

Uma conexão entre a respiração

Neurônios ligados à expiração forçada se tornam hiperativos na apneia do sono e levam ao aumento da pressão arterial

MARIANA CECI

Uma conexão intrincada e profunda entre a respiração e a hipertensão arterial começa agora a ser mais bem compreendida graças ao trabalho de pesquisadores brasileiros. Em estudos com ratos, a equipe coordenada pelo fisiologista Davi Moraes, do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP), verificou que uma região cerebral diminuta responsável pela expiração ativa ou forçada, aquela que exige a contração dos músculos do abdômen para eliminar com mais eficiência dos pulmões o ar rico em gás carbônico (CO₂), também influencia o controle da pressão sanguínea. Essa região é chamada de parafacial lateral (pFL), um pequeno conjunto de células – nos roedores, elas somam um pouco mais de 100 – localizado na parte anterior do bulbo, estrutura que lembra um cone de sorvete sem a metade inferior e conecta o cérebro à medula espinhal.

Há tempos se sabe que os neurônios desse núcleo, quando ativados, mobilizam a musculatura do abdômen na expiração ativa, ajudando o corpo a expulsar com mais intensidade o ar dos pulmões. Na expiração normal, o ar sai dos pulmões sem esforço, em consequência da elasticidade das estruturas do sistema respiratório, que tendem a voltar ao estado inicial após se expandir. Agora, usando técnicas que permitem mapear as conexões e medir a atividade dos neurônios da região pFL, os pesquisadores constataram que uma parte deles se comunica com neurônios de outras duas regiões próximas – uma em posição ligeiramente mais interna, no bulbo ventrolateral rostral (RVLM), e outra situada a centímetros acima, em uma estrutura chamada ponte – responsáveis por disparar os comandos nervosos que fazem as artérias se contraírem e a pressão sanguínea aumentar (*ver infográfico na página 56*).

“Mostramos agora que os neurônios da região parafacial lateral têm uma função dupla.





e a hipertensão

Eles ativam os músculos que levam à expiração forçada ao mesmo tempo que ativam áreas no bulbo e na ponte responsáveis pela contração da musculatura das artérias”, conta Moraes.

Apresentados em um artigo publicado na edição de janeiro na revista *Circulation Research*, os achados, segundo os pesquisadores, ajudam a entender como a apneia obstrutiva do sono, marcada por interrupções momentâneas na respiração enquanto se dorme, contribui para o surgimento da hipertensão arterial. Também abrem o caminho para a busca de estratégias para controlar a pressão arterial diferentes das atuais. As medicações disponíveis hoje atuam de três formas – reduzem a força ou a frequência dos batimentos cardíacos, ajudam a diminuir o volume de sangue ou relaxam os vasos sanguíneos. Esses anti-hipertensivos, no entanto, não funcionam para cerca de 40% das pessoas com pressão arterial elevada, problema que afeta um em cada três brasileiros adultos e aumenta o risco de acidente vascular cerebral e de doenças cardíacas.

No trabalho da *Circulation Research*, feito em parceria com a equipe do fisiologista Benedito Honorio Machado, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) da USP, os pesquisadores usaram um modelo que simula a apneia do sono humano para induzir a hipertensão em ratos. Durante cerca de oito horas por dia, os animais eram expostos de tempos em tempos a uma atmosfera com baixa concentração (6%) de oxigênio (O_2) – no ar, ela é de 21%.

A redução na disponibilidade de O_2 imita o que ocorre na apneia durante o sono, quando interrupções momentâneas e recorrentes na respiração impedem a chegada de ar aos pulmões. Como resultado, os batimentos cardíacos aumentam e os vasos sanguíneos se contraem, fazendo o sangue circular mais intensamente pelos tecidos na tentativa de compensar a redução na disponibilidade de O_2 , gás essencial para o funcionamento das células.

Em situações normais, os pulmões, o coração e os vasos sanguíneos atuam de forma coordena-

da levando níveis adequados de O₂ aos diferentes tecidos e retirando deles o CO₂ gerado pelas células ao desempenhar suas diferentes funções. Essa coordenação é regida por um pequeno sensor químico: o corpúsculo carotídeo, uma estrutura do tamanho de um grão de amendoim situada no pescoço, ao lado da carótida, a artéria que irriga o cérebro. Reduções no nível de O₂ ou aumentos na concentração de CO₂ no sangue ativam neurônios do corpúsculo que se conectam diretamente com o bulbo, onde estão os centros de controle involuntário (automático) da respiração, dos batimentos cardíacos e da contração dos vasos sanguíneos.

No início dos anos 1970, o fisiologista brasileiro Pedro Guertzenstein (1938-1994), trabalhando com o fisiologista de origem alemã Wilhelm Feldberg (1900-1993), havia observado que a atividade do RVLM era fundamental para regular a pressão arterial. Não havia, no entanto, clareza de como os sinais do corpúsculo carotídeo chegavam até o RVLM nas situações em que o O₂ baixava.

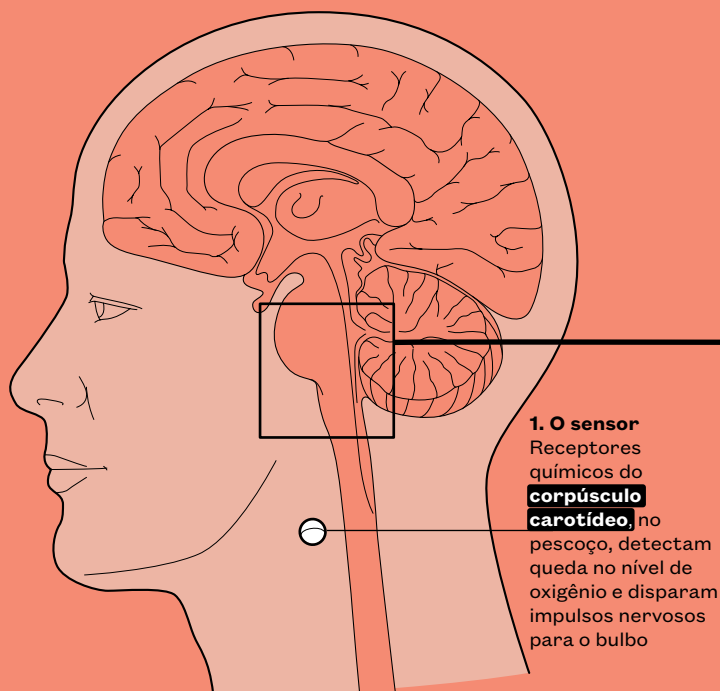
Moraes e colaboradores suspeitavam que a região pFL pudesse funcionar como um intermediador dos sinais. É que seus neurônios se encontram em repouso durante a respiração normal, mas são acionados na expiração ativa,

justamente a fase da respiração em que o RVLM envia os sinais nervosos que ajustam a contração dos vasos sanguíneos.

A fim de descobrir o papel desse núcleo, os pesquisadores realizaram uma série de experimentos com ratos ao longo de quase sete anos. Em um deles, usaram um vírus inofensivo aos animais para inserir nos neurônios da região pFL o gene codificando uma proteína que os tornava sensíveis à luz. Depois, usando um laser, os pesquisadores ativavam esses neurônios por alguns instantes, simulando o que ocorre quando os níveis de O₂ caem e os de CO₂ aumentam momentaneamente ao se prender a respiração por alguns instantes ou realizar atividade física intensa a ponto de tirar o fôlego. Ao despertar os neurônios da região pFL com a luz, os pesquisadores observaram a mobilização dos músculos abdominais acionados na expiração ativa ao mesmo tempo que detectaram um aumento da atividade dos neurônios do RVLM e da ponte responsáveis pela contração dos vasos sanguíneos. Como resultado, a pressão arterial dos animais aumentou. Ela voltou a baixar quando os neurônios da região pFL eram silenciados.

Uma forma de controle da pressão

Neurônios do bulbo que ativam os músculos abdominais na expiração forçada também controlam a contração das artérias

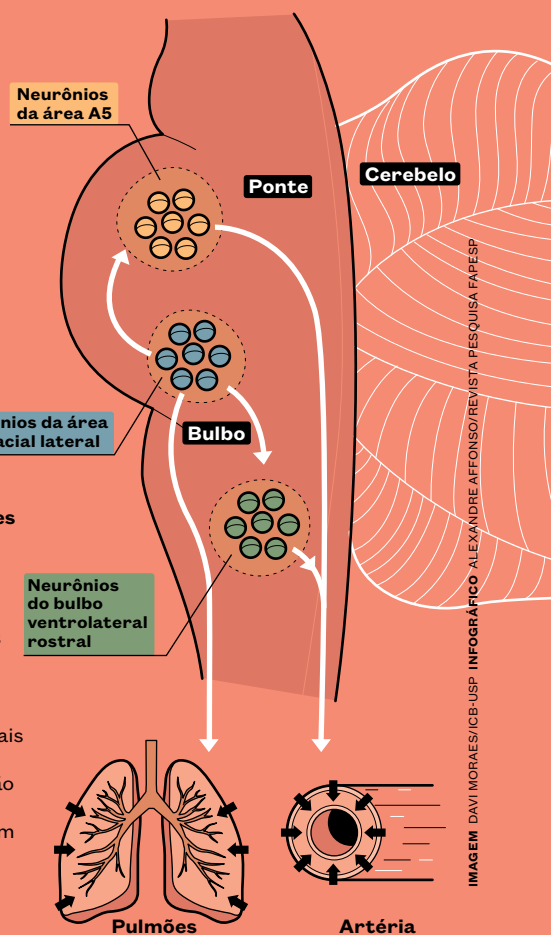


1. O sensor
Receptores químicos do **corpúsculo carotídeo**, no pescoço, detectam queda no nível de oxigênio e disparam impulsos nervosos para o bulbo

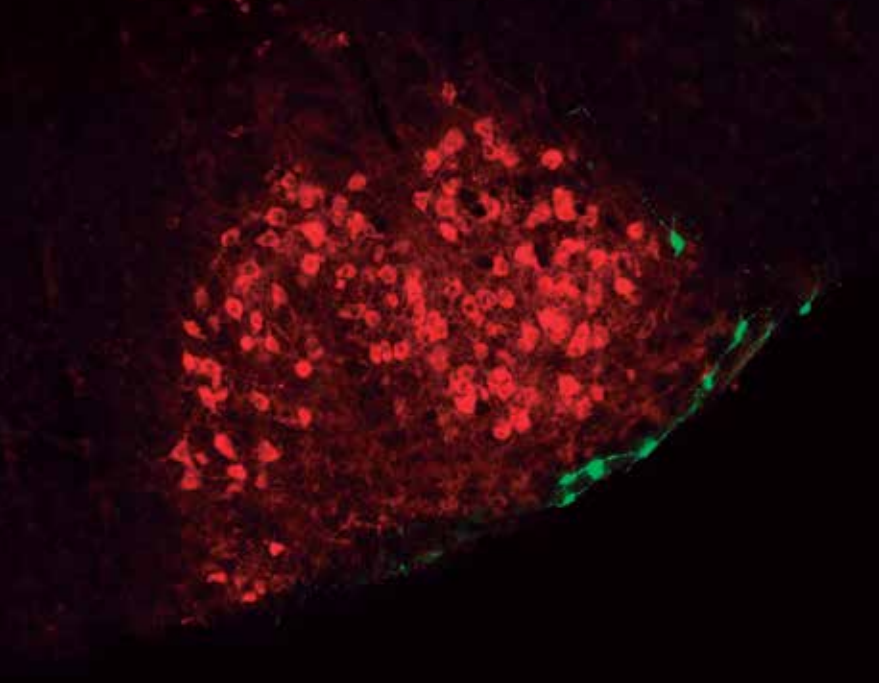
2. O intermediário
Neurônios da área parafacial lateral recebem os sinais, enviam comandos para os músculos do abdômen, e também os repassam às células do bulbo ventrolateral rostral e da área A5

3. Os retransmissores
Neurônios do bulbo ventrolateral rostral e da área A5 enviam comandos para os músculos das artérias

4. O efeito
Os músculos abdominais se contraem, aumentando a expulsão do ar dos **pulmões**, e as **artérias** diminuem de calibre, elevando a pressão sanguínea



A imagem de microscopia do bulbo de um rato mostra, em verde, os neurônios da área parafacial lateral, que controlam a respiração ativa e os níveis da pressão arterial



A seguir, os pesquisadores decidiram investigar o que aconteceria com o organismo se os neurônios da região pFL fossem recrutados repetidamente. “Queríamos saber se essa interação que normalmente é fisiológica, em certas condições, poderia se tornar prejudicial e contribuir para o surgimento da hipertensão”, lembra a fisiologista Karolyne Magalhães, primeira autora do artigo na *Circulation Research*, que realizou os experimentos durante o doutorado feito sob a orientação de Moraes – hoje ela faz pós-doutorado na Universidade de Alberta, no Canadá.

Para isso, usaram um modelo de ativação mais duradoura dos neurônios da região pFL. Novamente com o auxílio dos vírus, eles modificaram essas células para que apresentassem em sua superfície uma proteína (receptor) que funcionava como um botão de liga e desliga. Ao se conectar a esse receptor, a molécula de clozapina, um medicamento usado para tratar esquizofrenia, mantinha os neurônios da região pFL em atividade por horas, e não mais por alguns instantes. Desse modo, conseguiram simular o que deve ocorrer na região pFL na apneia do sono.

A ativação prolongada aumentou a expiração forçada e elevou a pressão arterial, sem alterar de forma relevante a frequência cardíaca. Esse resultado reforçou a ideia de que os neurônios da

região pFL não apenas participam da expiração ativa, mas também acionam os circuitos do bulbo e da ponte que causam vasoconstrição e fazem a pressão arterial subir. “Quem sofre de apneia do sono experimenta de forma crônica, ao longo de 7 ou 8 horas por dia, episódios intermitentes de baixa concentração de O₂ no sangue e a consequente ativação dos neurônios do pFL”, explica Moraes. “O resultado é que esses neurônios se tornam ativos de modo duradouro, como se entendessem que o indivíduo vive em situação de hipóxia [baixa oxigenação] permanente.”

Na etapa seguinte, fez-se o caminho inverso: em ratos com hipertensão induzida por hipóxia intermitente e crônica, os pesquisadores alteraram os neurônios da região pFL para que se tornassem inativos na presença de clozapina. A ideia era verificar se a inibição desses neurônios diminuiria a atividade do RVLM e da ponte, fazendo baixar a pressão arterial.

Funcionou. A inibição sustentada da região pFL reduziu a expiração ativa e normalizou a pressão arterial nos animais hipertensos. Nos ratos sem hipertensão, que integravam o grupo de controle do estudo, não houve mudança. Esse resultado sugere que o circuito fica especialmente ativo apenas na hipertensão.

“As células caracterizadas pela equipe da USP parecem funcionar como intermediários e transmitir os comandos que recebem do sensor químico de gases do sangue para os circuitos que controlam a contração dos vasos sanguíneos”, comenta o fisiologista Sergio Cravo, da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp), que não participou do artigo. “É um elemento neural novo, diferente de alguns mecanismos sensíveis ao gás carbônico que já conhecíamos”, completa.

O achado abre caminho para que se busquem novas estratégias farmacológicas para combater a hipertensão. Antes, porém, são necessários mais estudos. “Essa é uma pesquisa básica com características translacionais. É possível que, futuramente, se consiga usar o que se observou nos experimentos com animais para tratar pessoas com hipertensão”, conta o fisiologista Ruy Ribeiro de Campos, também da EPM-Unifesp, que foi orientado por Guertzenstein no doutorado. “Antes disso, no entanto, será necessário conhecer melhor as características das células da região estudada pelos autores e testar o seu papel em outros modelos de hipertensão”, conclui. ●

Os projetos e o artigo científico consultados para esta reportagem estão listados na versão on-line.