

Abanico Veterinario. Janeiro-Dezembro 2021; 11:1-17. <http://dx.doi.org/10.21929/abavet2021.11>
Artigo Revisão. Recebido: 03/11/2020. Aceito: 10/02/2020. Publicado: 27/02/2021. Chave: 2020-97.

Neurobiologia e modulação de hipertermia induzida por estresse agudo e febre em animais

Neurobiology and modulation of stress-induced hyperthermia and fever in animal

Mota-Rojas Daniel^{*1ID}, Miranda-Cortés Agatha^{2ID}, Casas-Alvarado Alejandro^{1ID}, Mora-Medina Patricia^{3ID}, Boscato-Funes Luciano¹, Hernández-Ávalos Ismael^{2ID}**

¹Neurofisiología del dolor, comportamiento y evaluación de bienestar en animales domésticos, Departamento de Producción Agrícola y Animal. Universidad Autónoma Metropolitana (UAM), CDMX, México. ²Farmacología Clínica y Anestesia Veterinaria, Departamento de Ciencias Biológicas. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, FESC. Estado de México, México. ³Departamento de Ciencias Pecuarias. Universidad Nacional Autónoma de México, FESC. México. *Autor responsável: Mota-Rojas Daniel. Calzada del Hueso 1100, Colonia Villa Quietud, Coyoacán, CDMX. CP. 04960. **Autor para correspondência: Hernández-Avalos Ismael. Carretera Cuautitlán-Teoloyucan Km 2.5, San Sebastián Xhala. Cuautitlán Izcalli, Estado de México. CP. 54714. dmota@correo.xoc.uam.mx, kujaku_ou@hotmail.com, ale0164g@hotmail.com, mormed2001@yahoo.com.mx, luciano.boscato@gmail.com, mvziha@hotmail.com

RESUMO

A hipertermia induzida por estresse é uma resposta aguda que ocorre em curto prazo em indivíduos que estão enfrentando um estímulo estressante e essa resposta pode fornecer informações significativas sobre o grau de estresse. No entanto, ainda não está claro se a via neurológica pode ser modificada no mesmo grau em que o estresse é percebido. Além disso, não há clareza suficiente sobre como os fatores que modificam o grau de percepção do estresse atuam na Hipertermia Induzida por Estresse (SIH, por sua sigla em inglês). Da mesma forma, pesquisas indicam que a resposta térmica pode ter uma maior influência cardiovascular ao gerar o consumo de recursos energéticos. Da mesma forma, os fatores físicos que induzem essa resposta têm sido questionados, uma vez que evidências recentes indicam que também fatores sociais como a presença de co-específicos atenuam a resposta térmica, mas quando a coexistência ou algum outro comportamento social como a paternidade é evitada, a resposta aumenta o SIH. Por essa razão, o objetivo deste artigo é analisar a neurobiologia da hipertermia induzida pelo estresse e sua diferença conceitual com a febre infecciosa, bem como integrar os fatores que a modulam, analisando os avanços científicos recentes na resposta térmica induzida pelo estresse.

Palavras-chave: temperatura, estresse, bem-estar, termogênese, resposta térmica.

ABSTRACT

Stress-induced hyperthermia is an acute response that occurs in the short term in individuals who are facing a stressful stimulus, considering that this response can provide significant information on stress degree. However, it is not yet clear whether the neurological pathway can be modified to the degree to which stress is perceived. Furthermore, there is not enough information as to how factors that modify perception stress degree act on stress-induced Hyperthermia. Besides, research indicates that the thermal response possibly has a greater cardiovascular influence by generating energy resource consumption. In the same way, the factors that induce this response have been questioned, since recent evidence indicates that social factors such as the presence of conspecifics attenuate the thermal response, but, when coexistence or some other action like parenting is prevented, the response is to the reverse. For this reason, the objective of this article was to analyze the neurobiology of stress-induced hyperthermia and its conceptual difference with infectious fever, as well as to integrate the factors that modulate it, analyzing recent scientific advances in stress-induced thermal response.

Keywords: temperature, stress, welfare, thermogenesis, thermal response.

INTRODUÇÃO

A hipertermia induzida por estresse (SIH, por sua sigla em inglês) é definida como parte integrante duma resposta fisiológica, caracterizada por um aumento da temperatura corporal gerado a partir de ameaças à homeostase, causadas por estímulos estressantes. Isso aumenta as chances de sobrevivência. Esta resposta térmica ao estresse agudo e os fatores associados que a modificam, têm sido de grande interesse para determinar o bem-estar dos animais, uma vez que se considera que as variações de temperatura são uma medida confiável e sensível para determinar o grau de estresse percebido pelos animais (Lees *et al.*, 2020). Descobertas científicas recentes indicam que o controle da temperatura é essencial para a sobrevivência (Song *et al.*, 2016; Fuller-Jackson *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2019; Casas-Alvarado *et al.*, 2020; Mota-Rojas *et al.*, 2020) Os seres vivos desenvolveram ao longo de milhares de anos de evolução uma grande variedade de mecanismos adaptativos às múltiplas alterações que o meio ambiente ou seu habitat podem sofrer (Morrison e Nakamura, 2011; Villanueva-García *et al.*, 2020).

Vários estudos identificaram elementos-chave dos mecanismos neurofisiológicos responsáveis pelo desenvolvimento de SIH, seus achados determinaram que, apesar da existência duma importante ativação da termogênese devido ao consumo de tecido adiposo marrom (tecido adiposo marrom; BAT), existe também uma importante termogênese de origem cardíaca (Crestani, 2016). O que em ambos os casos contribui para a diminuição da liberação de calor para o ambiente externo, porém, o mecanismo exato que intervém na modificação da resposta térmica não está totalmente esclarecido. No entanto, recentemente foi descrita uma relação entre estímulos estressantes e a deterioração da resposta barorreflexa mediada, por meio de receptores de angiotensina (Costa-Ferreira *et al.*, 2016).

Outra questão que continua a ser estudada é a participação de fatores que induzem o estresse ou que podem modificar sua resposta. Nesse sentido, foi possível identificar que o estímulo ambiental, como o frio, gera um aumento significativo na temperatura dos animais que enfrentam esse estímulo, o que será denominado estressante (Miyamoto *et al.*, 2017a). Por outro lado, não são apenas estímulos estressantes de natureza física que causam a SIH, foi constatado que o estresse psicológico ou emocional aumenta a temperatura corporal por outros mecanismos que não os associados à febre que os animais desenvolvem durante processos infecciosos ou inflamatórios. Além disso, foi determinado que os fatores sociais exercem uma influência maior sobre o SIH do que os ambientais, uma vez que recentemente foi observado que o SIH pode ser atenuado na presença de co-específicos (Oka, 2018). Na verdade, se a coexistência entre grupos de animais for evitada ou a reprodução em fêmeas for impossível, isso pode desencadear uma resposta térmica semelhante a fatores sociais e emocionais (Faraji e Metz, 2020).

Por isso, o objetivo deste artigo é analisar a neurobiologia da hipertermia induzida por estresse e sua diferença conceitual com a febre infecciosa; bem como integrar os fatores que o modulam, analisando os avanços científicos recentes associados à resposta térmica induzida pelo estresse.

Diferença conceitual entre SIH e febre infecciosa

SIH refere-se a um aumento significativo na temperatura corporal basal, e sua natureza é geralmente de curta ou média duração; seguido dum retorno gradual à temperatura basal, uma vez que o estímulo ou a situação estressante percebida se dissipou ([Oka et al., 2001](#)).

Nesse contexto, [Bittencourt et al., \(2015\)](#), com o objetivo de determinar a resposta térmica a estímulos estressantes em aves por meio de registros telemétricos, avaliaram pombos (*Columbia livia*) expostos a estímulos estressantes. Observou-se que a transferência da gaiola, o isolamento visual e a imobilidade tônica, ocasionaram aumento da temperatura corporal por 10-20 minutos e posteriormente foi possível diminuir significativamente. Assim, com esta observação determinou-se que a temperatura é um parâmetro associado ao estresse, mas, de acordo com o que os autores observaram, ela também pode apresentar atributos específicos para caracterizar o estressor com base em seu tipo, direção e espécie. Por outro lado, observou-se que quando o indivíduo é repetidamente exposto a um estímulo estressante e pode expressar um padrão de comportamento semelhante ao da depressão, ocorre hipertermia crônica de baixo grau e persistente ([Oka, 2018](#)).

Isso tem sido relacionado a uma forma de hipertermia condicionada, que se refere ao aumento da temperatura causado por experiências anteriores durante a idade precoce ou juvenil, devido a uma memória aversiva entre um determinado estímulo ou situação ([Oka, 2018](#)). Um exemplo disso é que se um animal recebe um choque elétrico que não é familiar, uma resposta comportamental e autonômica associada ao medo é acionada quando ele é exposto novamente ao mesmo estímulo ([Thompson et al., 2012](#); [Wellman et al., 2016](#)). Em contraste, a hipertermia causada por processos infecciosos é chamada de febre e é uma resposta cardinal tipicamente relacionada à sepse ou à presença de microorganismos no corpo ([Evans et al., 2015](#)). Ao contrário do SIH, a febre envolve um alto custo energético, pois para produzir um aumento de 1 °C na temperatura corporal é necessário um aumento de 10-15% na taxa metabólica ([Young e Saxena, 2014](#)).

Como pode ser visto, fica claro que a partir duma análise conceitual, existe uma diferença entre as possíveis causas do aumento da temperatura no corpo; no entanto, ambas as vias de sinalização compartilham uma via neuronal que modula a resposta térmica.

Modulação hipotalâmica de temperatura em SIH e febre

Embora o estresse englobe uma série de respostas comportamentais e fisiológicas para enfrentar um evento estressante (Yaribeygi *et al.*, 2017), para entender a resposta ao estresse, seja de origem infecciosa ou emocional; é necessário entender a resposta fisiológica que é desencadeada para avaliar como o bem-estar dos animais está comprometido (Lees *et al.*, 2020). Em outras palavras, quando um indivíduo enfrenta um evento estressante, diferentes respostas fisiológicas relacionadas podem ser desencadeadas, incluindo um aumento na temperatura corporal (Vinkers *et al.*, 2009) e as consequências metabólicas podem ser diferentes. Propôs que tanto em humanos quanto em animais, a percepção de estresse parece se correlacionar com alta atividade no Sistema Nervoso Autônomo (SNA) e com altos níveis de estresse (como ansiedade ou medo), gerando um aumento na frequência cardíaca e nível de temperatura corporal (Bi, 2014; Houtepen *et al.*, 2011). Por esse motivo, tem sido considerada como uma resposta fisiológica associada ao grau de estresse vivenciado pelo organismo (Lees *et al.*, 2020).

Nesse sentido, o estresse emocional ou a febre aumenta a temperatura corporal por meio de mecanismos independentes de citocinas e prostaglandina E₂ (PGE₂). Assim, a administração sistêmica de analgésicos não esteroidais (AINEs), como fenilbutazona ou indometacina, não consegue inibir esse tipo de hipertermia induzida por estresse (Zhang *et al.*, 2010). Em contraste, drogas que possuem propriedades ansiolíticas, como benzodiazepínicos e agonistas do receptor de serotonina (5-HT), como buspirona e flesinoxano, têm efeitos na redução da magnitude da hipertermia induzida por estresse (Rygula *et al.*, 2008; Vinkers *et al.*, 2010).

Esses achados mostraram que o SNA, principalmente o sistema nervoso simpático (SNSi), influencia a modulação da temperatura; enquanto os principais órgãos efetores são o BAT e os vasos sanguíneos (Nakamura, 2015). No primeiro caso, é controlado por meios da inervação do SNSi através dos adrenoreceptores β_3 , que são predominantemente expressos, e em alguns estudos foi demonstrado que o sinal glutamatérgico hipotalâmico-medular é aquele que impulsiona a termogênese simpática no BAT (Kataoka *et al.*, 2014). Pelo contrário, nos vasos sanguíneos ocorre uma diminuição da perda de calor por radiação, devido à vasoconstrição cutânea, que é medida por uma resposta simpática dos adrenoreceptores α que geram a diminuição do fluxo sanguíneo dérmico (Nakamura, 2015; Ikoma *et al.*, 2018)

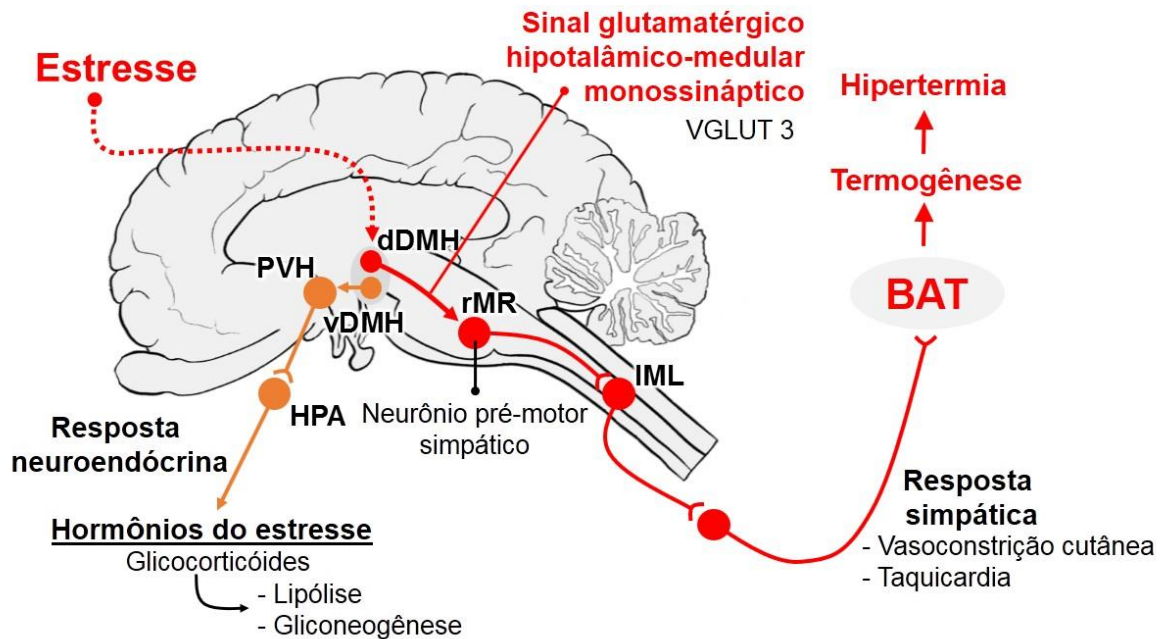
Além disso, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) é ativado, gerando a neurosecreção do hormônio estimulador do córtex adrenal, que por sua vez aumenta a secreção de glicocorticóides no córtex adrenal; ação que estimula dois eventos catabólicos: gliconeogênese e lipólise, que contribui para aumentar a atividade termogênica (Oka, 2018; Wang *et al.*, 2015). Da mesma forma, durante a percepção de estresse, uma taquicardia moderada é induzida sem diminuir o volume sistólico,

proporcionando suporte para aumentar o suprimento de oxigênio necessário para o consumo do BAT e distribuir o calor para o resto do corpo; Este processo foi denominado “termogênese cardíaca” (Morrison, 2011).

Nesse sentido, os neurônios SNSi integram sinais de diferentes regiões do cérebro, de modo que os neurônios especializados em termogênese para BAT e vasoconstrição são encontrados predominantemente na região medular rostral da rafe (rMR), que envolve o núcleo da rafe pallidus rostral e rafe magno (Nakamura, 2004; Nakamura *et al.*, 2005). Da mesma forma, Nakamura (2015) relata que por meio do uso de nanoinjeções de drogas *in vivo* no cérebro de ratos e avaliações por termotelemetria, ele demonstrou que tanto a rMR quanto o hipotálamo dorsomedial (DMH) mediam a termogênese induzida por estresse. As possíveis regiões do cérebro que estão envolvidas no SIH incluem o córtex pré-frontal, amígdala medial, habenula lateral e neurônios contendo orexina (Oka, 2018). Portanto, sendo essas regiões nas quais os neurônios que contêm o transportador vesicular de glutamato (VGLUT 3) são expressos, foram identificadas como neurônios glutamatérgicos (Nakamura, 2004).

Stornetta *et al.*, (2005) observaram que através da detecção histológica e imunorreativa do mRNA de VGLUT 3 na rafe medular, 89% dos neurônios apresentaram a expressão de ambos os marcadores; portanto, os neurônios VGLUT 3 contêm receptores para serotonina e GABA. Essa observação indica que a ativação dos receptores glutamatérgicos participa da modulação da resposta térmica ao estresse agudo (Horiuchi *et al.*, 2004). Em contraste, quando o bloqueio do receptor de glutamato em rMR é exercido com o uso dum inibidor de GABA, como muscimol, não apenas a termogênese, mas também a hipertermia e a taquicardia devido ao estresse são inibidas (Kataoka *et al.*, 2014; Nakamura, 2015) (Figura 1).

Ao contrário, na febre induzida por infecção e inflamação, o aumento da temperatura é considerado uma resposta comum em pacientes enfermos, por meio da interação de pirogênicos exógenos pela presença de microrganismos patogênicos com a interleucina (IL) – 1, IL- 6 e fator de necrose tumoral α (TNF- α IL) (Walter *et al.*, 2016). Esses indutores estimulam a produção de citocinas pró-inflamatórias, que atuam diretamente na área pré-óptica do hipotálamo (POA), a via neuronal do órgão vasculus da lâmina terminal (Schortgen, 2012). Área altamente vascularizada e sem barreira hematoencefálica, o que permite que seja estimulada com muita facilidade (Walter *et al.*, 2016).



dDMH: parte dorsal do hipotálamo dorsomedial; IML: núcleo medial lateral; PVH: núcleo paraventricular hipotalâmico; rMR: rafe medular rostral; vDMH: parte ventral do hipotálamo dorsomedial

Figura 1. Modulação da temperatura e mecanismos relacionados ao desenvolvimento do SIH

Da mesma forma, a prostaglandina PGE₂, que é produzida nas células endoteliais no nível do cérebro, torna-se o principal mediador pirogênico da febre (Engström *et al.*, 2012). No entanto, esse mediador químico também pode ser produzido por células hematopoéticas após a ativação do receptor Toll 4 (TLR4) mediado por lipopolissacarídeos (LPS) de bactérias, que, ao entrarem em contato com a barreira hematoencefálica, iniciam a elevação térmica conhecido como febre (Hasday *et al.*, 2014; Saper *et al.*, 2012). A PGE₂ atua no POA diminuindo a velocidade de disparo dos neurônios sensíveis ao calor, causando um aumento na temperatura corporal, favorecendo estados febris (Clarke e Pörtner, 2010) (Figura 2). Essa evidência faz com que a febre infecciosa esteja associada a marcadores inflamatórios elevados, que pode ser atenuado com AINEs não opioides, como o paracetamol, bloqueando a ciclooxigenase 3 no nível do cérebro, diminuindo assim a síntese de PGE₂ (Olivier *et al.*, 2003; Jahr e Lee, 2010).

Portanto, existe uma grande semelhança entre a febre infecciosa e a SIH, pois em ambos os casos a via de mediação é dada pelo POA, devido à abundância de neurônios glutamatergicos excitatórios. Porém, a diferença entre os dois fenômenos está na origem que irá desencadear a resposta hipertérmica, que pode ser serotoninérgica e

glutamatérgica, como no SIH; enquanto para febre de origem infecciosa, os aumentos de temperatura corresponderão à presença de pirogênicos exógenos (Figura 2).

Fatores moduladores da resposta térmica induzida por estresse

Existem vários fatores que devem ser levados em consideração para que a cascata térmica induzida por estresse seja gerada, incluindo:

a) Natureza e intensidade do estressor

Em um estudo de Watanabe (2015), eles avaliaram 40 camundongos por termografia infravermelha, que se encontravam em três condições sociais diferentes: camundongos sozinhos, imobilizados e contidos sozinhos com companheiros de gaiola que se moviam livremente; descobriram que os animais que permaneceram sozinhos tiveram uma resposta térmica SIH mais baixa, em comparação com camundongos únicos imobilizados e contidos com companheiros de gaiola de movimento livre (Watanabe, 2015).

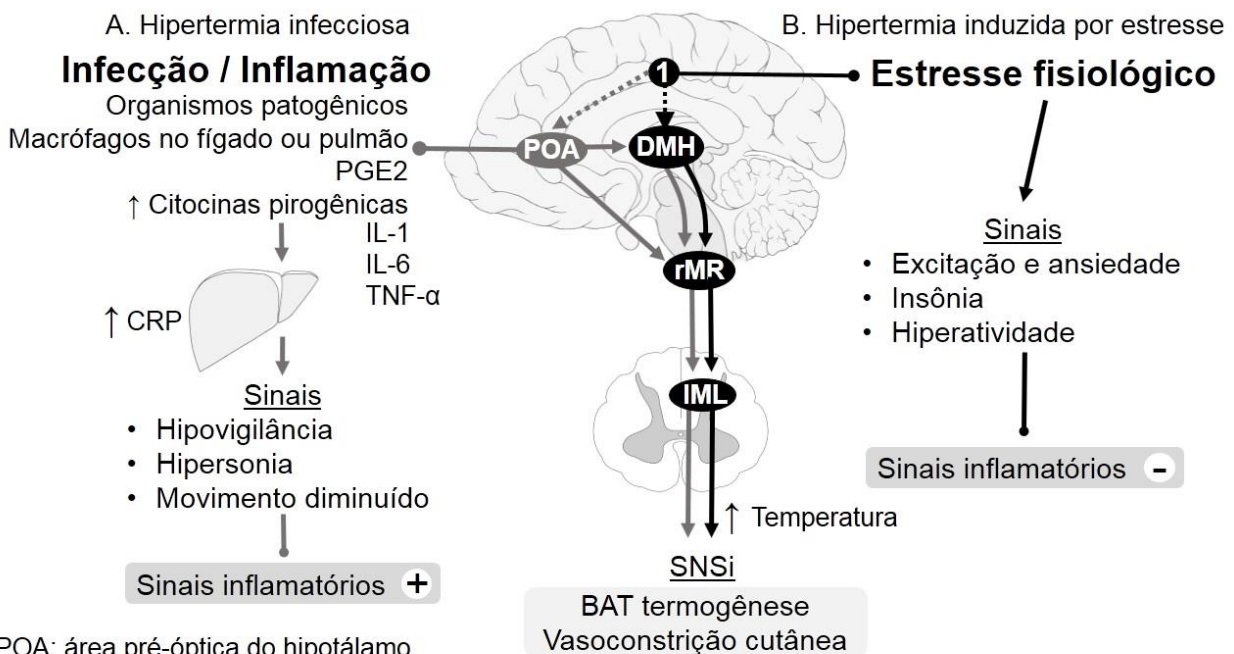


Figura 2. Comparação da modulação da temperatura durante a febre infecciosa e o desenvolvimento de SIH

Por outro lado, Hayashida *et al.*, (2010), que tentaram confirmar que o SIH é tipicamente monofásico; ou seja, após o estresse, a temperatura corporal retorna ao valor basal. Avaliaram ratos machos da linhagem Wistar, expostos a experiências emocionais como derrota social e períodos de escuridão; este último grupo foi considerado controle. Os autores relataram que no momento de estarem em situação de derrota social, os ratos apresentaram um aumento significativo de 0,2 °C na temperatura, em comparação com os ratos que foram expostos ao escuro, concluindo que dependendo do tipo de estressor e de sua natureza, ele seja social, leve ou espacial, pode-se desencadear uma resposta térmica sustentada e mesmo, após a habituação ao estímulo, a hipertermia é revertida até atingir a temperatura basal.

b) Espécie e sexo

Semelhante ao que ocorre diante da natureza do estressor, as diferenças morfofisiológicas e comportamentais também afetam a modulação da resposta térmica (Oka, 2018).

Dymon e Fewell (1998), avaliaram a resposta térmica de cobaias machos e fêmeas, frente à exposição dum campo aberto simulado, observou-se que nem os machos nem as fêmeas desenvolveram SIH; entretanto, no caso do sexo feminino, houve um valor menor de temperatura corporal. Essa constatação contrasta com a relatada no estudo de Dallmann *et al.*, (2006), que constatou que o confronto social gera SIH, devido ao aumento da corticosterona, aproximadamente entre 10 a 30 minutos após a exposição ao estressor. Deve-se notar que outros autores determinaram que o SIH pode ser prolongado 60-120 minutos após o estímulo nocivo, que foi apresentado através da realização de uma análise de imunomarcação para o receptor Fos nos núcleos pré-óptico e periolivar (Veening *et al.*, 2004). Esta última evidência concorda com o que foi recentemente observado por Lees *et al.*, (2020), que investigou a relação entre traços de temperamento, manejo e SIH. Para isso, registraram a temperatura retal de 60 novilhos puros da raça Angus, os quais foram submetidos a uma manipulação padronizada como imobilização na caixa por 30 segundos, tendo também retenção por grupo e imobilização na manga por 60 segundos.

Neste estudo os temperamentos avaliados foram: pontuação do agitômetro, pontuação de esmagamento e velocidade de vôo. Seus resultados relatam que houve uma correlação moderada entre a temperatura retal com a velocidade de vôo e pontuação de esmagamento ($r=0,37$, $r=0,31$). Vale ressaltar que, conforme observado pelos autores, independentemente dos traços de sexo e temperamento; a temperatura retal apresentou relação mais significativa com o tempo. Concluiu-se que o grau de expressão ou o aumento da temperatura está relacionado à espécie animal que o apresenta, provavelmente devido a uma diferença na expressão de receptores no POA.

No entanto, apesar de tanto na cobaia quanto no gado bovino, as evidências mostram que não há influência significativa do sexo na expressão de SIH. Alguns estudos indicaram que o SIH é expresso em maior proporção no sexo feminino; Nesse sentido, Rosinger *et al.*, (2017) citam que ratas apresentam temperatura 1,3 °C maior que os machos, o que pode ser devido a uma resposta diferencial do eixo HPA, diante de estressores; possivelmente porque o estrogênio pode melhorar a função desse eixo e, portanto, do hormônio liberador de corticotropina, que tem sido associado ao efeito térmico (Oka, 2018). Além disso, foi recentemente observado em camundongos fêmeas que o SIH ocorreu quando a fêmea foi privada de reprodução; no entanto, esse efeito não mostrou correlação com os níveis de cortisol circulante (Faraji e Metz, 2020).

Em resumo, observou-se diferença significativa entre a resposta ao SIH, em relação à espécie e ao sexo. Isso pode ser explicado por uma diferença na expressão dos receptores responsáveis pela sinalização da resposta térmica, embora alguns estudos não forneçam dados suficientes para estabelecer uma resposta clara. Portanto, é necessário continuar desenvolvendo estudos para responder a essas questões.

c) Fatores ambientais (temperatura ambiente)

Foi apontado que a magnitude em que o SIH é expresso pode diferir com os valores da temperatura ambiente. Nesse sentido, Herborn *et al.*, (2015), demonstraram que ratos expostos a baixa temperatura (8 °C) apresentaram maior SIH, do que aqueles mantidos em temperatura ambiente (23 °C), ou maior (30 °C). Concluiu-se que a exposição ao frio pode ocasionar um maior SIH. Por outro lado, observou-se que em ratos incubados a uma temperatura entre 11 e 25 °C, a resposta SIH não apresentou diferença significativa (Oka, 2018).

A fim de verificar se a exposição ao frio altera o grau de expressão de SIH, Miyamoto *et al.*, (2017a), avaliaram ratos alojados a 5 °C (aclimatados ao frio) e a 25 °C (controles) por 4 semanas. A magnitude do SIH foi observada para ser maior em ratos aclimatados ao frio do que em ratos controle. A explicação sugerida pelos pesquisadores é que a exposição ao frio leva à pigmentação do tecido adiposo branco e consequente aumento da termogênese no TAM, devido à ativação acelerada dos adrenoceptores β 3 simpáticos. Esses mesmos autores relatam que a resposta e magnitude do SIH é afetada em camundongos previamente estressados com a exposição ao frio, devido ao efeito da estimulação com LPS; no entanto, o estresse induzido pelo frio não alterou os níveis de corticosterona sérica basal, sugerindo que a exposição ao frio aumenta a susceptibilidade a LPS, levando a um SIH mais alto (Miyamoto *et al.*, 2017b). Portanto, a temperatura ambiente abaixo da zona de limite de conforto afeta principalmente o resposta térmica ao estresse e a suscetibilidade a pirogênicos, comparada à exposição a altas temperaturas.

d) Fatores sociais

Outro aspecto importante que influencia o desenvolvimento do SIH são os fatores sociais, como a presença de outros indivíduos ou os confrontos entre eles. Em relação ao primeiro caso, observou-se que o SIH pode ser maior quando os animais estão sozinhos ou em restrição, mas com a presença de congêneres que se movem livremente (Watanabe, 2015). Esse aumento de temperatura pode ser atenuado quando os indivíduos são pareados após a percepção de um evento estressante (Kiyokawa *et al.*, 2004; Kiyokawa *et al.*, 2007; Kiyokawa *et al.*, 2014). Mesmo esta resposta persiste se houver uma barreira física, o que tem sido explicado por uma influência das substâncias odoríferas liberadas por co-específicos que são detectadas pelo sistema olfatório, com isso é possível realizar uma medida de amortecimento social, sem a necessidade de contato físico (Kiyokawa *et al.*, 2009; Takahashi, 2014).

Vale ressaltar que outro aspecto social importante é a presença de filhotes ou a oportunidade de criação. Nesse sentido, tem sido apontado que quando a oportunidade de procriar é limitada às fêmeas, o SIH é acentuado em relação aos ratos que conseguiram realizar esse comportamento (Faraji e Metz, 2020). Porém, nesse aspecto, também é necessário considerar os vínculos afetivos e emocionais que favorecem a liberação de substâncias, como a ocitocina, que neutralizam os efeitos estressantes.

Participação da termogênese cardíaca no desenvolvimento e modulação do SIH

O estresse agudo pode afetar as funções cardiovasculares, por exemplo, aumentando a pressão arterial. Portanto, tem sido considerado um fator de impacto fisiológico no desenvolvimento e modulação do SIH (Crestani, 2016).

Em relação a isso e com o objetivo de determinar a participação da angiotensina II no receptor de Ang-II tipo 1 (AT1), tanto em disfunções emocionais homotípicas quanto heterotípicas, Costa-Ferreira *et al.*, (2016) comparou o efeito de um antagonista do receptor AT1 (Losartan 30 mg/kg/dia, por via oral), nas alterações cardiovasculares e autonômicas em ratos. Eles observaram que, diante do estressor, o tônus simpático do coração aumentou, diminuindo a atividade parassimpática cardíaca; Além disso, quando um bloqueador seletivo do receptor AT1, como o losartan, foi administrado, a deterioração do barorreflexo foi inibida, assim como a atividade autonômica. Da mesma forma, foi possível identificar aumento dos níveis de corticosterona circulante e redução do peso corporal. Concluiu-se que existe uma importante participação dos receptores AT 1 nas alterações autonômicas causadas pelo estresse agudo. Essa nova evidência é adicional à modificação do padrão cardiovascular, devido à estimulação dos adrenoceptores α que geram uma taquicardia em situações aversivas (dos Reis *et al.*, 2014; Crestani, 2016).

Por outro lado, tem-se investigado se o amortecimento social pode inibir o SIH, uma vez que foi observado que em ratos Wistar machos na presença dum companheiro ou co-específico, a percepção de estressores pode ser inibida com a conseqüente redução do SIH resposta ((Kiyokawa *et al.*, 2004; Lkhagvasuren e Oka, 2017). No entanto, foi descoberto recentemente que, sem a necessidade de contato social, a resposta ao SIH é inibida devido à absorção de odores (Kiyokawa, 2015); no entanto, ainda não está claro se o efeito do odor familiar poderia ter o mesmo resposta ao SIH.

Nesse contexto, Kiyokawa *et al.*, (2014) estudaram o efeito da familiaridade com um co-específico sobre a intensidade do amortecimento social. Para isso, eles avaliaram a resposta de ratos Wistar machos alojados com uma família co-específica por 3 semanas. Esses mesmos animais foram subsequentemente expostos a um estímulo condicionado em uma caixa de controle limpa ou perfumada com co-específicos desconhecidos ou familiares. Eles observaram que os sujeitos apresentavam congelamento e expressão de Fos no núcleo paraventricular; mas essa resposta foi cancelada quando eles foram expostos ao cheiro de um co-específico, mostrando um efeito maior com o cheiro familiar. Assim, concluindo que o cheiro de uma família conspecífica é mais eficaz em amortecer socialmente as respostas condicionadas ao medo.

Por tudo isso, a evidência indica que provavelmente as alterações vasculares produzidas pelo estresse agudo que afetam a resposta térmica não podem ser explicadas apenas com a resposta do eixo HPA e a secreção de catecolaminas. Portanto, as alterações cardiovasculares causadas pelo estresse podem ter mais de uma via fisiológica que pode alterar a temperatura e piorar as patologias cardiovasculares; no entanto, essas alterações são inibidas pela presença de coespecíficos, que no futuro deverá ser um estudo de campo para determinar se a inibição segue a mesma via de feedback no nível neurológico.

CONCLUSÕES

O SIH é uma resposta fisiológica a situações percebidas como ameaçadoras ou angustiantes, que podem ser agudas, crônicas e até antecipatórias ou condicionadas, relacionadas a memórias aversivas; assim, devido à percepção do estresse, os recursos energéticos são otimizados para o preparo do indivíduo, para a luta ou a fuga, pelo que a termogênese é gerada ao usar o BAT e as mudanças cardiogênicas. Por esse motivo, esses fatores causam uma diferença fisiológica entre hipertermia emocional e febre de origem infecciosa, uma vez que na hipertermia emocional não há participação de citocinas liberadas pelo sistema imunológico.

No que diz respeito aos fatores que influenciam o surgimento do SIH, percebe-se que fatores físicos e principalmente ambientais desempenham um papel importante; mas recentemente tem havido um maior interesse em investigar os componentes sociais, uma vez que a presença de co-específicos pode ter uma influência direta e importante na resposta ao SIH.

Por fim, deve-se observar que as alterações vasculares produzidas pelo estresse agudo podem afetar a resposta térmica no SIH, portanto, pesquisas futuras são necessárias para explicar o nível de participação do eixo HPA e das catecolaminas. Essa situação poderia complementar a ideia de que as alterações cardiovasculares causadas pelo estresse podem ter mais de uma via fisiológica que modula a resposta ao SIH.

LITERATURA CITADA

BI S. 2014. Stress Prompts Brown Fat into Combustion. *Cell Metab.* 20:205–207.

<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.07.017>

BITTENCOURT M de A, Melleu FF, Marino-Neto J. 2015. Stress-induced core temperature changes in pigeons (*Columba livia*). *Physiol. Behav.* 139:449–458.

<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.11.067>

CASAS-ALVARADO A, Mota-Rojas D, Hernández-Avalos I, Mora-Medina P, Olmos-Hernández A, Verduzco-Mendoza A, Reyes-Sotelo B, Martínez-Burnes J. 2020. Advances in infrared thermography: surgical aspects, vascular changes and pain monitoring in veterinary medicine. *J. Therm. Biol.* 92:102664.

<https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2020.102664>

CLARKE A, Pörtner H-O. 2010. Temperature, metabolic power and the evolution of endothermy. *Biol. Rev.* 85(4):703-727. <https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.2010.00122.x>

COSTA-FERREIRA W, Vieira JO, Almeida J, Gomes-de-Souza L, Crestani CC. 2016. Involvement of Type 1 Angiotensin II Receptor (AT1) in Cardiovascular Changes Induced by Chronic Emotional Stress: Comparison between Homotypic and Heterotypic Stressors. *Front. Pharmacol.* 7. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00262>

CRESTANI CC. 2016. Emotional Stress and Cardiovascular Complications in Animal Models: A Review of the Influence of Stress Type. *Front. Physiol.* 7.

<https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00251>

DALLMANN R, Steinlechner S, Von Hörsten S, Karl T. 2006. Stress-induced hyperthermia in the rat: Comparison of classical and novel recording methods. *Lab. Anim.* 40: 186–193.

<https://doi.org/10.1258/002367706776319015>

DOS REIS DG, Fortaleza EAT, Tavares RF, Corrêa FMA. 2014. Role of the autonomic nervous system and baroreflex in stress-evoked cardiovascular responses in rats. *Stress*. 17: 362–372. <https://doi.org/10.3109/10253890.2014.930429>

DYMOND KE, Fewell JE. 1998. Gender Influences the Core Temperature Response to a Simulated Open Field in Adult Guinea Pigs. *Physiol. Behav.* 65: 889–892. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(98\)00198-X](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(98)00198-X)

ENGSTRÖM L, Ruud J, Eskilsson A, Larsson A, Mackerlova L, Kugelberg U, Qian H, Vasilache AM, Larsson P, Engblom D, Sigvardsson M, Jönsson J-I, Blomqvist A. 2012. Lipopolysaccharide-Induced Fever Depends on Prostaglandin E2 Production Specifically in Brain Endothelial Cells. *Endocrinology* 153: 4849–4861. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1375>

EVANS SS, Repasky EA, Fisher DT. 2015. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat. Rev. Immunol.* 15: 335–349. <https://doi.org/10.1038/nri3843>

FARAJI J, Metz GAS. 2020. Infrared Thermography Reveals Sex-Specific Responses to Stress in Mice. *Front. Behav. Neurosci.* 14. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.00079>

FULLER-JACKSON JP, Clarke IJ, Henry BA. 2017. Chapter 12: Animal Models for Manipulation of Thermogenesis. *Animals Models for the Study of Human Disease*. Elsevier, Australia, pp. 281-312. <http://doi.org/10.1016/b978-0-12-809468-6.00012-7>

HASDAY JD, Thompson C, Singh IS. 2014. Fever, Immunity, and Molecular Adaptations, in: *Comprehensive Physiology*. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, pp. 109–148. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130019>

HAYASHIDA S, Oka T, Mera T, Tsuji S. 2010. Repeated social defeat stress induces chronic hyperthermia in rats. *Physiol. Behav.* 101: 124–131. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.04.027>

HERBORN KA, Graves JL, Jerem P, Evans NP, Nager R, McCafferty DJ, McKeegan DEF. 2015. Skin temperature reveals the intensity of acute stress. *Physiol. Behav.* 152: 225–230. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.09.032>

HORIUCHI J, McAllen RM, Allen AM, Killinger S, Fontes MAP, Dampney RAL. 2004. Descending vasomotor pathways from the dorsomedial hypothalamic nucleus: role of medullary raphe and RVLM. *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* 287: R824–R832. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00221.2004>

HOUTEPEN LC, Peterse DP, Westphal KGC, Olivier B, Vinkers CH. 2011. The autonomic stress-induced hyperthermia response is not enhanced by several anxiogenic drugs. *Physiol. Behav.* 102: 105–109. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.09.002>

IKOMA Y, Kusumoto-Yoshida I, Yamanaka A, Ootsuka Y, Kuwaki T. 2018. Inactivation of Serotonergic Neurons in the Rostral Medullary Raphé Attenuates Stress-Induced Tachypnea and Tachycardia in Mice. *Front. Physiol.* 9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00832>

JAHN JS, Lee VK. 2010. Intravenous acetaminophen. *Anesthesiol Clin.* 28: 619–645. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2010.08.006>

KATAOKA N, Hioki H, Kaneko T, Nakamura K. 2014. Psychological Stress Activates a Dorsomedial Hypothalamus-Medullary Raphe Circuit Driving Brown Adipose Tissue Thermogenesis and Hyperthermia. *Cell Metab.* 20: 346–358. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.05.018>

KIYOKAWA Y. 2015. Social Odors: Alarm Pheromones and Social Buffering. pp. 47–65. https://doi.org/10.1007/7854_2015_406

KIYOKAWA Y, Honda A, Takeuchi Y, Mori Y. 2014. A familiar conspecific is more effective than an unfamiliar conspecific for social buffering of conditioned fear responses in male rats. *Behav. Brain Res.* 267: 189–193. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.03.043>

KIYOKAWA Y, Kikusui T, Takeuchi Y, Mori Y. 2004. Partner's Stress Status Influences Social Buffering Effects in Rats. *Behav. Neurosci.* 118: 798–804. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.118.4.798>

KIYOKAWA Y, Takeuchi Y, Mori Y. 2007. Two types of social buffering differentially mitigate conditioned fear responses. *Eur. J. Neurosci.* 26: 3606–3613. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05969.x>

KIYOKAWA Y, Takeuchi Y, Nishihara M, Mori Y. 2009. Main olfactory system mediates social buffering of conditioned fear responses in male rats. *Eur. J. Neurosci.* 29: 777–785. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06618.x>

LEES AM, Salvin HE, Colditz IG, Lee C. 2020. The Influence of Temperament on Body Temperature Response to Handling in Angus Cattle. *Animals.* 10: 172. <https://doi.org/10.3390/ani10010172>

LKHAGVASUREN B, Oka T. 2017. The histaminergic system is involved in psychological stress-induced hyperthermia in rats. *Physiol. Rep.* 5: e13204. <https://doi.org/10.14814/phy2.13204>

MIYAMOTO T, Funakami Y, Kawashita E, Nomura A, Sugimoto N, Saeki H, Tsubota M, Ichida S, Kawabata A. 2017a. Repeated Cold Stress Enhances the Acute Restraint Stress-Induced Hyperthermia in Mice. *Biol. Pharm. Bull.* 40: 11–16. <https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00343>

MIYAMOTO T, Funakami Y, Kawashita E, Tomita S, Nomura A, Sugimoto N, Saeki H, Miyazakia T, Tsubota M, Ichida S, Kawabata A. 2017b. Enhanced Hyperthermic Responses to Lipopolysaccharide in Mice Exposed to Repeated Cold Stress. *Pharmacology*. 99: 172–178. <https://doi.org/10.1159/000454815>

MORRISON SF. 2011. Central neural pathways for thermoregulation. *Front. Biosci.* 16: 74. <https://doi.org/10.2741/3677>

MORRISON SF, Nakamura K. 2011. Central neural pathways for thermoregulation. *Front. Biosci.* 16: 74-104. <https://doi.org/10.2741/3677>

MOTA-ROJAS D, Olmos-Hernández A, Verduzco-Mendoza A, Lecona-Butrón H, Martínez-Burnes J, Mora-Medina P, Gómez-Prado J, Orihuela A. 2020. Infrared thermal imaging associated with pain in laboratory animals. *Exp. Anim.* 70: 20-0052. <https://doi:10.1538/expanim.20-0052>

NAKAMURA K, 2015. Neural circuit for psychological stress-induced hyperthermia. *Temperature*. 2: 352–361. <https://doi.org/10.1080/23328940.2015.1070944>

NAKAMURA K. 2004. Identification of Sympathetic Premotor Neurons in Medullary Raphe Regions Mediating Fever and Other Thermoregulatory Functions. *J. Neurosci.* 24: 5370–5380. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1219-04.2004>

NAKAMURA K, Matsumura K, Kobayashi S, Kaneko T. 2005. Sympathetic premotor neurons mediating thermoregulatory functions. *Neurosci. Res.* 51: 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2004.09.007>

OKA T. 2018. Stress-induced hyperthermia and hypothermia. pp. 599–621. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64074-1.00035-5>

OKA T, Oka K, Hori T. 2001. Mechanisms and Mediators of Psychological Stress-Induced Rise in Core Temperature. *Psychosom. Med.* 63: 476–486. <https://doi.org/10.1097/00006842-200105000-00018>

OLIVIER B, Zethof T, Pattij T, Van Boogaert M, Van Oorschot R, Leahy C, Oosting R, Bouwknecht A, Veening J, Van der Gugten J, Groenink L. 2003. Stress-induced hyperthermia and anxiety: pharmacological validation. *Eur. J. Pharmacol.* 463: 117–132. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(03\)01326-8](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(03)01326-8)

OOTSUKA Y, Blessing WW, Nalivaiko E. 2008. Selective blockade of 5-HT_{2A} receptors attenuates the increased temperature response in brown adipose tissue to restraint stress in rats. *Stress*. 11: 125–133. <https://doi.org/10.1080/10253890701638303>

ROSINGER ZJ, Jacobskind JS, Park SG, Justice NJ, Zuloaga DG. 2017. Distribution of corticotropin-releasing factor receptor 1 in the developing mouse forebrain: A novel sex difference revealed in the rostral periventricular hypothalamus. *Neuroscience*. 361: 167–178. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.08.016>

RYGULA R, Abumaria N, Havemann-Reinecke U, Rütther E, Hiemke C, Zernig G, Fuchs E, Flügge G. 2008. Pharmacological validation of a chronic social stress model of depression in rats: effects of reboxetine, haloperidol and diazepam. *Behav. Pharmacol.* 19: 183–196. <https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e3282fe8871>

SANCHEZ-ALAVEZ M, Tabarean IV, Behrens MM, Bartfai T. 2006. Ceramide mediates the rapid phase of febrile response to IL-1beta. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 103: 2904–2908. <https://doi.org/10.1073/pnas.0510960103>

SAPER CB, Romanovsky AA, Scammell TE. 2012. Neural circuitry engaged by prostaglandins during the sickness syndrome. *Nat. Neurosci.* 15: 1088–1095. <https://doi.org/10.1038/nn.3159>

SCHORTGEN F. 2012. Fever in sepsis. *Minerva Anesthesiol.* 78: 1254–64. <https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-anestesiologica/article.php?cod=R02Y2012N11A1254>

SONG K, Wang H, Kamm GB, Pohle J, Reis FC, Heppenstall P, Wende H, Siemens J. 2016. The TRPM2 channel is a hypothalamic heat sensor that limits fever and can drive hypothermia. *Science.* 353(6306): 1393-1398. <https://doi.org/10.1126/science.aaf7537>

STORNETTA RL, Rosin DL, Simmons JR, McQuiston TJ, Vujovic N, Weston MC, Guyenet PG. 2005. Coexpression of vesicular glutamate transporter-3 and γ -aminobutyric acidergic markers in rat rostral medullary raphe and intermediolateral cell column. *J. Comp. Neurol.* 492: 477–494. <https://doi.org/10.1002/cne.20742>

TAKAHASHI LK. 2014. Olfactory systems and neural circuits that modulate predator odor fear. *Front. Behav. Neurosci.* 8. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00072>

THOMPSON RS, Strong PV, Fleshner M. 2012. Physiological Consequences of Repeated Exposures to Conditioned Fear. *Behav. Sci.* (Basel). 2: 57–78. <https://doi.org/10.3390/bs2020057>

VEENING JG, Bouwknecht JA, Joosten HJJ, Dederen PJ, Zethof TJJ, Groenink L, Van der Gugten J, Olivier B. 2004. Stress-induced hyperthermia in the mouse: c-fos expression, corticosterone and temperature changes. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* 28: 699–707. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.05.007>

VILLANUEVA-GARCÍA D, Mota-Rojas D, Martínez-Burnes J, Olmos-Hernández A, Boscato L, Gomez J, González LM. Hypothermia in newly born piglets: mechanisms of thermoregulation and pathophysiology of death. *J. Anim. Behav. Biometeorol.* 2020(8):2101. <https://doi.org/10.31893/jabb.21001>

VINKERS CH, Groenink L, Van Bogaert MJV, Westphal KGC, Kalkman CJ, Van Oorschot R, Oosting RS, Olivier B, Korte SM. 2009. Stress-induced hyperthermia and infection-induced fever: Two of a kind?. *Physiol. Behav.* 98: 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.04.004>

VINKERS CH, Olivier B, Bouwknecht JA, Groenink L, Olivier JDA. 2010. Stress-induced hyperthermia, the serotonin system and anxiety. *Open Pharmacol. J.* 4: 15–29. <https://benthamopen.com/contents/pdf/TOPHARMJ/TOPHARMJ-4-15.pdf>

WALTER EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M, Forni L. 2016. The pathophysiological basis and consequences of fever. *Crit. Care.* 20: 200. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1375-5>

WANG TA, Teo CF, Åkerblom M, Chen C, Tynan-La Fontaine M, Greiner VJ, Diaz A, McManus MT, Jan YN, Jan LY. 2019. Thermoregulation via Temperature-Dependent PGD2 Production in Mouse Preoptic Area. *Neuron.* 103: 309-322. E7. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.04.035>

WANG L, Liu F, Luo Y, Zhu L, Li G. 2015. Effect of acute heat stress on adrenocorticotrophic hormone, cortisol, interleukin-2, interleukin-12 and apoptosis gene expression in rats. *Biomed. Reports.* 3: 425–429. <https://doi.org/10.3892/br.2015.445>

WATANABE S. 2015. Social factors modulate restraint stress induced hyperthermia in mice. *Brain Res.* 1624: 134–139. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.07.019>

WELLMAN LL, Fitzpatrick ME, Hallum OY, Sutton AM, Williams BL, Sanford LD. 2016. Individual Differences in Animal Stress Models: Considering Resilience, Vulnerability, and the Amygdala in Mediating the Effects of Stress and Conditioned Fear on Sleep. *Sleep.* 39: 1293–1303. <https://doi.org/10.5665/sleep.5856>

YARIBEYGI H, Panahi Y, Sahraei H, Johnston TP, Sahebkar A. 2017. The impact of stress on body function: A review. *Excli J.* 16: 1057–1072. <https://doi.org/10.17179/excli2017-480>

YOUNG PJ, Saxena M. 2014. Fever management in intensive care patients with infections. *Crit. Care.* 18: 206. <https://doi.org/10.1186/cc13773>

ZHANG W, Sunanaga J, Takahashi Y, Mori T, Sakurai T, Kanmura Y, Kuwaki T. 2010. Orexin neurons are indispensable for stress-induced thermogenesis in mice. *J. Physiol.* 588: 4117–4129. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.195099>