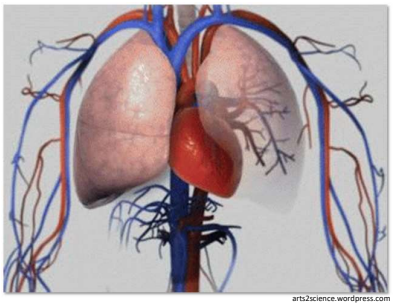
Universidade de São Paulo
Disciplina: RFA-5706
FARMACOLOGIA CARDIOVASCULAR

O sistema respiratório e o sistema cardiovascular

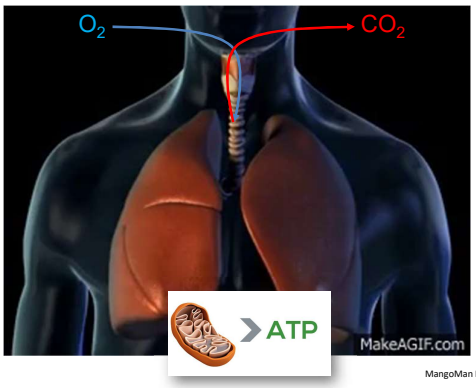
Mateus Ramos Amorim

Ribeirão Preto - 2020

Integração cardiovascular e respiratória

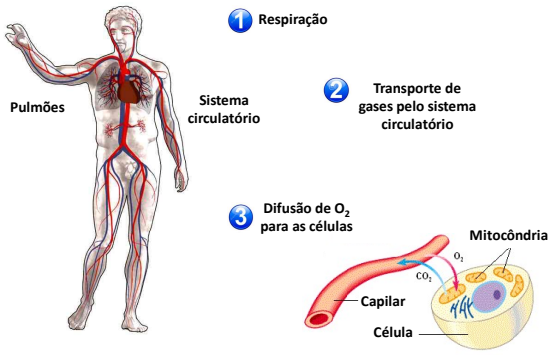


Troca de gases



MangoMan Nutrition

Aporte de O_2 aos tecidos de organismos multicelulares

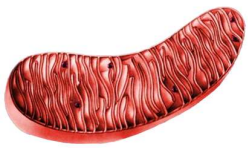


O Oxigênio e a produção de ATP

A adenosina trifosfato (ATP) , é uma molécula que armazena energia proveniente, principalmente, da degradação da glicose.

Glicólise anaeróbia : 2 ATPs

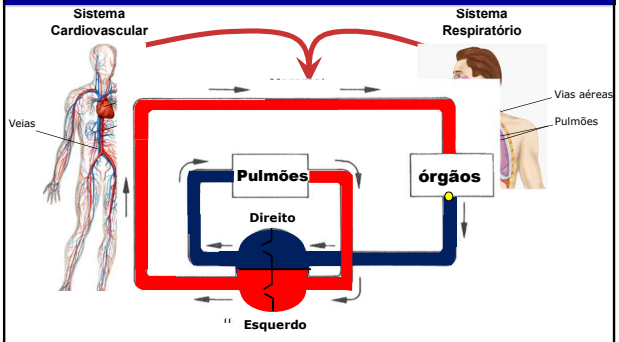
Respiração aeróbia : 36 ATPs



90% da produção de ATP é dependente da presença de oxigênio

(knowwhy.com.br)

Por que precisamos dos sistemas cardiovascular e respiratório?



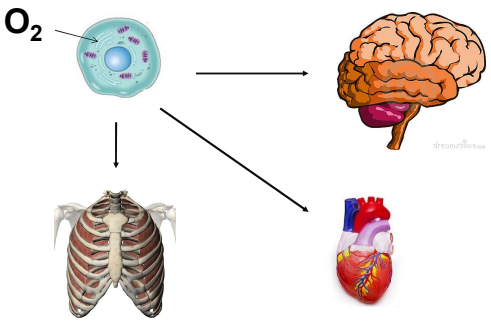
O funcionamento adequado dos sistemas cardiovascular e respiratório é indispensável para o suprimento de **oxigênio** às células e para a manutenção da **vida**.

Roteiro da aula

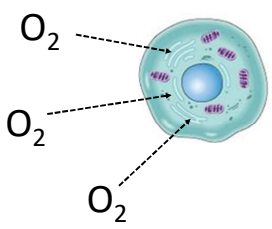
- A importância do O_2 para o metabolismo celular;
- Ventilação pulmonar e captação do O_2 em mamíferos;
- Controle neural da respiração;
- Controle neural da pressão arterial;
- Integração cardiovascular e respiratória.

O O_2 é fundamental para o funcionamento dos tecidos do corpo

O consumo de oxigênio pelo corpo humano é elevado

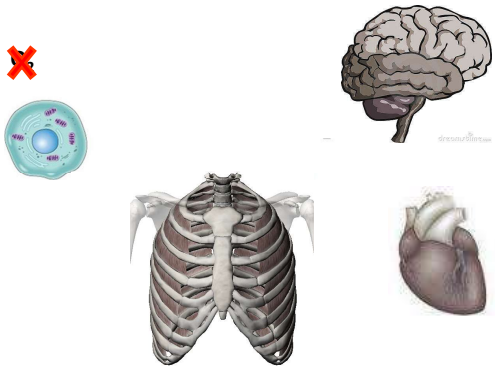


Organismos unicelulares captam oxigênio do ambiente por difusão através da membrana



Paramecium sp

A falta do O_2 leva à morte celular e tecidual



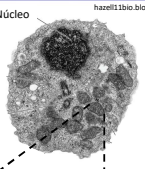
(http://nutricaoinformacao.blogspot.com.br/2012/03/necrose-e-apoptose.html)

O oxigênio é importante para a produção de energia na forma de ATP pelas mitocôndrias

Organismo multicelular

Célula

Núcleo



Mitocôndria

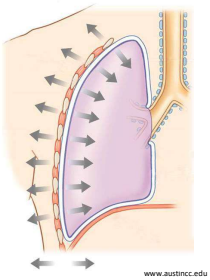
$$\text{Glicose} + 6H_2O + 6O_2 \rightarrow 6CO_2 + 6H_2O + 38\ ATP$$

www.ibimes.com

Captação de O_2 em mamíferos

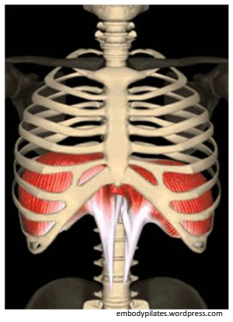
O aparelho respiratório em mamíferos

Os pulmões constituem um órgão de paredes finas e são responsáveis pela captação e troca de gases



Controle neural da respiração

A contração do diafragma promove expansão da caixa torácica e redução da pressão intratorácica

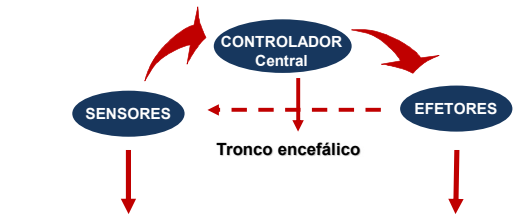


A inspiração é um processo ativo do ponto de vista mecânico e neural.

A expiração é um processo passivo do ponto de vista mecânico e ativo do ponto de vista neural.

Como é feito o controle da atividade do diafragma?

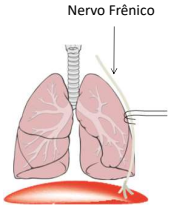
Sistemas de controle respiratório



West, ***Fisiologia Respiratória***, 2013

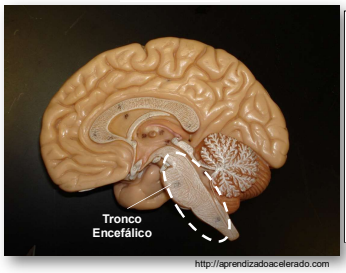
O nervo frênico controla a atividade do diafragma

A atividade do nervo frênico é caracterizada pelo formato em rampa



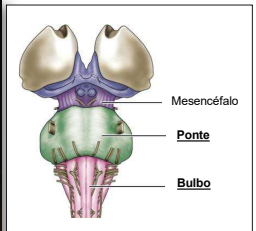
O ritmo respiratório é gerado no tronco encefálico

Corte sagital

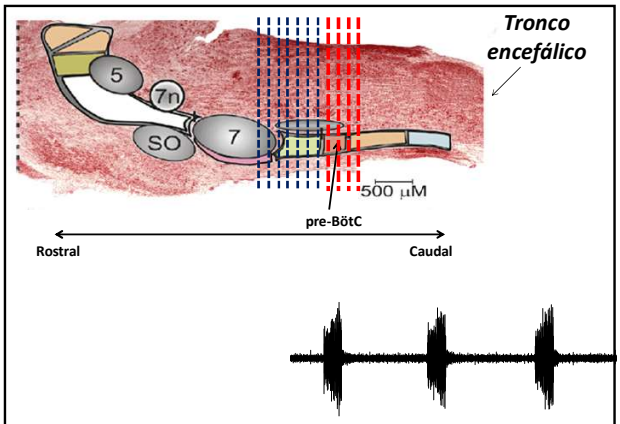


http://aprendizadoacelerado.com

Visão ventral

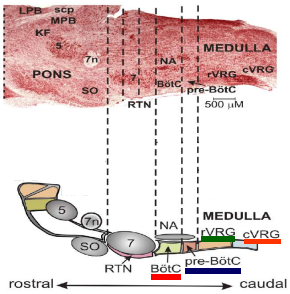


http://memorize.com/neuro-brainstem-anatomy/xipepiwu



Baseado em Smith et al., 1991 e 2007

A região que controla a respiração esta localizada na superfície ventral do bulbo



Complexo Bötzinger – neurônios expiratórios

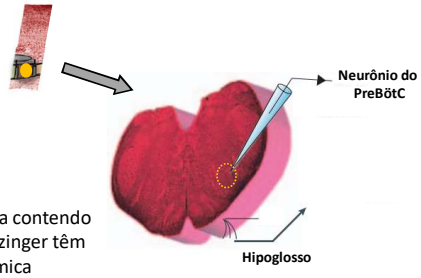
Complexo pré-Bötzinger – neurônios inspiratórios

Porção rostral do VRG – neurônios pré-motores inspiratórios

Porção caudal do VRG – neurônios pré-motores expiratórios

Smith et al, J Neurophysiol. 2007

Propriedade rítmica da rede respiratória

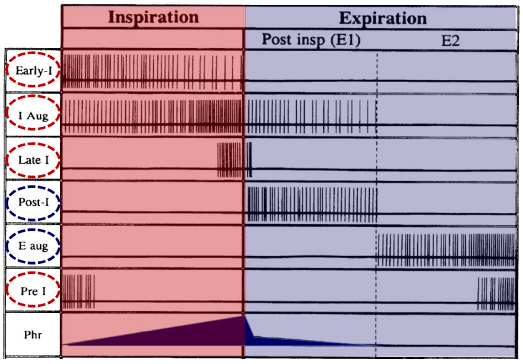


Baseado em Smith et al., 1991 e 2007

Os neurônios da fatia contendo a região do Pré-Bötzinger têm atividade rítmica

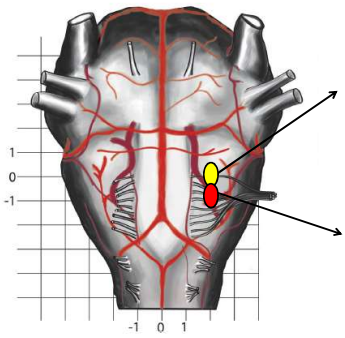
Baseado em Smith et al., 1991 e Feldman & Del Negro, 2006

Atividade de diferentes neurônios respiratórios



Modificado de Bianchi e cols., 1995

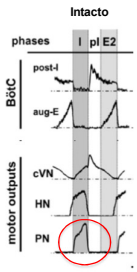
A região do cérebro que controla a respiração esta localizada na superfície ventral do bulbo

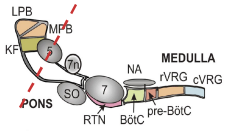


Complexo Bötzinger (neurônios expiratórios)

Complexo Pré-Bötzinger (neurônios inspiratórios)

Parabraquial e Kölliker-Fuse: importantes núcleos pontinos envolvidos com a atividade pós-inspiratória

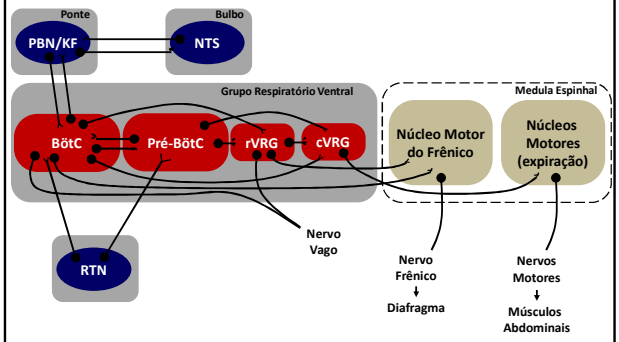




A transecção entre a ponte e o bulbo abole a atividade pós-inspiratória e aumenta a duração da inspiração

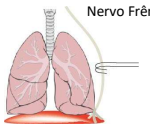
Modificado de Smith et al., 2007

Organização funcional das redes neuronais respiratórias

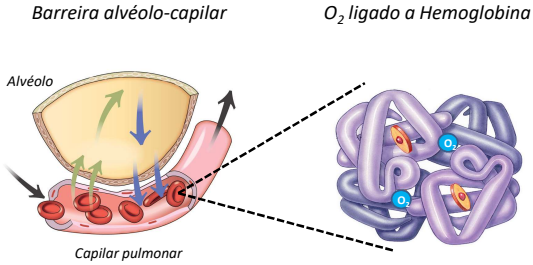


Fases do ciclo respiratório

Neurônios INSPIRATÓRIOS envolvidos na geração do ritmo respiratório

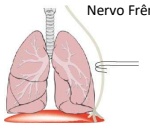


Difusão de O_2 do alvéolo pulmonar para o sangue e ligação à hemoglobina



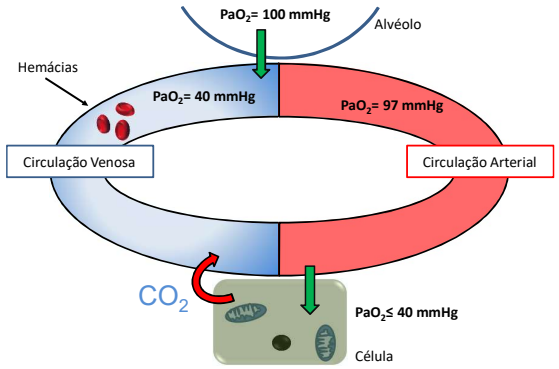
(Modificada de Silverthorn, 2010)

Neurônios EXPIRATÓRIOS envolvidos na geração do ritmo respiratório



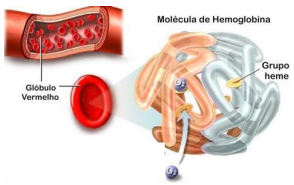
Como o O_2 chega até as células?

Trocas gasosas (O_2 e CO_2)



O íon Ferro e a hemoglobina

O_2 ligado a Hemoglobina



O íon Ferro

Ligação reversível

$Hb + O_2 \rightleftharpoons HbO_2$

Transporte de O_2 dissolvido

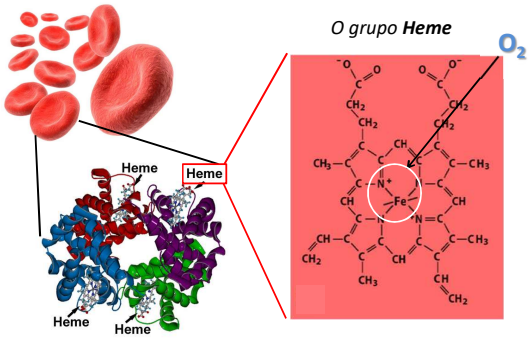
Dissolvido: ***0,3 mL O_2/ 100 ml de sangue***

Consumo de O_2 no repouso:
250 mL/min

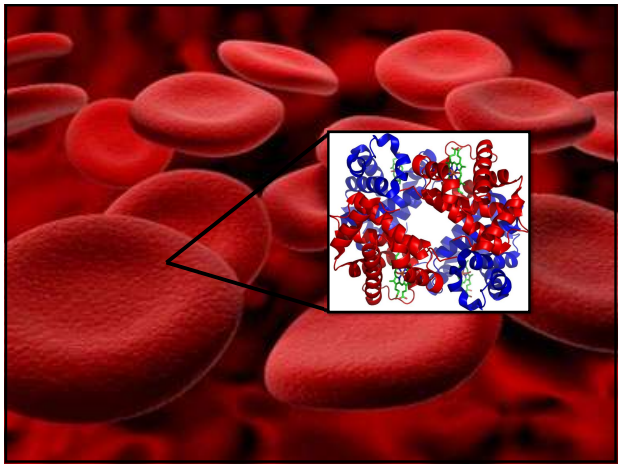
Débito Cardíaco = 5 L/min

*Seria necessário um DÉBITO CARDÍACO de **80 L** de sangue/ min*

Hemoglobina A



*O grupo **Heme***

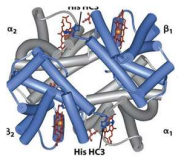


Conformações da Hemoglobina

FORMA T (Tensa)

-Forma desoxigenada

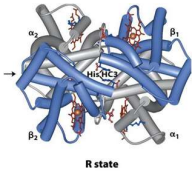
-Baixa afinidade pelo Oxigênio



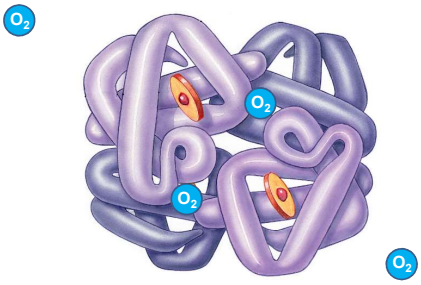
FORMA R (Relaxada)

-Forma oxigenada

-Alta afinidade pelo Oxigênio



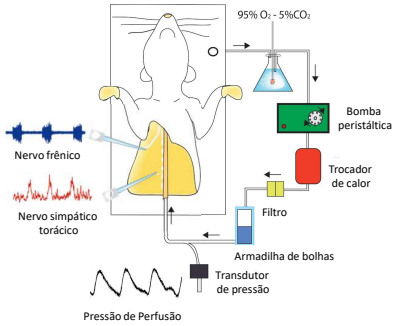
Ligação O_2 - Hemoglobina



(Modificada de Silverthorn, 2010)

Preparação coração-tronco cerebral isolados

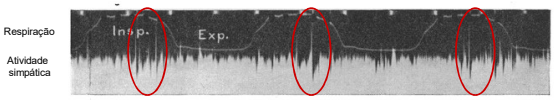
Registros de nervos simpático e respiratórios



Integração cardiorrespiratória

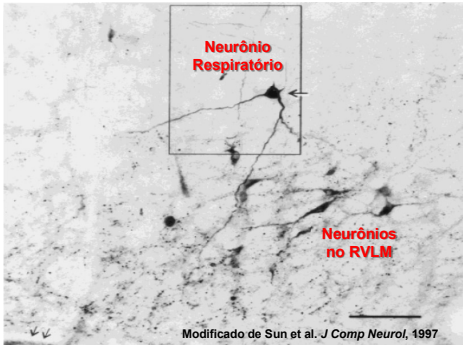
O acoplamento simpático-respiratório

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1932
Sir Charles Sherrington, Edgar Adrian



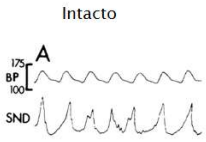
Modificado de Adrian e cols., *J Physiol*.,1932

Os neurônios respiratórios e pré-simpáticos estão localizados na superfície ventral do bulbo



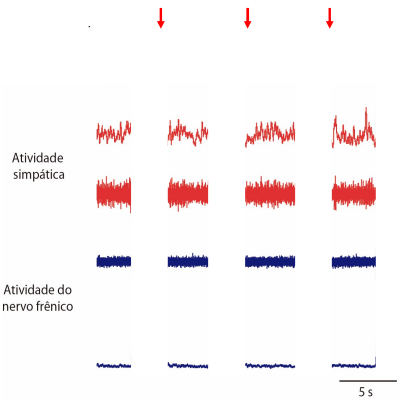
Modificado de Sun et al. *J Comp Neurol*, 1997

Acoplamento cardiorrespiratório ocorre independente de estímulos corticais e periféricos

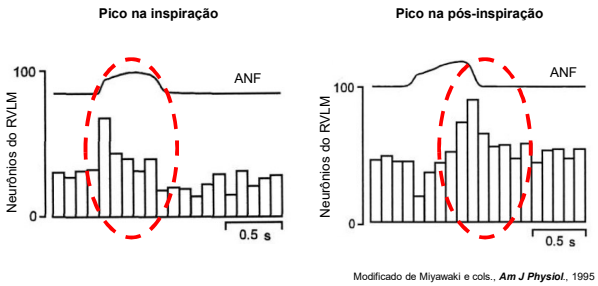


Barman SM e Gebber GL. 1980

Integração cardiovascular e respiratória



Neurônios pré-simpáticos são modulados pelos neurônios respiratórios

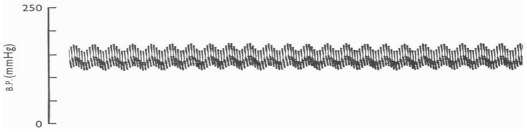


Modificado de Miyawaki e cols., ***Am J Physiol***., 1995

Ondas de Traube - Hering

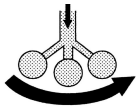
Ludwig Traube
1818-1876

Ewald Hering
1834-1918



Arritmia sinusal respiratória

Inspiração
(↑Débito cardíaco)

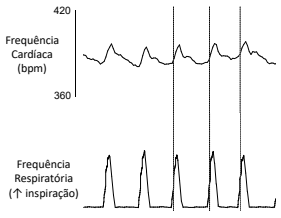


Hayano e cols 1996

Arritmia Sinusal Respiratória

Ludwig Traube

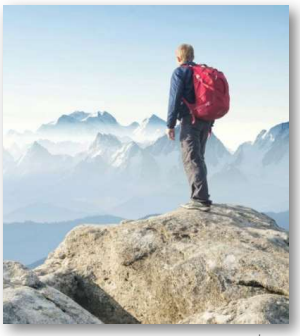
Ewald Hering



Anrep et al, 1936

Quimiorreflexo periférico

Hipóxia



www.vix.com

Diminuição do P_{O_2} atmosférico

⬇

Diminuição do P_aO_2 (**HIPÓXIA**)

⬇

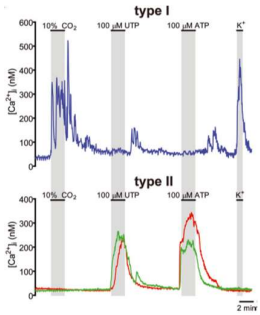
Quimiorreflexo periférico (**Corpúsculo carotídeo**)

⬇

Ajustes **respiratórios**; cardiovasculares e comportamentais

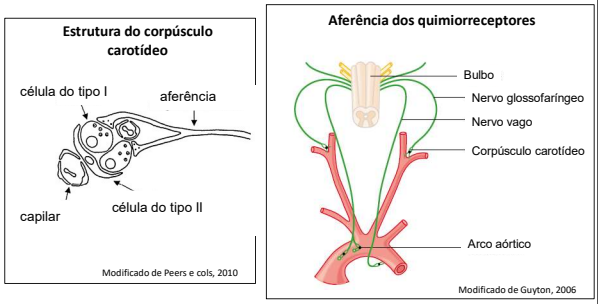
Cultura de células do corpúsculo carotídeo

Identificação funcional

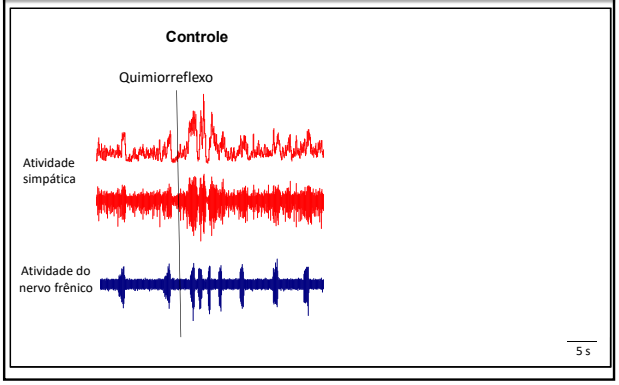


Zhang e cols., ***J Physiol.*** 2012

Quimiorreceptores

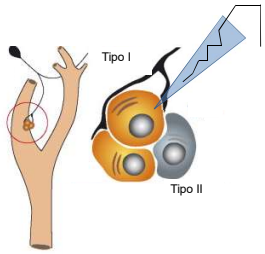


A estimulação dos quimiorreceptores periféricos promove simpato-excitação e taquipnéia



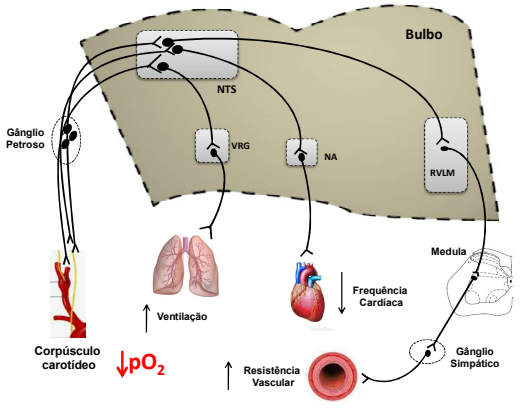
Atividade dos quimiorreceptores periféricos

A hipóxia causa a despolarização da membrana das células do tipo I



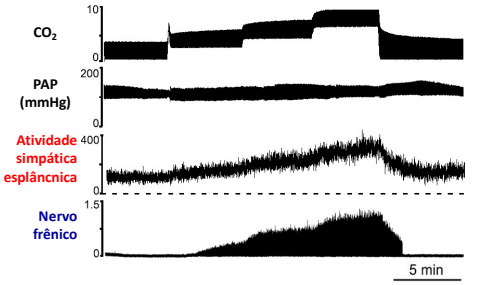
Modificado de Duprat e cols, 2007

A via neural do quimiorreflexo



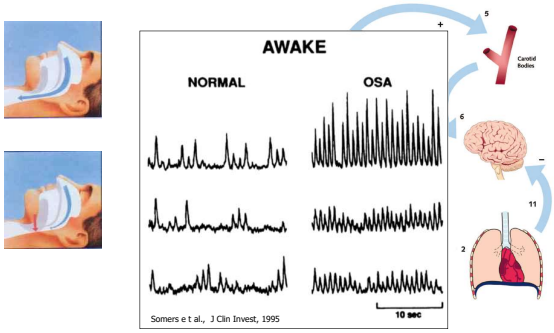
Ativação dos quimiorreceptores centrais

Hipercapnia em ratos anestesiados previamente submetidos à DSA



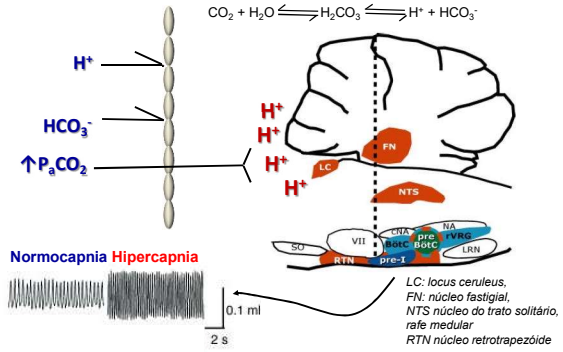
Moreira e cols., 2006

Apneia Obstrutiva do Sono



Caples et al. Ann Intern Med. 2005

Ativação dos quimiorreceptores centrais



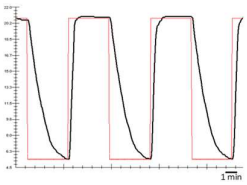
LC: locus ceruleus,
FN: núcleo fastigial,
NTS núcleo do trato solitário,
rafe medular
RTN núcleo retrotrapezóide

Gargaglioni e cols., 2010; Takakura e cols., 2006; Feldman e cols., 2003; Peng e cols., 2010

Hipóxia Crônica Intermitente

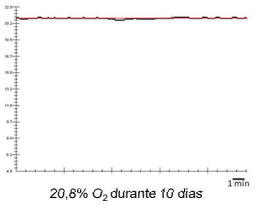
Ratos jovens (P19-P21);

Grupo HCl



6% O_2 por 30-40 s, a cada 9 min,
8 horas/dia, durante 10 dias

Grupo Controle



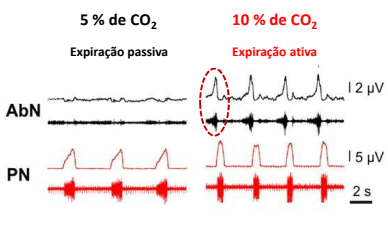
20,6% O_2 durante 10 dias

Expiração ativa durante a hipercapnia

O aumento da atividade dos músculos abdominais produz **expiração ativa**

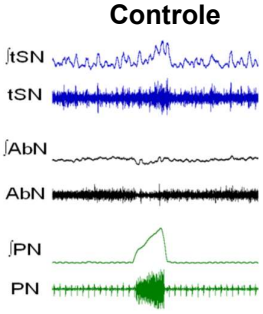
Pinterest

Nervo abdominal na preparação ***WHBP***



Molkov e cols., 2011

Hipóxia Crônica Intermitente



Zoccal e Machado. Curr Hypert Rep. 2011

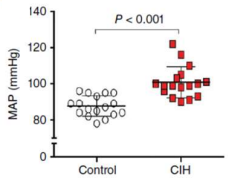
Exp Physiol 101.11 (2016) pp 1345–1358

Research Paper

Inspiratory modulation of sympathetic activity is increased in female rats exposed to chronic intermittent hypoxia

George Miguel P. R. Souza, Leni G. H. Bonagamba, Mateus R. Amorim, Davi J. A. Moraes and Benedito H. Machado

Department of Physiology, School of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 14049–900, SP, Brazil

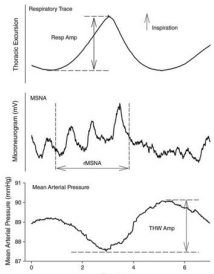


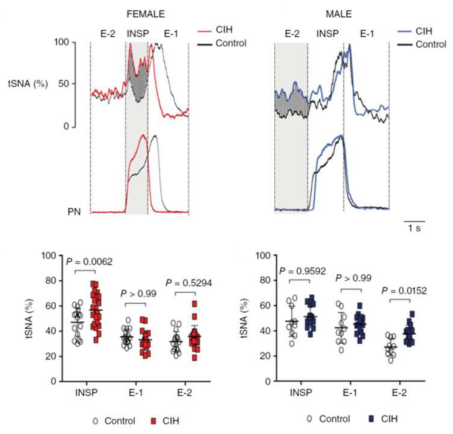
Exp Physiol 100.9 (2015) pp 1039–1051

Research Paper

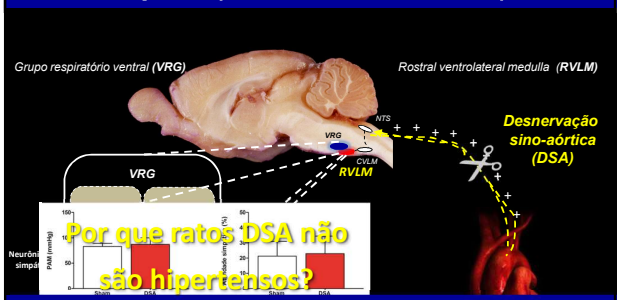
Influence of age on respiratory modulation of muscle sympathetic nerve activity, blood pressure and baroreflex function in humans

Alena Shantsila[1], David B. McIntyre[1], Gregory Y. H. Lip[2], Paul J. Fadel[3], Julian F. R. Paton[4], Anthony E. Pickering[4] and James P. Fisher[1]





Modulação respiratória da atividade simpática

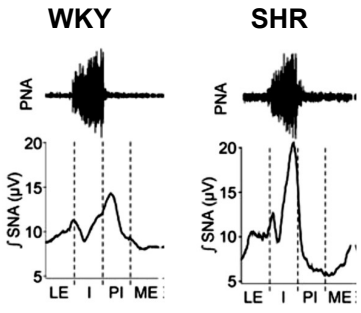


Por que ratos DSA não são hipertensos?

Hipótese:

Ocorrem alterações na rede respiratória neural após a DSA as quais contribuem para a manutenção da atividade simpática em níveis normais.

Acoplamento simpático-respiratório em ratos espontaneamente hipertensos



Simms et al., 2009

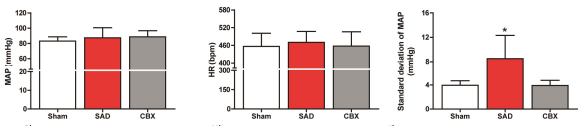
Exp Physiol 101.11 (2016) pp 1359–1370

Research Paper

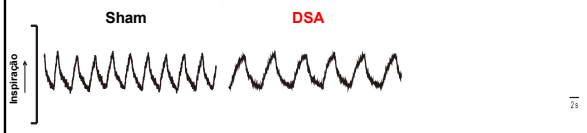
Role of respiratory changes in the modulation of arterial pressure in rats submitted to sino-aortic denervation

Mateus R. Amorim, Leni G. H. Bonagamba, George M. P. R. Souza, Davi J. A. Moraes and Benedito H. Machado

Department of Physiology, School of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 14049–900, SP, Brazil



Alterações respiratórias em ratos DSA acordados

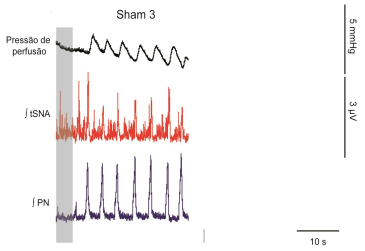


Amorim e cols., 2016

A frequência e o volume minuto respiratórios foram reduzidos e o tempo de inspiração foi aumentado nos ratos DSA em relação ao grupo Sham.

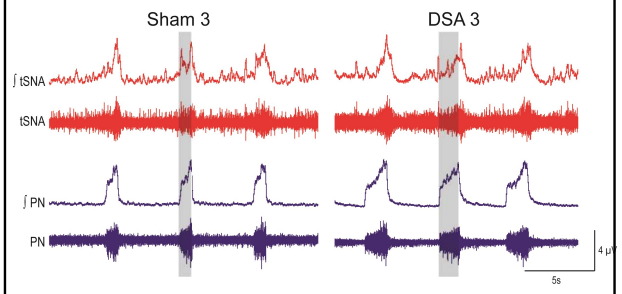
Aumento da pressão de perfusão após a restauração do padrão respiratório eupneico em ratos DSA

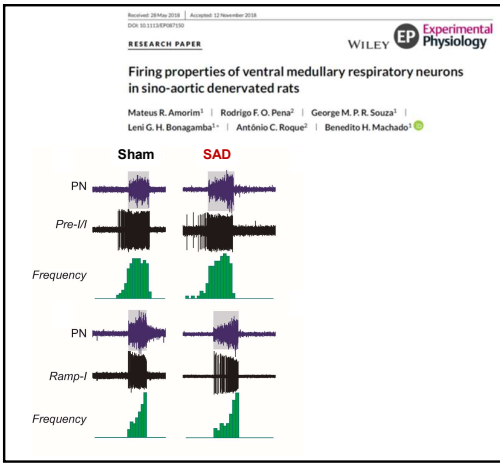
As alterações no padrão **inspiratório** neural não alteraram a atividade simpática nos ratos DSA.



Atividade simpática basal em ratos DSA

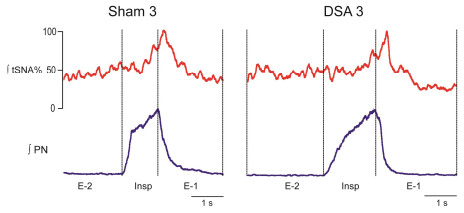
Acoplamento simpático-respiratório em ratos DSA





Atividade simpática basal em ratos DSA

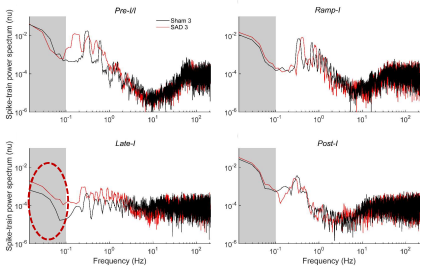
Atividade do nervo simpático torácico (ANSt)



Apesar do tempo de inspiração ser maior, o aumento da atividade simpática durante a inspiração foi similar nos ratos DSA e Sham.

Variabilidade da atividade dos neurônios inspiratórios e pós-inspiratórios após a DSA

Propriedades temporais



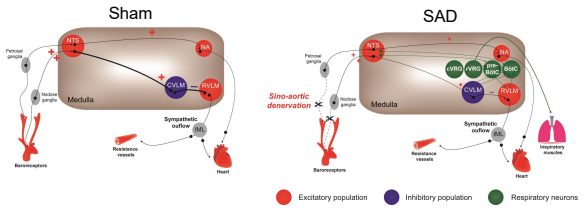
Amorim et al., ***Exp Physiol*** 2018

Current Hypertension Reports (2018) 20:2
https://doi.org/10.1007/s11906-018-0800-3

SECONDARY HYPERTENSION: NERVOUS SYSTEM MECHANISMS (M WYSS, SECTION EDITOR)

Possible Breathing Influences on the Control of Arterial Pressure After Sino-aortic Denervation in Rats

Mateus R. Amorim[1] · George Miguel P. R. Souza[1] · Benedito H. Machado[1]

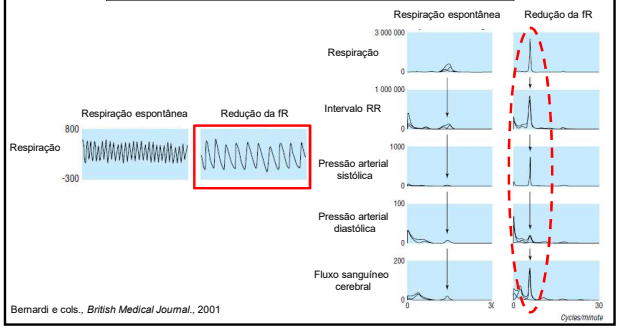


Agradecimentos

Redução da frequência respiratória em humanos

Effect of rosary prayer and yoga mantras on autonomic cardiovascular rhythms: comparative study

Luciano Bernardi, Peter Sleight, Gabriele Bandinelli, Simone Cencetti, Lamberto Fattorini, Johanna Wdowczyc-Szulc, Alfonso Lagi

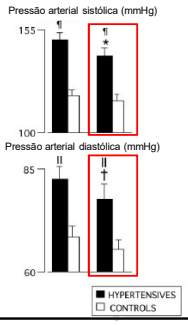


Bernardi e cols., *British Medical Journal.*, 2001

Redução da frequência respiratória em humanos

Slow Breathing Improves Arterial Baroreflex Sensitivity and Decreases Blood Pressure in Essential Hypertension

Chacko N. Joseph, Cesare Porta, Gaia Casucci, Nadia Casiraghi, Mara Maffeis, Marco Rossi and Luciano Bernardi



Joseph e cols., *Hypertension.*, 2005