



C A P Í T U L O 6

O CONTROLE NEURAL DA RESPIRAÇÃO

Neire Moura de Gouveia

Estevão Couto Vinhal

Ao longo dos cinco primeiros capítulos deste livro, divagamos acerca dos mecanismos ventilatórios, dos mecanismos pulmonares, do papel da circulação sanguínea e de como os gases devem reagir para que a troca gasosa aconteça. Assim, nada mais lógico que finalizemos essa obra tratando do aparato que regula todo esse conglomerado de orgânico que chamamos de sistema respiratório: o controle neural (isto é, mediado pelo sistema nervoso) da respiração.

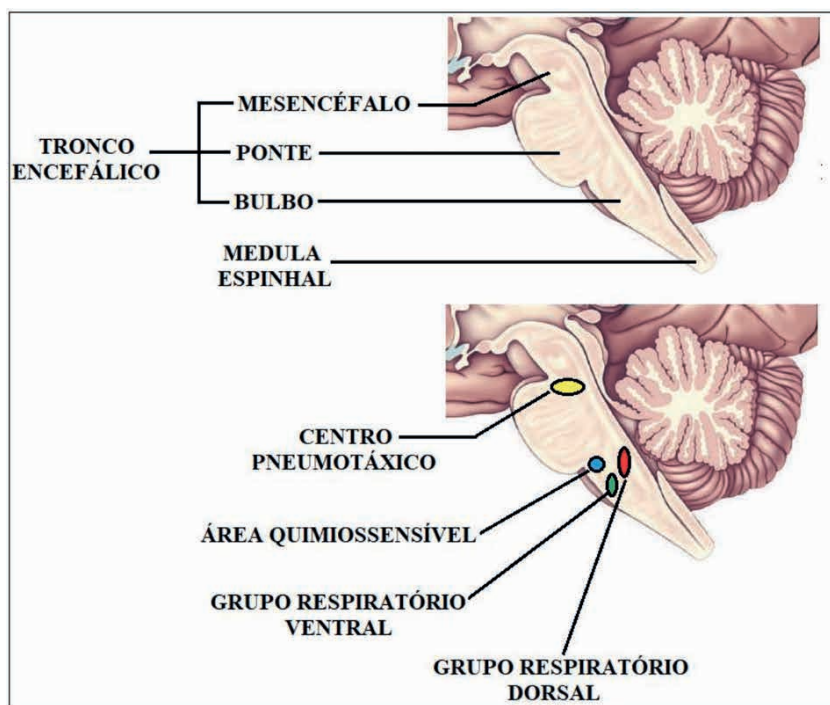
Tópicos a serem abordados:

- O centro respiratório;
- Influências diretas ao centro respiratório: H^+ e CO_2 ;
- Influências indiretas ao centro respiratório: O_2 e quimiorreceptores periféricos;
- Controle voluntário da respiração: o córtex cerebral;
- Caso clínico: síndrome de Ondine.

O CENTRO RESPIRATÓRIO

O centro respiratório é um conjunto de neurônios localizados no tronco encefálico, mais precisamente no bulbo e parte da ponte, que controlam o ritmo respiratório (inspiração e expiração). O centro respiratório pode ser subdividido em quatro grupos de neurônios reconhecidamente atuantes sobre o aparato ventilatório: grupo respiratório dorsal (na porção posterior do bulbo), grupo respiratório ventral (em posição anterior no bulbo), centro pneumotáxico (na porção superior da ponte) e a área quimiossensível (em posição anterior no bulbo, próximo do grupo ventral). Veja a figura 28.

Figura 28 – Correlação anatômica dos componentes do centro respiratório



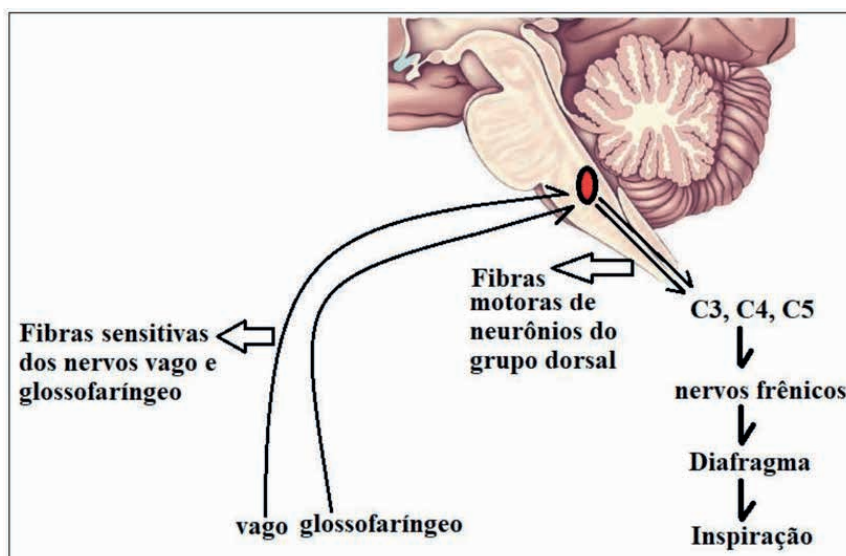
Fonte: adaptado de BEAR, 2017

I. Grupo respiratório dorsal: grupo de neurônios que recebe sinais aferentes (sensitivos) dos nervos vago e glossofaríngeo, e estes, por sua vez, captam sinais que sinalizam que uma nova inspiração deve ocorrer, a partir de quimiorreceptores periféricos e receptores no tecido pulmonar. A função do grupo respiratório dorsal é controlar a inspiração e o ritmo respiratório básico.

Os neurônios do grupo dorsal mantêm o ritmo básico da respiração, ou seja, a respiração autônoma/involuntária (automática), que permite que o indivíduo ventile mesmo quando não está com sua atenção voltada para a respiração. Isso se dá a partir de sinais eferentes contínuos emitidos a partir de fibras nervosas motoras que se comunicam com as raízes na medula espinhal que originam os nervos frênicos (C3, C4 e C5), de modo que estes estimulem a contração diafragmática permitindo a inspiração, vide figura 29 (logo, subentende-se que, caso o grupo dorsal seja lesionado, o indivíduo perderá a capacidade de respirar de maneira automática). Esses sinais eferentes ocorrem em "rampa": estímulos crescentes e paulatinos (que duram geralmente cerca de 2 segundos) que inflam os pulmões até certo limite.

Quando esse limite é alcançado (cerca de 3 vezes o volume corrente normal, isto é, aproximadamente 1.500 ml), ocorre o reflexo de Hering-Breuer: receptores de estiramento na parede muscular dos bronquíolos emitem sinais eferentes inibitórios via nervo vago que cessam os estímulos motores do grupo dorsal sobre os nervos frênicos, interrompendo a contração diafragmática e consequente o enchimento pulmonar. O reflexo de Hering-Breuer é um mecanismo de proteção a eventuais danos da hiperinsuflação frequente.

Figura 29 – Atuação do grupo respiratório dorsal

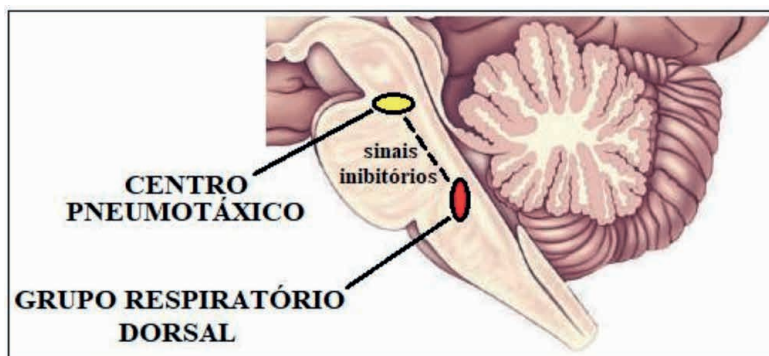


Fonte: adaptado de BEAR, 2017

II. Centro pneumotáxico: a função do centro pneumotáxico é de limitar a rampa inspiratória promovida pelo grupo dorsal. Como dito anteriormente, o próprio enchimento pulmonar possui um limite que induz a cessação dos estímulos motores ao diafragma (reflexo de Hering-Breuer). Os neurônios do centro pneumotáxico atuam de maneira sinérgica a esse mecanismo, mas diretamente sobre o grupo dorsal: quando a rampa atinge certa duração, os neurônios do centro pneumotáxico emitem sinais eferentes inibitórios sobre os neurônios do grupo dorsal, interrompendo os sinais eferentes sobre os nervos frênicos (figura 29). O resultado final disso é o aumento da frequência respiratória, visto que, quando se interrompe a inspiração, automaticamente inicia-se a expiração e, logo mais, uma nova inspiração (inaugurando uma nova incursão respiratória).

A atividade do centro pneumotáxico é especialmente relevante no contexto do exercício físico, pois atua em prol do aumento da frequência respiratória e da redução da amplitude inspiratória, ambos resultados desejados durante uma atividade física. O grupo ventral, discutido logo a seguir, também é de suma importância nesse contexto.

Figura 30 – Atuação do centro pneumotáxico



Fonte: adaptado de DRAKE, et. al. 2011

III. Grupo respiratório ventral: grupo de neurônios que atuam somente em situações que exigem inspiração e expiração forçadas ou de maior amplitude. Por exemplo: ambientes com menor oferta de oxigênio (grandes altitudes, exigindo respiração de maior amplitude), durante o exercício físico (exige expiração forçada, fazendo uso da musculatura abdominal para permitir uma expiração de maior velocidade e consequente nova incursão respiratória).

Os neurônios do grupo dorsal, quando necessários, têm atuação sinérgica aos do grupo ventral (quando na inspiração de maior amplitude, reforçando os sinais eferentes aos nervos frênicos) ou ao reflexo de Hering-Breuer (estimulando a contração muscular abdominal, para otimizar e acelerar a expiração, não dependendo somente do relaxamento diafragmático e retração elástica dos pulmões, como ocorre na expiração do repouso).

INFLUÊNCIAS DIRETAS AO CENTRO RESPIRATÓRIO: H^+ E CO_2

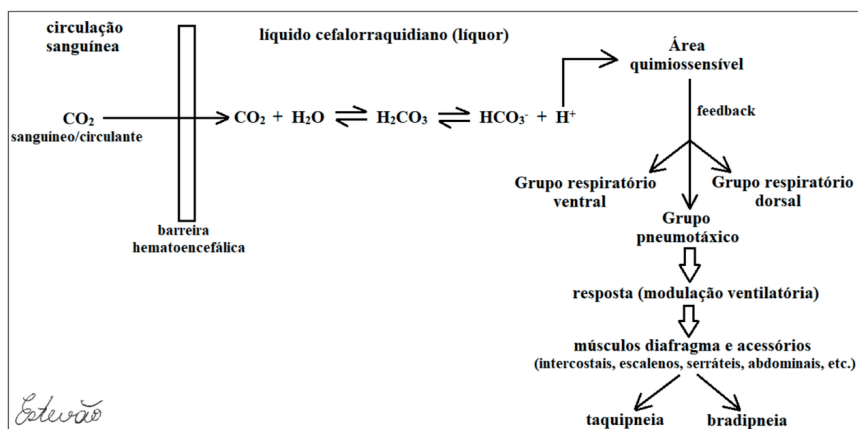
Além de manter os níveis adequados de O_2 e CO_2 no sangue, a respiração também visa manter, em níveis controlados, o contingente de H^+ circulante. Portanto, além do controle ventilatório básico existente a partir do funcionamento do centro respiratório (citado nos parágrafos anteriores), há também influências de um

feedback químico, mediado por CO_2 , H^+ e O_2 , que visam permitir uma regulação mais fina e acurada da respiração por parte do centro respiratório: em outras palavras, se o centro respiratório, sozinho, já é capaz de manter um nível ventilatório basal (mínimo para a sobrevivência), o feedback obtido a partir dessas moléculas químicas permite adaptações ventilatórias ainda mais assertivas e otimizadas.

O H^+ e o CO_2 são capazes de influenciar diretamente o centro respiratório, pois ambos (em diferentes proporções) são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica e manter contato com a área quimiossensível no bulbo. O gás oxigênio (O_2), no entanto, é capaz de provocar alterações somente indiretamente, tendo em vista que sua atividade é bastante concentrada em fornecer um feedback contínuo aos quimiorreceptores periféricos (explanado em maiores detalhes no próximo tópico).

Como mencionado, tanto o H^+ quanto o CO_2 são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica e alcançar o centro respiratório. Entretanto, dos quatro grupos neuronais componentes do centro respiratório, somente a área quimiossensível (figura 31) é modulada por alterações na concentração de H^+ e CO_2 . Tendo isso em mente, é imprescindível ressaltar que os neurônios da área quimiossensível têm maior afinidade pelo H^+ do que pelo CO_2 , logo, um aumento de H^+ no líquido cefalorraquidiano (líquor) é capaz de deflagrar uma resposta ventilatória maior do que um aumento puro de CO_2 . Entretanto, na prática, a maior parte do H^+ que alcança o líquido sempre será dependente do CO_2 : porque a maior parte do H^+ encontrado no líquido cefalorraquidiano do centro respiratório é proveniente do CO_2 que atravessou a barreira hematoencefálica e reagiu com água, formando ácido carbônico. Este, por sua vez, se dissociou em bicarbonato e liberou H^+ local (figura 31).

Figura 31 – Atuação do centro pneumotáxico



Fonte: autoria própria

Portanto, a maior parte do H^+ que mantém contato com a área quimiossensível não é proveniente de um H^+ puro que atravessou sozinho a barreira, e, sim, de uma reação dependente de CO_2 . Isso ocorre em função do CO_2 atravessar a barreira hematoencefálica mais rapidamente que o H^+ circulante no sangue. Por isso, alterações plasmáticas de CO_2 circulante influenciam mais o centro respiratório do que alterações plasmáticas de H^+ puro (a maior velocidade de penetração do CO_2 sobressai-se à maior sensibilidade neuronal ao H^+).

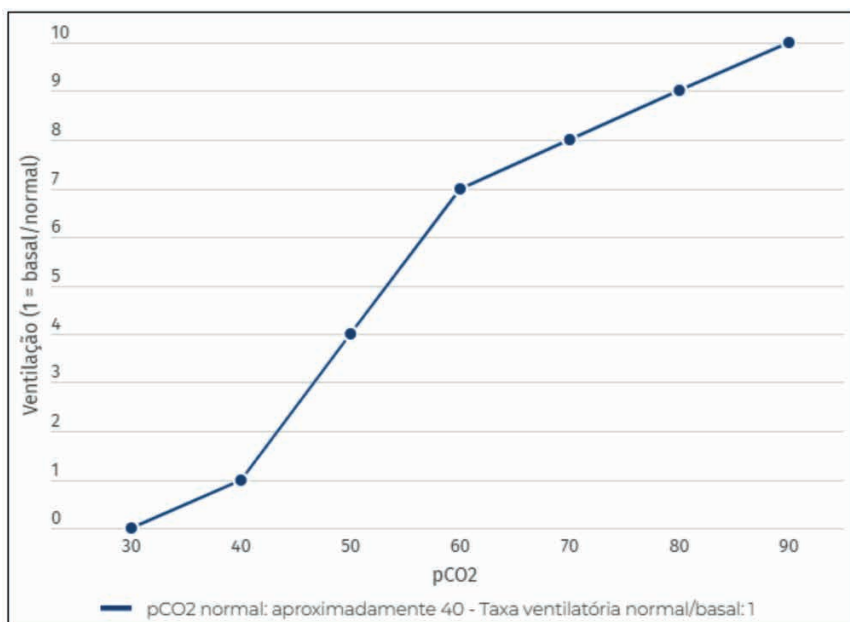
A modulação fina da ventilação, a partir de concentrações de H^+ e CO_2 atua tanto em contextos de elevação de H^+/CO_2 , quanto nos cenários de sua redução. Quando há excesso de H^+/CO_2 em contato com a área quimiossensível, a mesma fornece um feedback ao restante do centro respiratório, que responde com um aumento da ventilação, visando o aumento da eliminação do CO_2 e da obtenção de O_2 . O indivíduo passa a respirar com um padrão taquipneico, elevando sua frequência respiratória: o grupo respiratório dorsal incrementa sua atividade (amplificando a inspiração), enquanto o centro pneumotáxico trata de interromper rampas inspiratórias muito longas para também permitir expirações pontuais (para eliminar o CO_2 em excesso). O grupo respiratório ventral, a depender da necessidade, pode reforçar tanto a inspiração quanto a expiração (figura 31).

Quando ocorre um decréscimo do H^+/CO_2 circulante (como nos casos de alcalose metabólica, embora raro), o feedback também ocorre, mas desta vez, a resposta visa reduzir a eliminação do CO_2 , de modo a também diminuir o pH sanguíneo (torná-lo mais ácido). O indivíduo passa a inspirar profundamente e sua frequência respiratória

diminui (bradipneia), objetivando mitigar a quantidade de expirações e poupar o CO_2 circulante (figura 31): o grupo dorsal aumenta sua atividade, amplificando a rampa inspiratória, enquanto o centro pneumotáxico passa a atuar menos (pois não se deseja interromper a rampa inspiratória para iniciar uma nova expiração), assim como o grupo ventral passa reforçar menos a expiração (evita fazer uso da musculatura abdominal acessória).

O gráfico da figura 32 ilustra o aumento da taxa ventilatória (ventilação) de acordo com a elevação da pCO_2 sanguínea (CO_2 este que irá atravessar a barreira hematoencefálica e dissociar íons H^+ que influenciam grandemente a área quimiossensível).

Figura 32 – Correlação entre pCO_2 e taxa de ventilação



Fonte: autoria própria

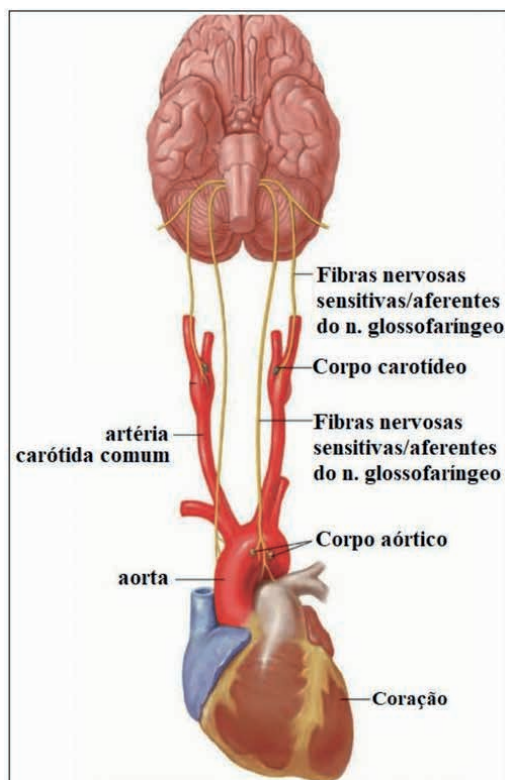
INFLUÊNCIAS INDIRETAS AO CENTRO RESPIRATÓRIO: O₂ E OS QUIMIORRECEPTORES PERIFÉRICOS

Nos parágrafos progressos, citamos que o H⁺ e o CO₂ atuam mantendo contato direto com a área quimiossensível do centro respiratório. O gás oxigênio, entretanto, contribui para o feedback químico de maneira indireta: ao invés de manter contato direto com o centro respiratório, se relaciona com quimiorreceptores periféricos, fora do sistema nervoso central, e estes, sim, enviam os sinais até o centro respiratório.

São dois os locais onde se encontram os quimiorreceptores periféricos principais: no corpo aórtico (conjunto de neurônios chamados de glomos aórticos, no arco da aorta) e nos corpos carotídeos (aglomerado de neurônios bilateralmente nas bifurcações das carótidas comuns, chamados de glomos carotídeos). A maioria se encontra nos corpos carotídeos, e uma porção menor no corpo aórtico (figura 33).

O corpo aórtico transmite sinais ao centro respiratório através de fibras aferentes do nervo vago, enquanto os corpos carotídeos enviam esses sinais a partir dos nervos glossofaríngeos (figura 33).

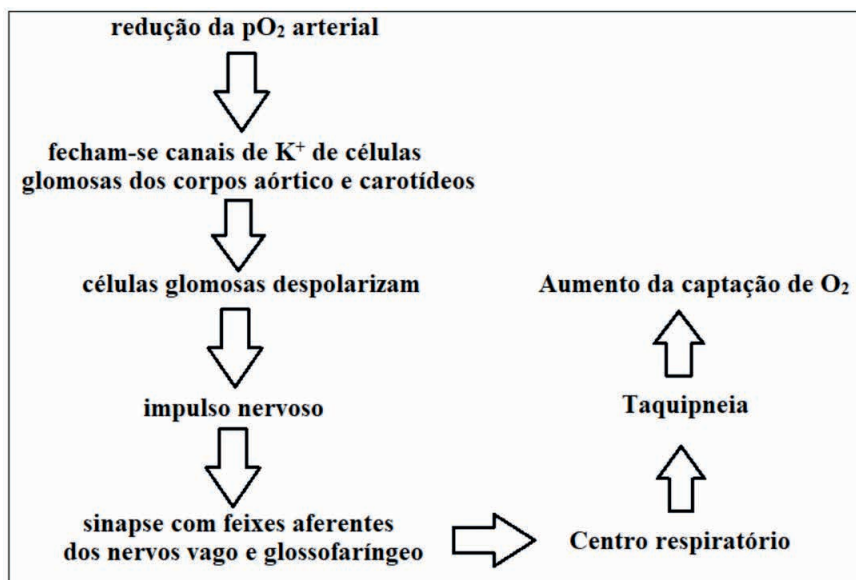
Figura 33 – Quimiorreceptores periféricos



Fonte: adaptado de FOX, 2007

Os quimiorreceptores periféricos são estimulados a partir de diminuições da concentração de O_2 (reduções da pO_2 arterial), nas quais os neurônios dos corpos aórtico e carotídeos (células glomosas) sofrem despolarização ao fechar canais de potássio dependentes de O_2 (esses canais se fecham quando a pO_2 cai, despolarizando o neurônio), ativando-se, de modo que fazem sinapses com feixes aferentes do vago e glossofaríngeo (envolvendo três neurotransmissores principais: dopamina, trifosfato de adenosina e acetilcolina). Esses nervos, finalmente, sinalizam ao centro respiratório que é necessário um aumento da frequência respiratória (taquipneia) em busca de maior captação de O_2 (figura 34). Um clássico exemplo prático é o de estrangeiros que viajam para localidades de elevada altitude, como, por exemplo, certas cidades da Bolívia: esses indivíduos, dentro de poucas horas, podem apresentar uma discreta taquipneia secundária a menor disponibilidade de O_2 local. Indivíduos residentes de longa data, entretanto, se adaptam ao clima após alguns meses, de modo que passam a não mais depender dessa resposta por feedback químico.

Figura 34 – Fluxograma da regulação ventilatória via O_2 e quimiorreceptores periféricos



Fonte: autoria própria

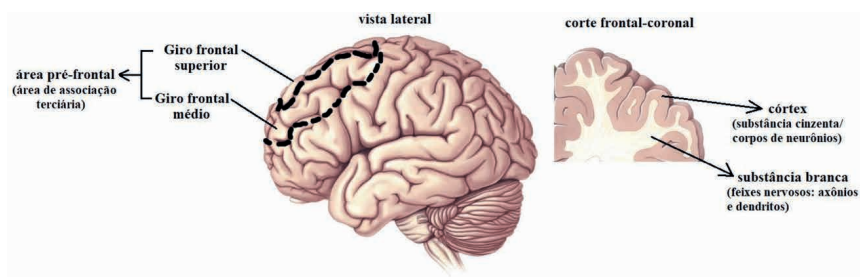
Por fim, convém ressaltar que os quimiorreceptores periféricos também são sensíveis a aumentos de H^+ e CO_2 arteriais, de modo que estes podem, então, influenciar o centro respiratório não só diretamente (pela área quimiossensível), mas também indiretamente, como o faz o O_2 .

CONTROLE VOLUNTÁRIO DA RESPIRAÇÃO: O CÓRTEX CEREBRAL

Até este ponto, tratamos basicamente da regulação neural autônoma da respiração: isto é, do controle inconsciente da ventilação, por parte do sistema nervoso autônomo. Porém, é de conhecimento geral que também possuímos a capacidade de controlar voluntariamente nossa ventilação. Assim, finalizaremos nossa discussão tratando dos mecanismos nervosos somáticos envolvidos no controle voluntário (consciente) da respiração.

O processo envolvido no controle voluntário da ventilação inicia-se numa área de associação terciária do córtex cerebral, mais precisamente no córtex da área pré-frontal, localizado nos giros frontais superior e médio. Relembrando: o córtex cerebral diz respeito à substância cinzenta do telencéfalo (porção mais superior do cérebro, onde se localizam corpos celulares de neurônios). A substância branca é a porção mais clara, interna ao córtex, que contém os feixes nervosos: dendritos e axônios (figura 35).

Figura 35 – Localização da área pré-frontal e organização do tecido nervoso em córtex e substância branca



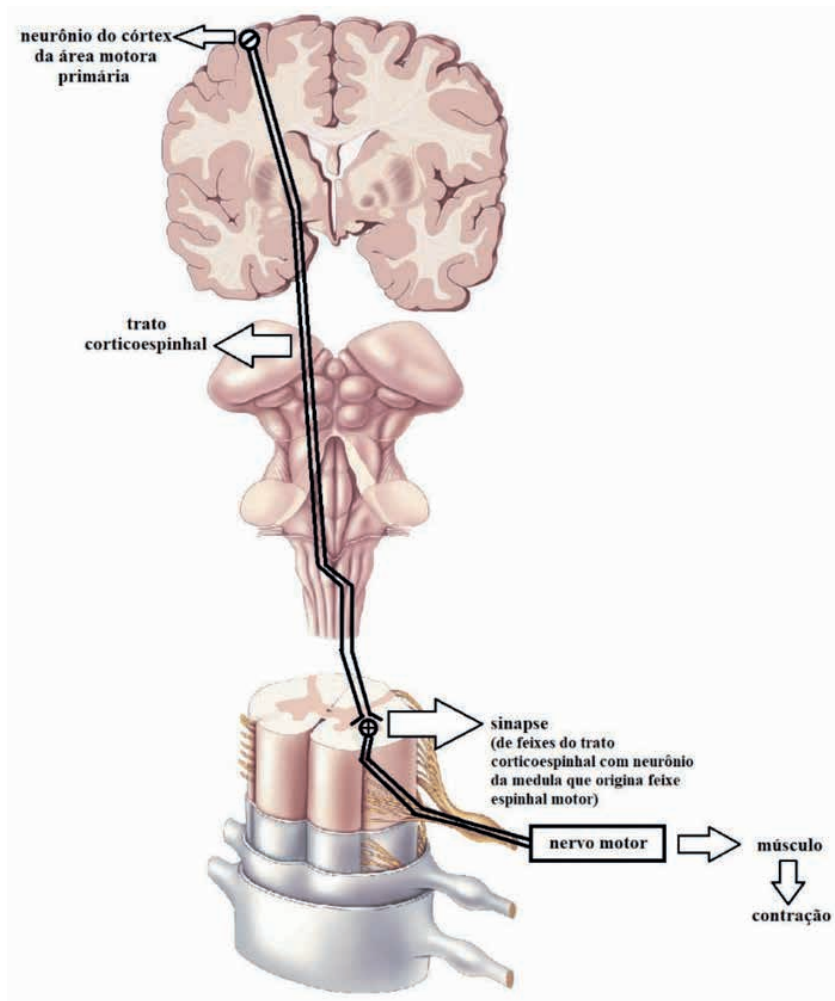
Fonte: adaptado de BEAR, 2017

As áreas de associação terciárias são regiões do cérebro (mais precisamente o telencéfalo) responsáveis pelo pensamento lógico e racional, sendo a porção da área pré-frontal a fonte do desejo voluntário de controlar a ventilação. Quando o indivíduo decide fazer uma inspiração profunda seguida de interrupção da ventilação por conta própria, como quando irá realizar um mergulho (quer dizer: “prender a respiração”), o pensamento é formulado no córtex dessa região, onde então são transmitidos impulsos nervosos ao córtex de uma área motora secundária, chamada de área pré-motora (situada no giro frontal médio). Uma área motora secundária é responsável por planejar as contrações musculares necessárias para que aquele movimento seja exercido com sucesso. No nosso exemplo do mergulho, a área

pré-motora planeja que serão necessários a contração do músculo diafragma e intercostais externos, associado a contrações dos músculos inspiratórios acessórios (esternocleidomastoide, escalenos, etc.), para que a inspiração profunda seja feita, além da manutenção desses músculos continuamente contraídos para que a expiração não ocorra durante o período de mergulho.

Posteriormente a esse planeio, a área pré-motora (motora secundária) repassa essas informações via impulsos nervosos à área motora primária (área 4 de Brodmann), localizada no giro pré-central. A área motora primária, finalmente, recebe as instruções de que uma inspiração profunda e duradoura deve ocorrer, e repassa, como uma ordem, ao chamado trato corticoespinhal, um conjunto de feixes nervosos (axônios) que saem dos corpos de neurônios da área motora primária, percorrem todo o tronco encefálico e se dirige até a medula espinhal, fazendo sinapses com neurônios motores medulares que originam os seguimentos nervosos que formam os nervos que inervam os diversos músculos esqueléticos dos membros superiores, inferiores e tronco. É através desse impulso nervoso, agora repassado aos nervos, que sinalizará a contração muscular de acordo com a ordem recebida do trato corticoespinhal (figura 36).

Figura 36 – Organização do trato corticoespinal e relação com a medula espinal

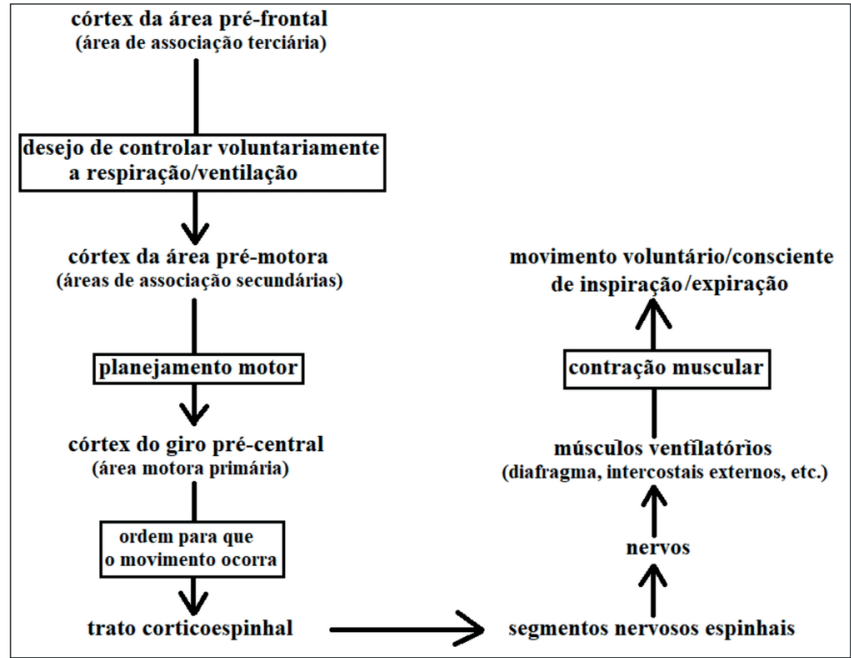


Fonte: adaptado de BEAR, 2017

Na alegoria do mergulho, o trato corticoespinal deve fazer sinapses com os segmentos C3, C4 e C5 para sinalizar, via nervo frênico, a contração do músculo diafragma, assim como com os segmentos T1 a T11 para sinalizar, via nervos intercostais, a contração dos músculos intercostais externos. Ademais, são necessárias conexões com outros segmentos nervosos para sinalizar a contração dos demais músculos inspiratórios acessórios, visando, então, uma inspiração profunda, além da manutenção de sinapses contínuas com essas estruturas nervosas para sustentar uma inspiração prolongada (até quando o indivíduo desejar ou ser capaz de manter).

A figura 37 apresenta um fluxograma que ilustra todos os componentes envolvidos no controle voluntário dos movimentos ventilatórios.

Figura 37 – Fluxograma do controle voluntário da ventilação



Fonte: autoria própria

Caso clínico: síndrome de Ondine

Lactente, 2 anos e 3 meses de idade, apresenta-se com quadros repetidos de cianose em extremidades corporais, respiração superficial ao longo de todo o dia (mesmo quando tenta caminhar ou fazer outros exercícios) e episódios de apneia súbitos ao longo da noite percebidos pela mãe desde os 4 meses de idade. Na oximetria de pulso, a paciente, em repouso, apresenta valores de SpO_2 em torno de 89% (referência: 95 a 100%), e durante o sono, em torno de 84%. A criança é responsiva aos comandos, mas frequentemente mostra-se letárgica e com fácies de exaustão.

Diversos exames foram feitos ao longo dos últimos 2 anos, jamais tendo encontrado quaisquer alterações estruturais envolvendo o sistema cardiovascular e respiratório. Foram excluídas possibilidade de cardiopatias ou pneumopatias congênitas.

O pediatra que atende a criança (o 5º profissional nos últimos 14 meses), diante da onerosa exclusão de diversas outras possibilidades diagnósticas, suspeita da síndrome de Ondine: uma condição hereditária, caracterizada por funcionamento inadequado dos mecanismos autônomos de controle da ventilação. O mesmo solicita uma avaliação com um médico geneticista, que por sua vez solicita a pesquisa de mutações no gene PHOX2B (paired-like homeobox 2b), intimamente relacionado a essa síndrome.

Questões norteadoras:

- 1) O que é a síndrome de Ondine e quais seus dois grupos etiológicos?
- 2) Qual a base fisiopatológica da síndrome de Ondine?

Respostas:

Questão 1:

A síndrome de Ondine (ou síndrome da hipoventilação central), é caracterizada por períodos de hipoventilação ou apneia especialmente no período de sono. Em casos graves, a disfunção ventilatória pode chegar a tal ponto no qual o indivíduo não consegue manter uma ventilação autônoma adequada mesmo durante a vigília.

O nome “Ondine”, provém da peça teatral francesa homônima, de Jean Giraudoux, na qual o personagem Hans, ao fim da história, tornando-se incapaz de respirar enquanto dormia por magia lançada contra si por sua pretendente Ondine.

Essa enfermidade decorre de disfunções no centro respiratório por dois agrupamentos etiológicos principais: os de origem genética e os de origem adquirida.

Questão 2:

Na síndrome de Ondine de herança genética, ocorrem mutações no gene PHOX2B (paired-like homeobox 2b), responsável pela codificação dos fatores de transcrição TLX-2 (T-cell leukemia homeobox 2) e dopamina-beta-hidroxilase, associados ao desenvolvimento do sistema nervoso autônomo na vida embrionária. A codificação insuficiente desses fatores leva à distúrbios na expressão e funcionamento dos receptores de CO₂ e H⁺ na área quimiossensível, de modo que níveis elevados desses elementos circulantes não deflagram uma resposta compensatória de hiperventilação. Como consequência, o indivíduo vive numa constante hipoventilação, associada à hipercapnia crônica (aumento dos níveis de CO₂ na corrente sanguínea), mais evidentes durante o sono, onde a frequência respiratória é naturalmente menor. Nesses casos, pode ocorrer, inclusive, quadros repentinos de apneia (episódios de interrupção e retomada da ventilação). A depender do grau da mutação e expressão gênica, os sintomas podem ser mais ou menos intensos.

Já a síndrome de Ondine adquirida, comumente manifesta-se após eventos que levam à lesão do tronco encefálico ou do trajeto de fibras nervosas que deixam o tronco encefálico e se dirigem à medula (acidentes vasculares encefálicos, traumas medulares altos e fraturas cranianas). É aqui onde mais frequentemente observa-se casos análogos aos da peça teatral: o indivíduo pode perder totalmente a capacidade de ventilar espontaneamente, a depender do feixe fibras nervosas lesado. Caso sejam relacionadas àquelas que deixam o centro respiratório e se encaminham a núcleos e sinapses com nervos cranianos, o indivíduo pode vir a óbito em poucos minutos por parada respiratória, caso não haja socorro imediato e instalação de ventilação assistida (intubação orotraqueal).

Em ambos os casos (tanto na síndrome por etiologia genética quanto adquirida), o tratamento principal baseia-se na instituição de ventilação mecânica (traqueostomia conectada a um tubo e ventilador), que suplementa ou restitui a respiração espontânea e adequada do indivíduo.

REFERÊNCIAS

- 1 - AIRES, Margarida de M. **Fisiologia**, 5. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2018. 1359 p.
- 2 - BARRET, Kim E et al. **Fisiologia Médica de Ganong**. 24. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. 752 p.
- 3 - BEAR, Mark F. **Neurociências: desvendando o sistema nervoso**. 4. ed. Porto Alegre: Grupo A, 2017. 1016 p.

4 - DRAKE, Richard L. et al. **Gray's: Atlas de Anatomia**. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier do Brasil, 2011. 557 p.

5 - FOX, Stuart I. **Fisiologia Humana**. 7. ed. Barueri: Editora Manole, 2007. 744 p.

6 - HALL, John E.; HALL, Michael E. **Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica**. 14. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021. 1082 p.

7 - MACHADO, Angelo; HAERTEL, Lucia Machado. **Neuroanatomia Funcional**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2022. 352 p.

8 - MALONEY, Melissa A. et al. Congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis and management. **Expert Review of Respiratory Medicine**, Children's Hospital Los Angeles, p. 1-11, 28 fev. 2018.

9 - TRANG, Ha et al. Guidelines for diagnosis and management of congenital central hypoventilation syndrome. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, Hôpital Universitaire Robert Debré, p. 1-21, 21 set. 2020.

10 - ZAIDI, Saher et al. Congenital central hypoventilation syndrome: An overview of etiopathogenesis, associated pathologies, clinical presentation, and management. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**, Nicolls Road, Stony Brook, NY, p. 1-9, 12 nov. 2017.