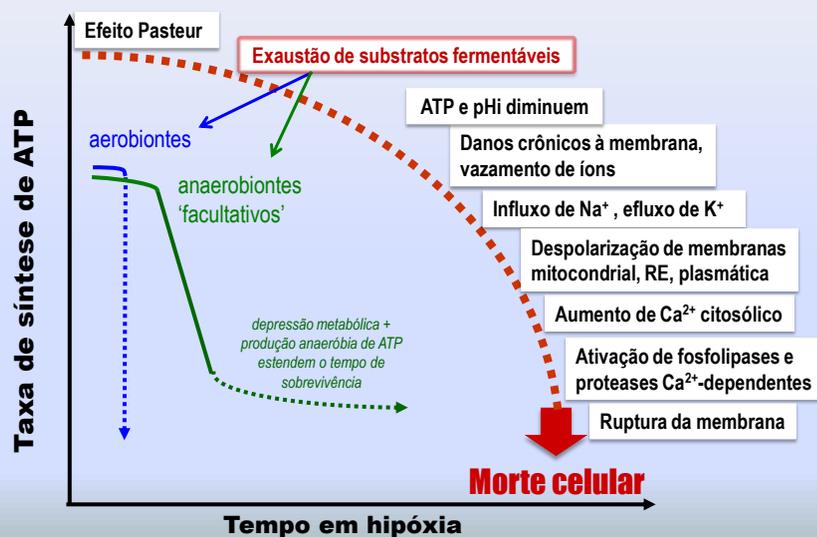


Regulação da Ventilação

- Controle da ventilação e ajustes na atividade física
- Reflexo de apneia no mergulho em mamíferos
- Efeitos agudos e crônicos da hipóxia em altitude

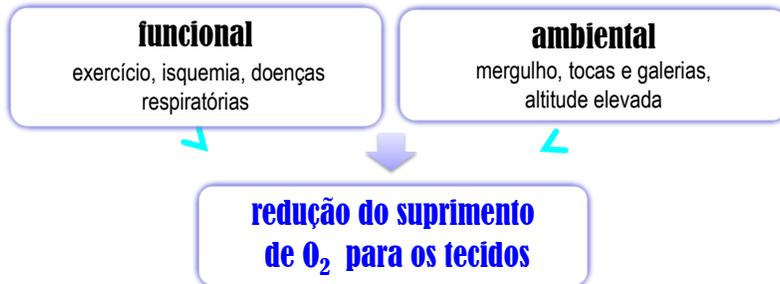


Escassez de O_2 e efeitos sobre o metabolismo celular



Hipóxia

origem



Os ajustes se modificam ao longo do tempo de exposição à hipóxia:

resposta aguda **crônica** ... **adaptação**

Ventilação ↔ Consumo de O₂

O súbito aumento de atividade física leva a um **estado transitório de hipóxia nos capilares teciduais**.
A resposta ventilatória é instantânea!



	REPOUSO		EXERCÍCIO
fr	15 CPM	× 4	60 CPM
VC	0,5 L	× 4	2 L (<50% CV)*
\dot{V}	7,5 L/min	× 16	120 L/min
fc	60 BPM	× 3,3	200 BPM
VS	80 mL	× 1,9	150 mL
DC	5 L/min	× 6	30 L/min

No exercício moderado **\dot{V} não é limitante, há um excesso de capacidade ventilatória** em relação ao débito cardíaco e à perfusão pulmonar. Com os ajustes de \dot{V} e DC, a taxa de difusão de O₂ na membrana alveolar aumenta de 0,2 - 0,3 L O₂/min (repouso) para 3 - 7 L O₂/min (10 - 20 x).

* Capacidade vital do pulmão: CV= VRI + VRE + VC (≈ 4,5 L)

Regulação da Ventilação



REGULAÇÃO DA VENTILAÇÃO

- **Estímulos**

Químicos: PO_2 , PCO_2 , pH (arterial e no ambiente)

Mecânicos: estiramento muscular

Estresse osmótico, dor, etc...

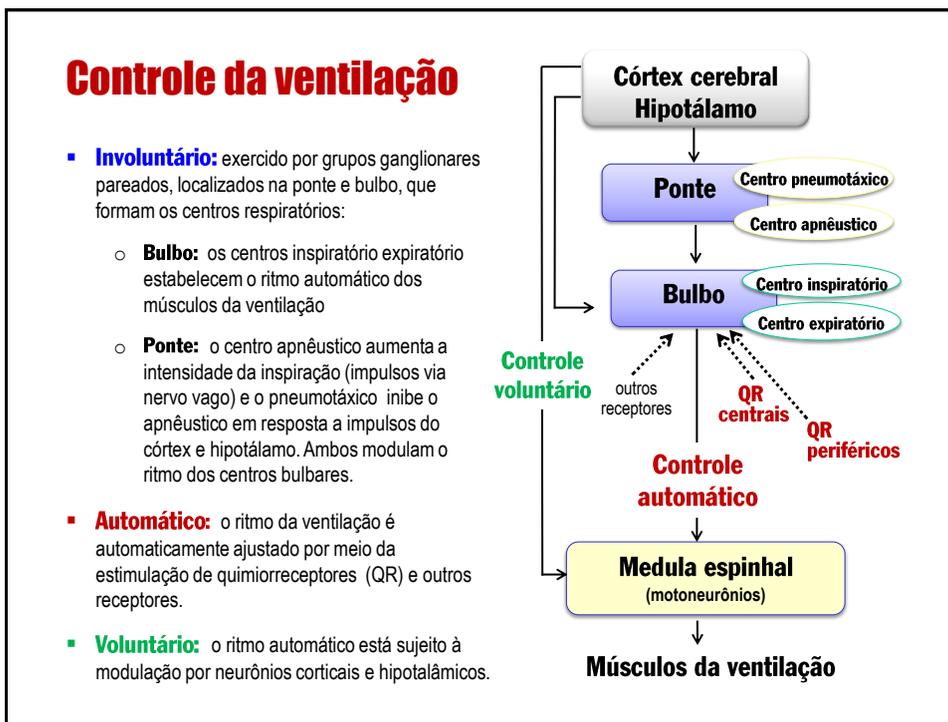
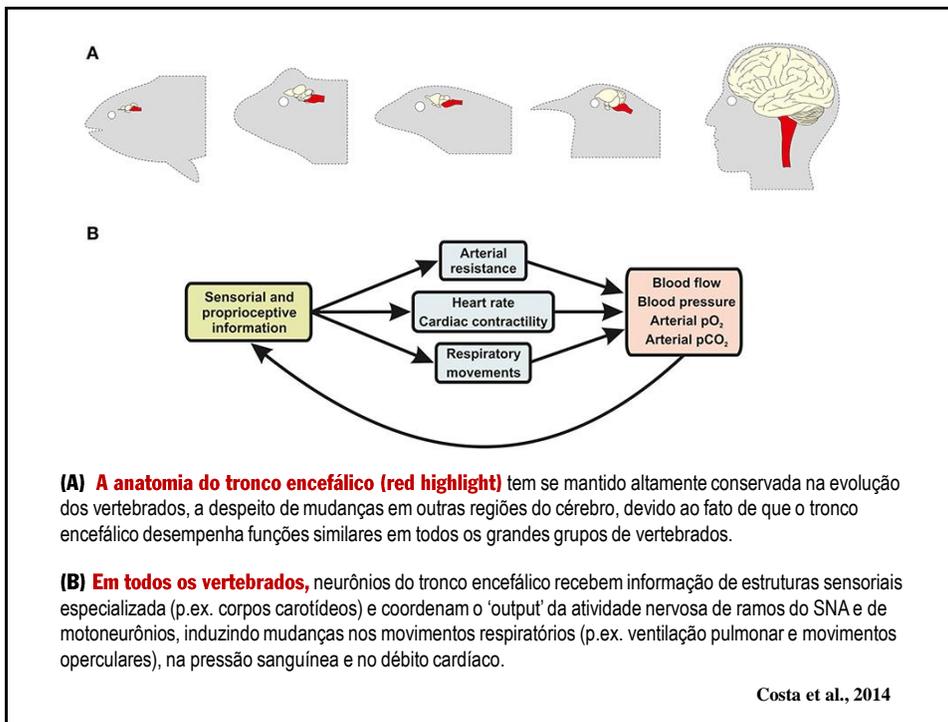
- **Receptores**

Difusos: nos vasos sanguíneos, músculos e articulações, vias aéreas

Natureza e localização pouco conhecidas em muitos animais

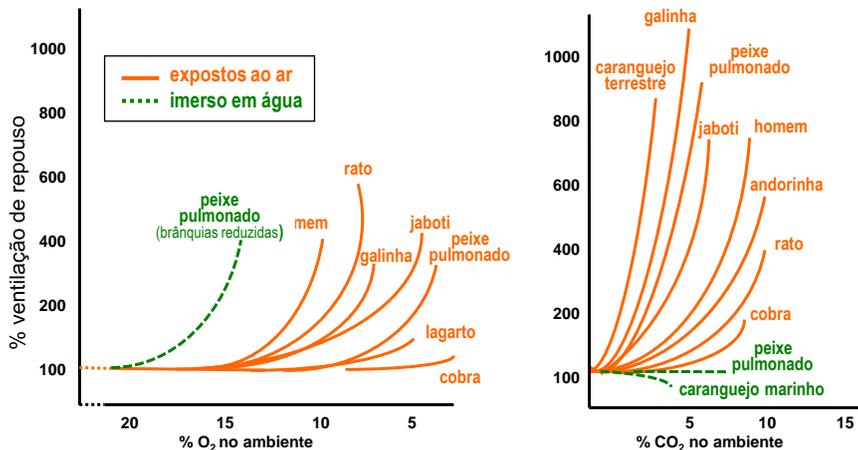
- **Controle neural complexo**

Integração dos estímulos e 'marca-passo' respiratório: neurônios ou gânglios do cordão nervoso ventral em oligoquetos e insetos, gânglio subesofágico em crustáceos decápodes e neurônios do **tronco encefálico nos vertebrados (sujeitos à modulação cortical e hipotalâmica)**



ESTÍMULOS QUÍMICOS

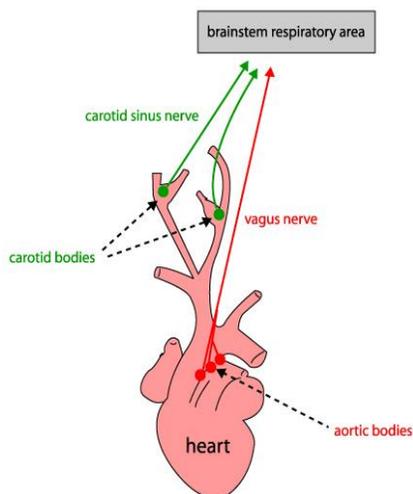
papel do O_2 e do CO_2 no controle da ventilação



A transição da respiração aquática para a respiração aérea está associada a uma mudança no papel do O_2 e do CO_2 no controle da ventilação. Nos vertebrados terrestres e no peixe pulmonado, o efeito da queda do O_2 no ar e no sangue sobre a ventilação é menos acentuado do que o efeito do aumento do CO_2 .

QUIMIORECEPTORES PERIFÉRICOS:

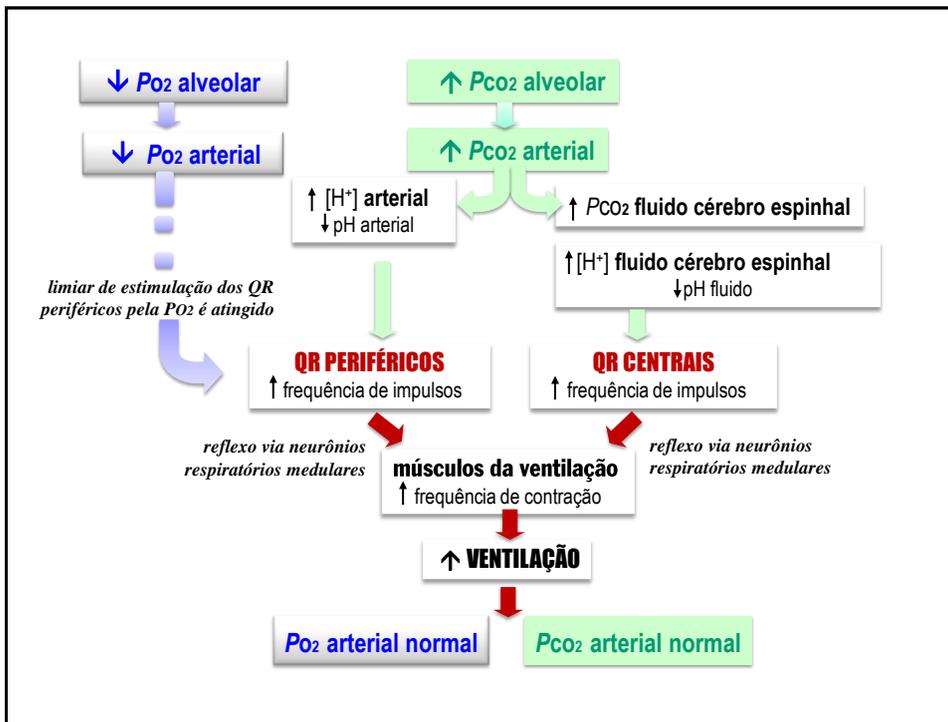
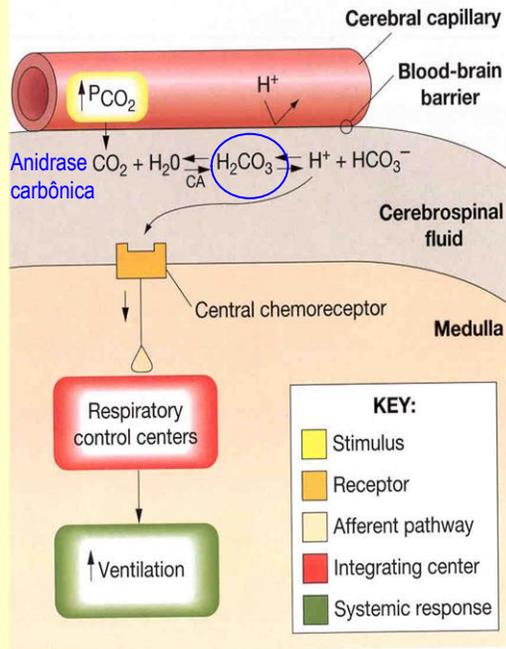
- neurônios situados na aorta e carótida
 - Corpúsculos carotídeos
 - Corpúsculos aórticos
- estímulos: PaO_2 , $PaCO_2$, pH_a
- corpos carotídeos: resposta vigorosa à queda da PaO_2 , porém o limiar de ativação é baixo (< 60mmHg)
- sinal elétrico conduzido através do nervo do seio carotídeo e do nervo vago até os centros respiratórios no bulbo e ponte, regiões do tronco encefálico
- resposta ventilatória rápida e graduada
- ativam ajustes também no sistema cardiovascular



QUIMIORRECEPTORES CENTRAIS

- Neurônios localizados na **superfície medular ventral**, separados dos centros respiratórios e banhados pelo fluido cérebro-espinhal
- Sua estimulação desencadeia a maior parte da resposta ventilatória, mas o **ajuste é mais lento** ($\approx 60s$)
- Resposta modulada apenas por alteração da **PCO_2 arterial**:

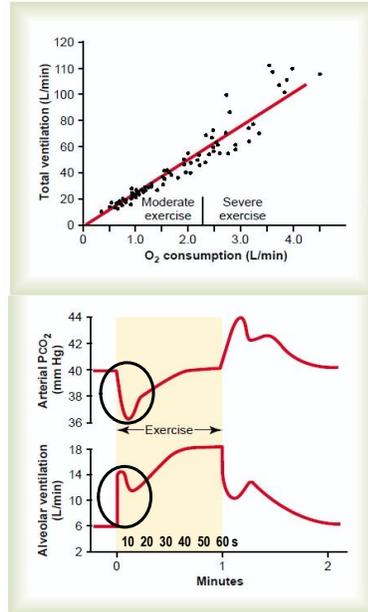
↑ **PCO_2 arterial**: CO_2 se difunde através da barreira sangue-cérebro, causando ↑ PCO_2 do LCE, ↓ pH do LCE, ativação de QR medulares e da ventilação.



Ventilação ↔ Consumo de O₂

No **exercício moderado** ($\approx 70\% \dot{V}O_2$ máx):

- A ventilação pulmonar varia linearmente com a taxa de consumo de O₂ e o CaO₂, o CaCO₂ e o pH não se alteram em relação ao repouso.
- A ventilação aumenta abruptamente no início da atividade, antes que ocorra aumento da PaCO₂, indicando que essa 'resposta antecipatória' tem origem em neurônios do córtex cerebral. O aumento instantâneo da ventilação provoca uma **breve queda da PaCO₂**.
- Os estímulos químicos têm um papel importante na sustentação e nos ajustes 'finos' da resposta ventilatória.



Guyton & Hall, 2005

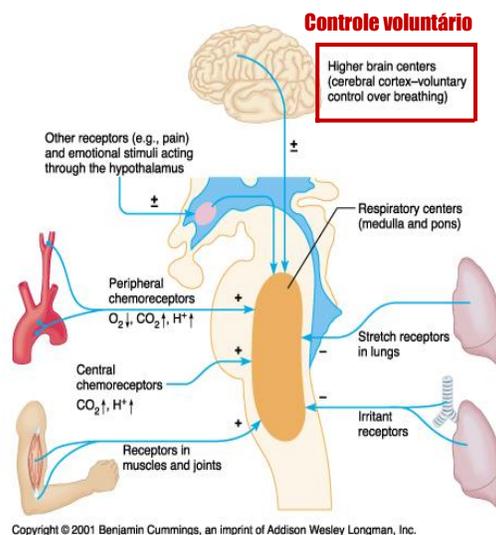
OUTROS ESTÍMULOS

Alterações posturais, funções não-ventilatórias como fonação e alimentação, e outros estímulos interferem no ritmo automático da ventilação

- **Estímulos mecânicos** (distensão torácica e pulmonar) - receptores de estiramento na musculatura esquelética e na parede das vias aéreas
- **Estímulos mecânicos** (partículas estranhas) - receptores no epitélio das vias aéreas
- **Dor** - estimula os centros respiratórios através de vias aferentes hipotalâmicas

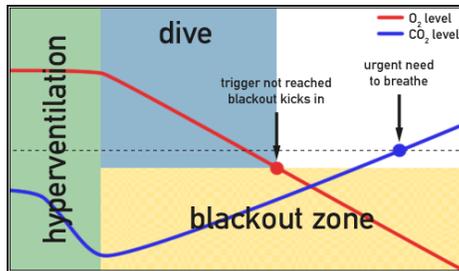
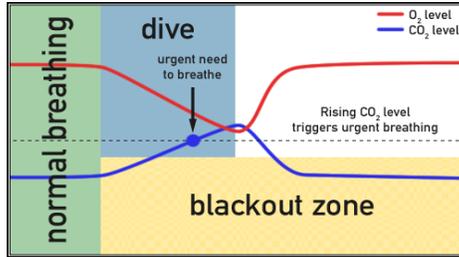
Controle voluntário

A respiração é diferente de outras atividades automáticas, pois também está sujeita ao controle de neurônios situados no **córtex motor somático e nas estruturas límbicas do telencéfalo**.



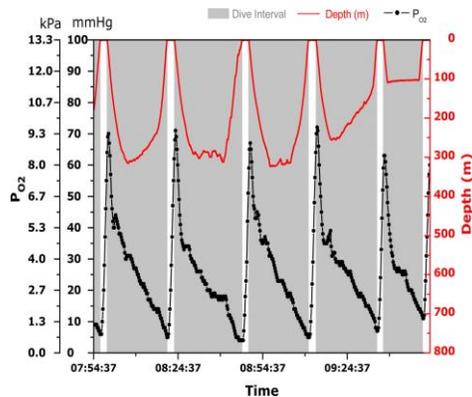
Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

Mergulho em apnéia: efeitos da hiperventilação



Hipóxia no mergulho

- **Comportamento de mergulho:** as focas realizam várias séries de mergulho no ciclo diário, até profundidades de 300-600m, e cada mergulho dura em média 10-20 min. Ocasionalmente atingem 1.000m de profundidade e permanecem submersas por períodos > 1h.
- **Hipóxia severa durante mergulhos de rotina:**
 - ↓ Pa_{O_2} (12-23mmHg)
 - ↓ So_2 (1-26%) e CaO_2 (9%)
 - ↓ CvO_2 (~0%)
- Reflexos de apnéia e bradicardia são ativados no mergulho, interrompendo a ritmicidade espontânea da ventilação



Meir, J. et al., Am.J.Physiol. (2009)

Quais são as alternativas para lidar com a **hipóxia ambiental** ao longo de horas... dias... ou anos ?



Anaerobiose facultativa

Invertebrados aquáticos: poliquetas, bivalves



Respiração bimodal

Invertebrados e vertebrados aquáticos: crustáceos, peixes, anfíbios

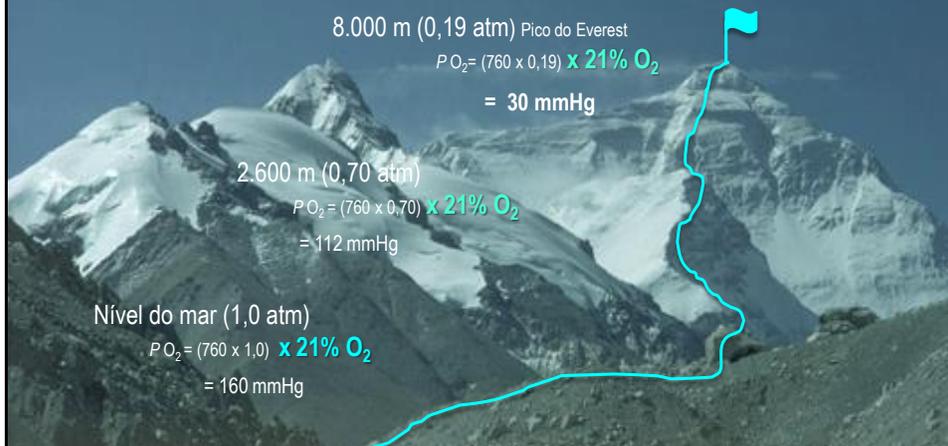


Tolerância e adaptação

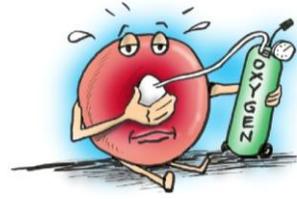
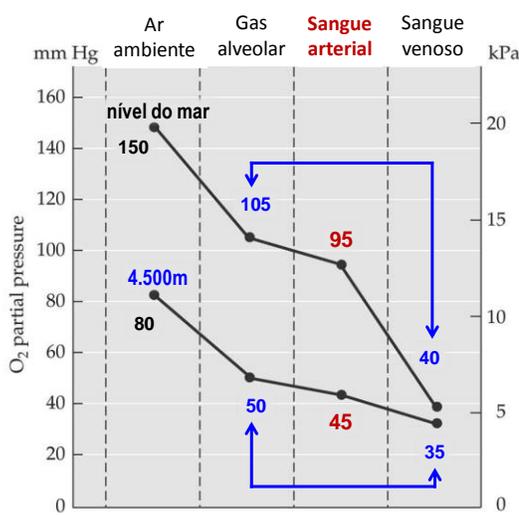
Invertebrados e vertebrados, inclusive certas aves e mamíferos

Hipóxia em Altitude

A composição fracional do ar atmosférico seco é constante até 100 km de altitude, porém, a cada ~5,5 km de altitude, a pressão atmosférica declina ~50% e a pressão parcial dos gases diminui na mesma proporção.



TROCAS GASOSAS EM ALTITUDE ELEVADA



- A **4.500m** de altitude, a PO_2 do ar inspirado diminui ~50% em relação ao nível do mar e a PO_2 alveolar se aproxima da PvO_2
- **↓ gradiente de difusão e o fluxo de O_2 na membrana alvéolo-capilar**
- **Consequência:**
↓ PO_2 arterial (hipóxia)

Respostas agudas

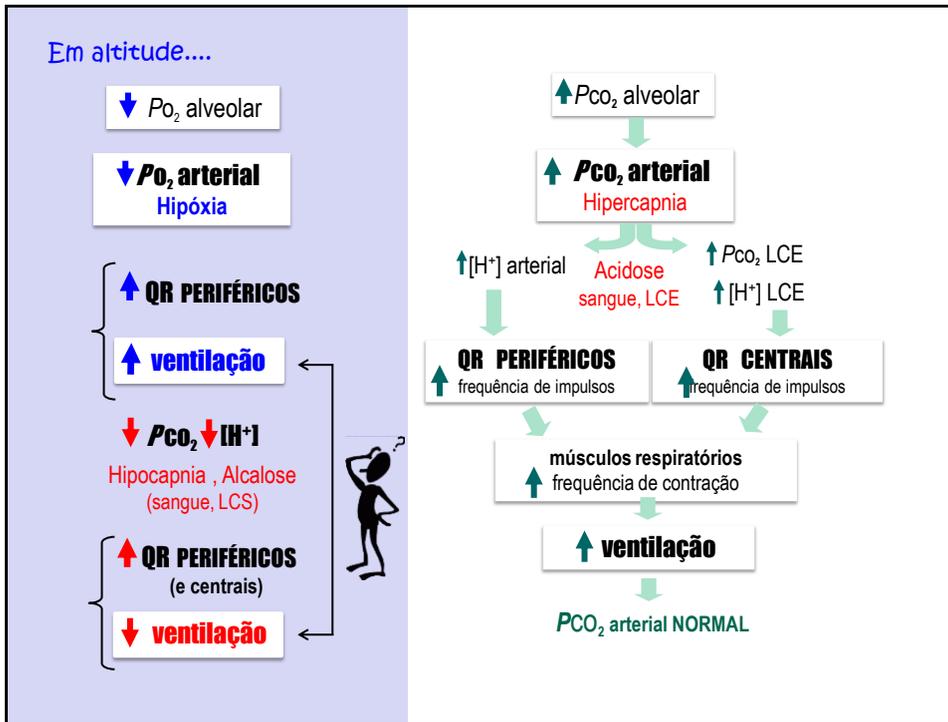


- **Hiperventilação:** primeiro e mais importante ajuste à hipóxia ambiental, causa **↑ fr** de repouso e sub-máxima e proporciona **↑ PO_2 alveolar**
- **Outras:** **↑ fc** de repouso e sub-máxima e da pressão sanguínea; ativação da glicólise anaeróbia e aumento da **↑ produção de lactato**

Consequências:

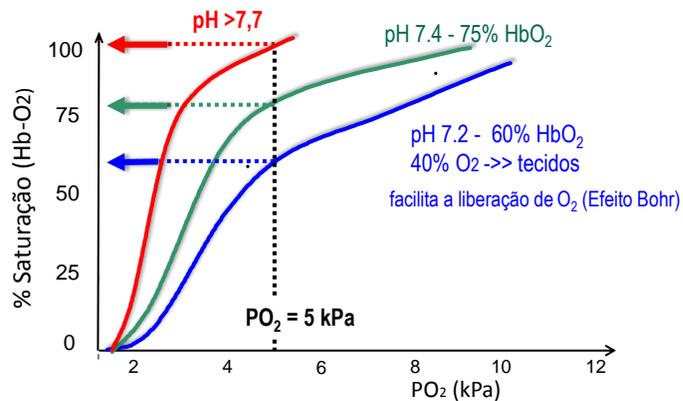
- Melhora na captação e transporte de O_2 porém **↓ CaO_2** e a capacidade de realizar trabalho
- **↓ PCO_2 ↑ pH** do plasma, causando....

Alcalose respiratória ?!



Alcalose em altitude

A alcalose de origem ventilatória aumenta a afinidade Hb-O₂ e facilita a captação de O₂, porém, dificulta sua liberação para os tecidos

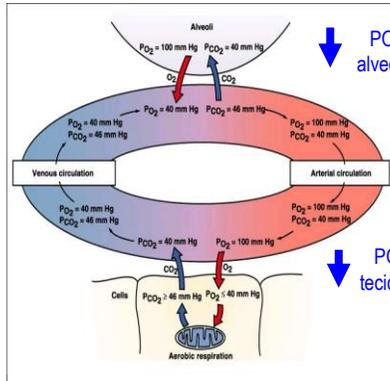


No curto prazo, moduladores (ex. 2,3-DPG nas hemácias) e ajustes renais revertem os efeitos da alcalose.

No longo prazo, alterações em alguns poucos aminoácidos da molécula da Hb levaram ao aumento da afinidade por O₂ em roedores, **camelídeos**, aves, anfíbios que vivem em altitudes elevadas.

Vasoconstrição pulmonar hipóxica (HPV)

Ajustes de fluxo sanguíneo pulmonar em altitude



Vasoconstrição
(arteríola pulmonar)

- ↓ Fluxo sanguíneo (mL/s)
- ↓ Velocidade (cm/s)
- ↑ Tempo de trânsito

Vasodilatação
(arteríola sistêmica)

- ↑ HPV com o tempo de exposição à hipóxia em altitude: ↑ resistência ao fluxo sanguíneo pulmonar, compensado por ↑ débito cardíaco
- ↑ tempo de trânsito do sangue na membrana respiratória: supõe-se que esse efeito, junto à eritropoiese, resulte em melhora nas condições de difusão de O_2 e de ligação $Hb-O_2$.

Aclimatização à hipóxia

- aumento da excreção renal de bicarbonato e correção do pH
- aumento da produção de hemácias
- **vasoconstrição pulmonar hipóxica (HPV)**
- **vasodilatação sistêmica**

Consequências:

- intensifica a hiperventilação
- aumento da viscosidade sanguínea e tendência à formação de coágulos
- **tendência à edema pulmonar e insuficiência respiratória**
- **tendência à edema cerebral devido à dilatação de arteríolas cerebrais**

“Mal da Montanha”

Dias ... Semanas ... Meses



Aclimatização à altitude em atletas



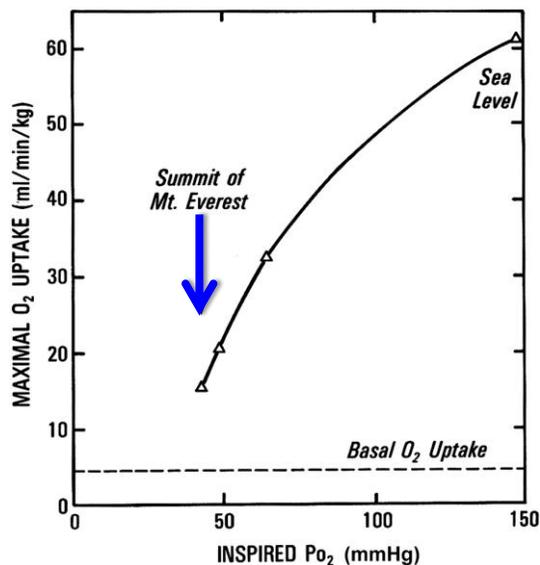
Atletas profissionais aceleram a evolução dos ajustes:

- **EPO** – injeção do hormônio intensifica a resposta policitêmica
- **Reproxygen** – aumenta o conteúdo de RBCs
- **Diamox** – inibe a anidrase carbônica nos glomérulos renais e acelera a compensação renal da alcalose, intensificando a resposta hiperventilatória
- **Outros** - medicação específica para redução da FC e pressão sanguínea

Aclimatização adequada é essencial. Idealmente, alpinistas escalam progressivamente e, a partir de 3.000m, ascendem no máximo 300m por dia, intercalando um período de repouso de um dia a cada três dias. Diante de sintomas do "Mal da Montanha", a escalada é interrompida por 24h e, caso os sintomas persistam, o indivíduo desce ao menos 500m para recuperação.



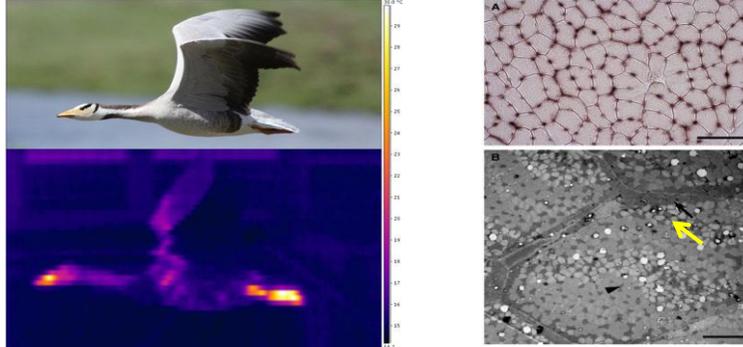
Porém...



West, J. B. Integr. Comp. Biol. 2006 46:25-34

Alto desempenho em altitudes elevadas

O ganso 'bar-headed' voa sobre o Himalaia durante a migração anual



Como suporta as altas taxas metabólicas do voo em condições hipóxicas?

- pulmões maiores, resposta ventilatória à hipóxia maior, **afinidade Hb-O₂ elevada**
- densidade de capilares maior na musculatura cardíaca e esquelética
- densidade mitocondrial maior, mitocôndrias junto à sarcolema reduzem a distância de difusão

↑ capacidade de difusão nos pulmões e nos músculos do voo

Storz J F et al. 2010; Scott et al., 2009