da atualização do conceito de *set point* e talvez a criação de um novo termo “ponto de equilíbrio<sup>59</sup>”, lembrando que coletivamente, as vias efetoras contribuem para uma temperatura central constante de 37°C.

## CONCLUSÃO

A APO é a principal estrutura do sistema nervoso envolvida na regulação da temperatura corporal. Apresenta neurônios sensíveis ao calor, neurônios sensíveis ao frio e neurônios insensíveis à variação de temperatura, que participam do *set point* hipotalâmico.

Os sensores de temperatura periféricos são canais iônicos da família TRP. A sensação de frio inócua é causada, principalmente, pela estimulação do sensor TRPM8, que também responde a substâncias químicas como mentol e eucalipto. A detecção de calor inócua envolve a participação de TRPV3, TRPV4 e TRPV1. Este último também é estimulado por substâncias vanilóides como a capsaicina e piperina.

O trajeto das informações dos termorreceptores até estruturas envolvidas com o processamento central das mesmas envolvem fibras glutamatérgicas que após fazerem sinapse com neurônios secundários situados no corno dorsal da medula, seguem em direção ao córtex

somatosensorial, por meio do tálamo e, ao mesmo tempo, enviam colaterais ao núcleo parabraquial lateral (NPBL) e de lá para a APO que promoverá a deflagração das respostas termorregulatórias à temperatura ambiente;

Circuitos efetores individuais apresentam diferentes temperaturas limiares para sua ativação. Além disso, a prontidão das respostas fisiológicas ao frio e ao calor diferem conforme a localização (periférica ou central) dos termorreceptores ativados. Dessa forma, sugere-se que o conceito de *set point* seja atualizado para ponto de equilíbrio.

## REFERÊNCIAS

- Nakamura K, Morrison SF. (2008). A thermosensory pathway that controls body temperature. *Nat. Neurosci.* 11, 62–71.
- Terrien J, Perret M, Aujard F. (2011). Termorregulação comportamental em mamíferos: uma revisão. *Frente. Biosci.* 16, 1428–1444.
- Batchelder P, Kinney RO, Demlow L, Lynch CB (1983). Efeitos da temperatura e interações sociais no comportamento de agrupamento em *Mus musculus*. *Physiol. Behav.* 31, 97–102.
- Baldo MVC. Somestesia. In: Aires MM. *Fisiologia*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2012. p. 266–278.
- Wu LJ, Sweet TB, Clapham DE. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXVI. Current progress in the mammalian TRP ion channel family. *Pharmacol Rev* 62: 381– 404, 2010.
- Caterina MJ. Transient receptor potential ion channels as participants in thermosensation and thermoregulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292: R64 –R76, 2007.
- Schepers RJ, Ringkamp M. Thermoreceptors and thermosensitive afferents. *Neurosci Biobehav Rev* 34: 177–184, 2010.
- Hemingway A, Forgrave P, Birzis L. (1954). Shivering suppression by hypothalamic stimulation. *J. Neurophysiol.* 17, 375–386.
- Bautista DM, Siemens J, Glazer JM, Tsuruda PR, Basbaum AI, Stucky CL, Jordt SE, Julius D. The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature* 448: 204 –208, 2007.
- Tan CL, Knight ZA. Regulation of Body Temperature by the Nervous System. *Neuron*. 2018 Apr 4;98(1):31–48. doi: 10.1016/j.neuron.2018.02.022. PMID: 29621489; PMCID: PMC6034117.
- Latorre R, Brauchi S, Madrid R, Orio P. A cool channel in cold transduction. *Physiology* 26: 273–285, 2011.
- Knowlton WM, Palkar R, Lippoldt EK, McCoy DD, Baluch F, Chen J, McKemy DD. neurons define the cellular basis for cold, cold pain, and cooling-mediated analgesia. *J. Neurosci.* 33, 2837–2848.
- Pogorzala LA, Mishra SK, Hoon MA. (2013). The cellular code for mammalian thermosensation. *J. Neurosci.* 33, 5533–5541.
- Yarmolinsky DA, Peng Y, Pogorzala LA, Rutlin M, Hoon MA, Zuker CS. (2016). Coding and Plasticity in the Mammalian Thermosensory System. *Neuron* 92, 1079–1092.
- Almeida MC, Hew-Butler T, Soriano RN, Rao S, Wang W, Wang J, Tamayo N, Oliveira DL, Nucci TB, Aryal, P., et al. (2012). Pharmacological blockade of the cold receptor TRPM8 attenuates autonomic and behavioral cold defenses and decreases deep body temperature. *J. Neurosci.* 32, 2086–2099.
- Gavva NR, Davis C, Lehto SG, Rao S, Wang W, Zhu, DX. (2012). Transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8) channels are involved in body temperature regulation. *Mol. Pain* 8, 36.
- Peier AM, Reeve AJ, Andersson DA, Moqrich A, Earley TL, Hergarden AC, Story GM., keratinocytes. *Science* 296, 2046–2049.
- Smith GD, Gunthorpe MJ, Kelsell RE, Hayes PD, Reilly P, Facer P, Wright JE, Jerman JC, Walhin JP, Ooi L., et al. (2002). TRPV3 is a temperature-sensitive vanilloid receptor-like protein. *Nature* 418, 186–190.
- Xu H, Ramsey IS, Kotecha SA, Moran MM, Chong JA, Lawson D, Ge P, Lilly J, Silos- Santiago I, Xie Y, et al. (2002). TRPV3 is a calcium-permeable temperature-sensitive cation channel. *Nature* 418, 181–186.
- Guler AD, Lee H, Iida T, Shimizu I, Tominaga M, Caterina M. (2002). Heat-evoked activation of the ion channel, TRPV4. *J. Neurosci.* 22, 6408–6414.
- Huang SM, Li X, Yu Y, Wang J, Caterina M.J. (2011). TRPV3 and TRPV4 ion channels are not major contributors to mouse heat sensation. *Mol. Pain* 7, 37.
- Hori T. (1984). Capsaicin and central control of thermoregulation. *Pharmacol. Ther.* 26, 389–416.
- Caterina MJ, Rosen TA, Tominaga M, Brake AJ, Julius D. A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat. *Nature* 398: 436 – 441, 1999.
- Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389: 816 – 824, 1997.
- Cao E, Cordero-Morales JF, Liu B, Qin F, Julius D. (2013). TRPV1 channels are intrinsically heat sensitive and negatively regulated by phosphoinositide lipids. *Neuron* 77, 667–679.
- Tansey EA, Johnson CD. Recent advances in thermoregulation. *Adv Physiol Educ.* 2015 Sep;39(3):139–48. doi: 10.1152/advan.00126.2014. PMID: 26330029.
- Nakamura K. Central circuitries for body temperature regulation and fever. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 301: R1207–R1228, 2011.
- Kobayashi S, Hori A, Matsumura K, Hosokawa H. (2006). Point: Heat-induced membrane depolarization of hypothalamic neurons: a putative mechanism of central thermosensitivity. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 290, R1479–R1480.
- Wechselberger M, Wright CL, Bishop GL, Boulant JA. Ionic currents and conductance-based models for

- hypothalamic neuronal sensitivity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 291: R518–R529, 2006.
30. Hylden JL, Anton F, Nahin RL. (1989). Spinal lamina I projection neurons in the rat: collateral innervation of parabrachial area and thalamus. *Neuroscience* 28, 27–37.
  31. Craig AD, Bushnell MC, Zhang ET, Blomqvist A. (1994). A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature* 372, 770–773.
  32. Morrison SF, Nakamura K. Central neural pathways for thermoregulation. *Front Biosci* 16: 74–104, 2011.
  33. Yahiro T, Kataoka N, Nakamura Y, Nakamura K. (2017). The lateral parabrachial nucleus, but not the thalamus, mediates thermosensory pathways for behavioural thermoregulation. *Sci. Rep.* 7, 5031.
  34. Kobayashi A, Osaka T. (2003). Involvement of the parabrachial nucleus in thermogenesis induced by environmental cooling in the rat. *Pflugers Arch.* 446, 760–765.
  35. Nakamura, K., and Morrison, S.F. (2010). A thermosensory pathway mediating heat-defense responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 8848–8853.
  36. Ishiwata T, Saito T, Hasegawa H, Yazawa T, Kotani Y, Otokawa H, Yazawa T, Kotani Y, Otokawa M, Aihara Y. (2005). Changes of body temperature and thermoregulatory responses of freely moving rats during GABAergic pharmacological stimulation to the preoptic area and anterior hypothalamus in several ambient temperatures. *Brain Res.* 1048, 32–40.
  37. Lipton JM. (1968). Effects of preoptic lesions on heat-escape responding and colonic temperature in the rat. *Physiol. Behav.* 3, 165–169.
  38. Osaka T. (2004). Cold-induced thermogenesis mediated by GABA in the preoptic area of anesthetized rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 287, R306–R313.
  39. Satinoff E, Valentino D, Teitelbaum P. (1976). Thermoregulatory cold-defense deficits in rats with preoptic/anterior hypothalamic lesions. *Brain Res. Bull.* 1, 553–565.
  40. Van Zoeren JG, Stricker EM. (1976). Thermal homeostasis in rats after intrahypothalamic injections of 6- hydroxydopamine. *Am. J. Physiol.* 230, 932–939.
  41. Andersson B, Grant R, Larsson S. (1956). Central control of heat loss mechanisms in the goat. *Acta Physiol. Scand.* 37, 261–280.
  42. Carlisle H.J. (1966). Behavioural significance of hypothalamic temperaturesensitive cells. *Nature* 209, 1324–13.
  43. Magoun HW, Harrison F, Brobeck JR, Ranson SW. (1938). Activation of Heat Loss Mechanisms by Local Heating of the Brain. *J. Neurophysiol.* 1, 101–114.
  44. Morrison SF and Nakamura K. Central Mechanisms for Thermoregulation; *Annu. Rev. Physiol.* 2019. 81:285–308
  45. Bachtell RK, Tsivkovskaia NO, and Ryabinin, A.E. (2003). Identification of temperature-sensitive neural circuits in mice using c-Fos expression mapping. *Brain Res.* 960, 157–164.
  46. Bratincsá KA, Palkovits M. (2004). Activation of brain areas in rat following warm and cold ambient exposure. *Neuroscience* 127, 385–397.
  47. Harikai N, Tomogane K, Sugawara T, Tashiro S. (2003). Differences in hypothalamic Fos expressions between two heat stress conditions in conscious mice. *Brain Res. Bull.* 61, 617–626
  48. Yoshida K, Konishi M, Nagashima K, Saper CB, Kanosue K. (2005). Fos activation in hypothalamic neurons during cold or warm exposure: projections to periaqueductal gray matter. *Neuroscience* 133, 1039.
  49. Magoun HW, Harrison F, Brobeck JR, Ranson SW. (1938). Activation of Heat Loss Mechanisms by Local Heating of the Brain. *J. Neurophysiol.* 1, 101–114.
  50. Griffin JD, Saper CB, Boulant JA. Synaptic and morphological characteristics of temperature-sensitive and-insensitive rat hypothalamic neurones. *J. Physiol. Lond.*, 537:521–35, 2001.
  51. Nagashima K, Nakai S, Tanaka M, Kanosue K. Neuronal circuitries involved in thermoregulation. *Auton. Neurosci.*, 85:18–25, 2000.
  52. Nakamura K, Morrison SF. (2007). Central efferent pathways mediating skin cooling-evoked sympathetic thermogenesis in brown adipose tissue. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 292, R127–R136.
  53. Hammel HT. (1968). Regulation of internal body temperature. *Annu. Rev. Physiol.* 30, 641–710.
  54. Nakamura K, Morrison SF. (2010). A thermosensory pathway mediating heat-defense responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 8848–8853.
  55. Geerling JC, Kim M, Mahoney CE, Abbott SB, Agostinelli LJ, Garfield AS, Krashes MJ, Lowell BB, Scammell TE. (2016). Genetic identity of thermosensory relay neurons in the lateral parabrachial nucleus. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 310, R41–R54.

56. Branco LGS, Steiner AA, Bícigo KC. Regulação Neuroendócrina da Temperatura Corporal. In: Rodrigues JA, Moreira AC, Elias LLK, Castro M. Neuroendocrinologia Básica e Aplicada. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p. 64-80.
57. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology (13th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2011.
58. Morrisson SF, Nakamura K. A thermosensory pathway mediating heatdefense responses. Proc Natl Acad Sci USA 107: 8848 – 8853, 2010.
59. Romanovsky AA. Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 292: R37–R46, 2007.
60. McAllen RM, Tanaka M, Ootsuka Y, McKinley MJ. Multiple thermoregulatory effectors with independent central controls. Eur J Appl Physiol 109: 17–33, 2010.
61. Ootsuka Y, McAllen RM. Comparison between two rat sympathetic pathways activated by cold defense. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 291: R589 –R595, 2006.

---

**AUTOR DE CORRESPONDÊNCIA**

**Catharina Moda**

catha123159@gmail.com

Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos Dr Paulo Prata –  
FACISB  
Avenida Loja Maçônica Renovadora 68, 100  
CEP 14785-002, Barretos/SP, Brasil  
Telefone (17) 3321-3060

Recebido: 12.09.2023

Aceito: 08.11.2023