

# Controle neural da ventilação: contribuições do bulbo e cerebelo

Neural control of ventilation: contributions of medulla oblongata and cerebellum

**Carlos Banjai<sup>1</sup>, Vitor Engrácia Valenti<sup>2</sup>, César Luis Nascimento<sup>1</sup>, Luiz Carlos de Abreu<sup>3</sup>**

## RESUMO

**Introdução.** O controle ventilatório requer a interação de diversas estruturas localizadas no Sistema Nervoso Central (SNC) relacionadas como participantes da gênese e modulação da atividade ventilatória. **Objetivo.** Descrever as contribuições neurais na modulação do ritmo ventilatório. **Método.** Revisão bibliográfica entre os anos de 2007 e 2008 no portal Medline (via EBSCO/HOST), delimitada em estudos datados entre 1997 e 2007. **Resultados.** Existem hipóteses sobre a participação do cerebelo em atividades não somáticas (viscerais e imunológicas) bem como na modulação da ventilação. O papel modulatório é decorrente do balanço entre a atividade inibitória de seu córtex e a atividade facilitatória exercida pelos seus núcleos profundos. Estes núcleos possuem diferentes funções na modulação da ventilação, participando de reflexos ventilatórios por estímulos químicos ou mecânicos. O núcleo fastigial rostral (NFr) apresenta regiões quimiossensíveis a dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) e íons hidrogênio (H<sup>+</sup>), capazes de aumentar a ventilação em situações de hipercapnia média ou severa. Há atividade cerebelar difusa durante a dispneia induzida de forma aguda por CO<sub>2</sub>. **Conclusão.** O cerebelo está significativamente envolvido na modulação ventilatória, em situações de hipercapnia média e severa (intensa ou grave), associando-se a outras regiões do SNC na integração de reflexos ventilatórios evocados por estímulos químicos e mecânicos.

**Unitermos.** Cerebelo, Bulbo, Ventilação.

**Citação.** Banjai C, Valenti VE, Nascimento CL, Abreu LC. Controle neural da ventilação: contribuições do bulbo e cerebelo.

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina do ABC, Santo André-SP, Brasil

**1.** Fisioterapeuta. Especialista em Fisiologia Humana. Departamento de Morfologia e Fisiologia da Faculdade de Medicina do ABC, Santo André-SP, Brasil.

**2.** Fisioterapeuta. Especialista em Fisiologia Humana. Doutorando. Departamento de Medicina, Disciplina de Cardiologia da UNIFESP. Departamento de Morfologia e Fisiologia da Faculdade de Medicina do ABC, Santo André-SP, Brasil.

**3.** Fisioterapeuta. Doutor. Departamento de Morfologia e Fisiologia da Faculdade de Medicina do ABC e Departamento de Saúde Materno Infantil da Faculdade de Saúde Pública da USP, São Paulo-SP, Brasil.

## SUMMARY

**Introduction.** The ventilation control requires diverse interactions situated in the central nervous system participating in the onset and modulation of the ventilator activity. **Objectives.** To describe the neural contribution on respiratory rhythm. **Method.** Bibliographic review between 2007 and 2008 in the Medline (via EBSCO/HOST), based on papers dated between 1997 and 2007. **Results.** There are hypothesis about cerebellum participation in non somatic (visceral and immunological) as well as in the respiratory modulation. Its modulator role is based on inhibitory activity of its cortex and facilitator role is based on the inhibitory activity of its cortex and the facilitator role of its deep nucleus. Those nucleuses have different role on respiratory modulation, participating in ventilator reflex due to chemical or mechanical stimulus. The rostral fastigial nucleus present chemosensitive regions to carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) and hydrogen ions, which increase respiration in middle or severe hypercapnic situations. There is diffuse cerebellum activity during induced dyspnea in acute form by CO<sub>2</sub>. **Conclusion.** The cerebellum is significantly involved in the respiratory modulation, in situations such as middle or severe hypercapnic conditions, associated to other regions of the central nervous system in the interaction of ventilator reflex evoked by chemical or mechanic stimulus.

**Keywords.** Cerebellum, Medulla oblongata, Ventilation.

**Citation.** Banjai C, Valenti VE, Nascimento CL, Abreu LC. Neural control of ventilation: contributions of medulla oblongata and cerebellum.

Endereço para correspondência

Carlos Banjai/Departamento de Morfologia e Fisiologia  
Av. Príncipe de Gales, 821  
CEP 09060-650, Santo André-SP, Brasil.  
Fone: (11) 49935403 / Fax: (11) 49935427  
E-mail: banfisio@hotmail.com

Artigo de Revisão

Recebido em: 30/07/2008

Revisado em: 31/07/2008 a 30/09/2008

Aceito em: 01/10/2008

Conflito de interesses: não

## INTRODUÇÃO

A respiração é um processo complexo que envolve eventos celulares químicos e fisiológicos, ocorrendo a partir da conversão de substratos do metabolismo em ATP pela fosforilação oxidativa. Este processo requer a captação do oxigênio no meio ambiente e a remoção do dióxido de carbono. A troca gasosa, necessária para que aconteça a captação de oxigênio, ocorre nos pulmões, havendo a necessidade de que estes órgãos sejam devidamente ventilados. Assim, o pulmão realiza a ventilação como processo de entrada e saída de ar<sup>1</sup>.

A inspiração e expiração são propiciadas pela atividade mecânica e propriedades da caixa torácica e músculos ventilatórios. Estes últimos têm sua função contrátil dependente dos tratos e nervos que os ligam às estruturas supra-segmentares envolvidas com a geração e modulação da ventilação espontânea. Descargas rítmicas são produzidas no tronco encefálico e reguladas pelas alterações das pressões parciais dos gases oxigênio, dióxido de carbono e concentração hidrogeniônica no sangue, com influências não químicas no controle da ventilação<sup>1</sup>.

A participação das diversas áreas neurais bem como os mecanismos pelos quais exercem suas influências nesta atividade não está bem definida, além de serem extensamente estudados recentemente. Diante disso, o objetivo dessa revisão consiste em descrever os mecanismos neurais envolvidos no controle da ventilação, com principal ênfase na participação do cerebelo.

## MÉTODO

Realizou-se um estudo de revisão para o período de dezembro de 2007 a julho de 2008, de artigos dos periódicos publicados entre os anos de 1997 e 2007, nas bases de dados do Lilacs, Medline, SciELO e Periódicos Capes. Utilizou-se a estratégia de cruzamento das palavras-chave "Cerebelo", "Bulbo", "Respiração", "Modulação respiratória".

## RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta os principais estudos referentes às descobertas das áreas neurais envolvidas na modulação de parâmetros ventilatórios.

As Figuras 1 e 2 mostram áreas cerebelares e pontinas que se relacionam com a concentração de oxigênio.

Tabela 1. Principais estudos referentes ao controle neural dos parâmetros ventilatórios.

Estudo	Principais Encontrados
Feldman et al, 2003 <sup>3</sup>	Complexo pré-Bötziinger é importante na gênese do ritmo ventilatório.
Gray et al, 2001 <sup>5</sup>	GABA e substância P são neurotransmissores envolvidos no processo de informações no Complexo pré-Bötziinger.
Cruz-Sanches et al, 1997 <sup>32</sup>	O núcleo fastigial é a região mais importante do cerebelo na modulação dos parâmetros ventilatórios em mamíferos.
Yates et al, 2002 <sup>36</sup>	Núcleos vestibulares enviam projeções aos nervos motores que controlam a contração de músculos da respiração.
Nattie et al, 2001 <sup>18</sup>	Os quimoceptores centrais são sensíveis principalmente a alterações na concentração de oxigênio
Xu et al, 1997 <sup>39</sup>	O cerebelo faz parte do circuito responsável pela tosse em gatos.

## DISCUSSÃO

Uma incerteza que se manteve durante muitos anos foi sobre a origem dos impulsos que ativavam os motoneurônios medulares envolvidos na inspiração. Diversos estudos demonstraram que a coluna localizada na região ventrolateral do bulbo, o complexo pré-Bötziinger, parece ser o local da gênese do ritmo ventilatório em mamíferos adultos e no período perinatal<sup>2-4</sup>. Distúrbios neurais nesta área e suas adjacências modificam o padrão ventilatório de maneira acentuada e estes neurônios, quando expostos à substância P e opióides expressavam sítios de ligação membranosos e modificavam a freqüência ventilatória<sup>3</sup>.

Foram demonstrados os efeitos da destruição bilateral de neurônios do Complexo pré-Bötziinger após injeções de substância P associada à saporina em ratos adultos, observando-se um padrão ventilatório atáxico<sup>5</sup>. Em outros estudos, evidenciou-se que o complexo Pré-Bötziinger apresenta uma população de neurônios, cujo mediador químico é o glutamato, com baixa presença de enzimas envolvidas na síntese de ácido gama-amino butírico (GABA). Estas composições de neurotransmissores contribuem para o desenvolvimento da hipótese de influência excitatória da população neuronal do complexo Pré-Bötziinger e seu papel fisiológico na gênese do ritmo ventilatório<sup>7-9</sup>.

Analizando a atividade elétrica destes neurônios foi demonstrado que a combinação da atividade da bomba eletrogênica sódio/potássio ATPase com ação hiperpolarizante supressora,

bem como presença de correntes persistentes de sódio ( $INaP$ ), direcionadas como responsáveis pelos disparos periódicos de potenciais de ação nessa região, os quais sugere-se que sejam importantes para a geração do ritmo oscilatório das células marca-passo do complexo Pré-Bötzingen<sup>9,10</sup>.

Ademais, o bulbo ainda é considerado como a principal região do centro respiratório, com dois grupamentos neuroniais bem definidos: o dorsal, localizado no núcleo do trato solitário (NTS) e adjacências e o ventral, com coluna longa de neurônios localizada ventrolateralmente no bulbo, que são os núcleos ambíguo e retroambigüo<sup>11</sup>.

O NTS recebe aferências provenientes dos barorreceptores aórticos e carotídeos, quimiorreceptores carotídeos e fibras C envolvidas nos reflexos cardiopulmonares (reflexo de Bezold-Jarisch), cujas funções estão descritas como de ativação de neurônios medulares inspiratórios e de regulação das respostas cardiovasculares<sup>11-13</sup>.

disso, o núcleo ambíguo é sede de neurônios motores que contribuem para a formação dos nervos glossofaríngeo e vago<sup>14</sup>.

A gênese das descargas rítmicas que ativam os músculos ventilatórios é espontânea e pode ser modulada por influências pontinas e vagais.

Esta região pontina é descrita como centro pneumotáxico, formada pelos núcleos parabraquial medial, lateral e complexo de Kölliker-Fuse. Parece ser a área responsável pela modulação do ritmo ventilatório na fração temporal<sup>14</sup>. A estimulação elétrica ou injeções de glutamato nesta região produziram incremento na duração da fase inspiratória e expiratória do ciclo ventilatório<sup>15</sup>. No caso de lesão desta área pontina, observou-se alentecimento no ritmo ventilatório e aumento do volume corrente respiratório. Estas alterações são intensificadas com a perda das influências vagais, determinando o aparecimento de espasmos inspiratórios prolongados denominados como apneuse<sup>16</sup>.

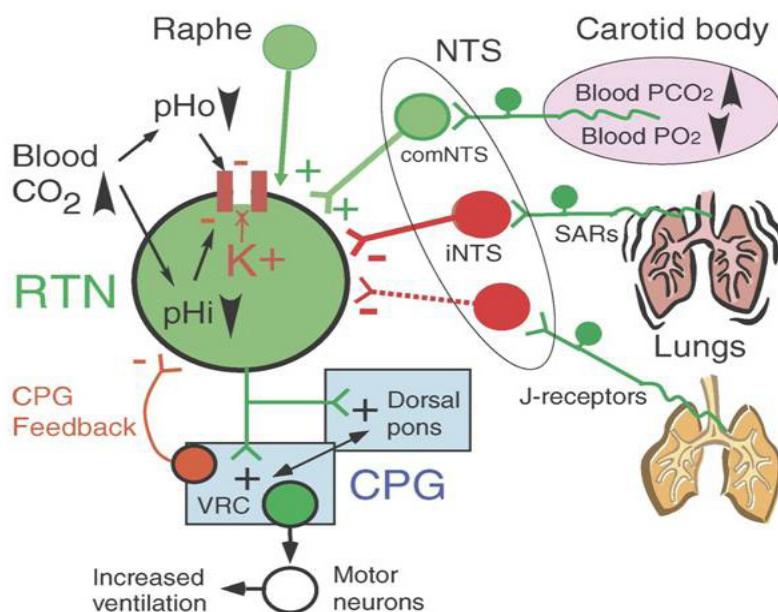


Figura 1. Esquema representando via sugerida entre Núcleos do Trato Solitário e Núcleo Retrotrapezóide (adaptado de Moreira et al.<sup>12</sup>).

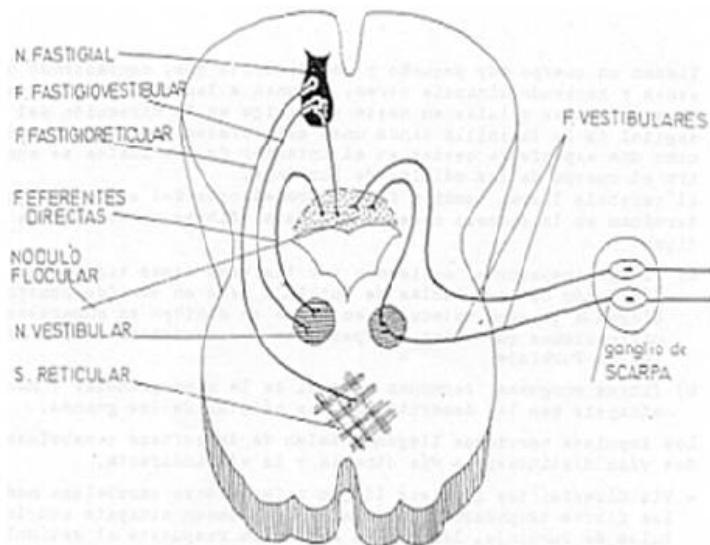


Figura 2. Conexões do arquicerebelo  
(adaptado de [www.apuntesdeanatomia.com](http://www.apuntesdeanatomia.com)).

cos do sangue constituem estímulos modulatórios da atividade ventilatória fornecendo aferências, a partir dos quimiorreceptores<sup>17,18</sup> sobre as mudanças nas pressões parciais de O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> bem como da concentração hidrogeniônica aos centros ventilatórios do tronco encefálico.

A hipercapnia é o principal estímulo para aumentar a ventilação em neonatos<sup>19</sup>, sendo que in vitro a quimiossensibilidade ao CO<sub>2</sub> dos neurônios da rafe aumenta com a idade pós-natal<sup>20</sup>. O pH intra e extracelular constitui, também, estímulo para os quimiorreceptores centrais. A proporção de sistemas neuronais que respondem a estes estímulos apresenta grande variação (15% a 90%) dependendo dos critérios utilizados em pesquisa para definir um determinado grupo celular como quimiossensível<sup>21</sup>. As regiões que teriam esta função no SNC são: o NTS, locus ceruleus, núcleos centrais da rafe, complexo Pré-Botzinger, núcleo fastigial e núcleo retrotrapezóide<sup>17,21</sup>.

As entradas provenientes dos quimiorreceptores periféricos são cruciais na manutenção da pressão de oxigênio (PO<sub>2</sub>) que, aliadas a áreas quimiossensíveis centrais para este gás, podem desencadear as respostas cardioventilatórias observadas durante hipoxia. Estes locais centrais especializados localizam-se na porção inferior do hipotálamo e NTS<sup>17</sup>.

Ainda são mínimas as descrições sobre a contribuição de outras estruturas supra-segmentares no controle da ventilação. Foi identificada

a conexão de interneurônios em múltiplos níveis (medula espinhal, bulbo, ponte, cerebelo, mesencéfalo, diencéfalo e telencéfalo) o que parece dar suporte à hipótese da integração da atividade ventilatória<sup>22</sup>.

Ressalta-se o papel desempenhado pelo cerebelo na cognição, aprendizado e memória bem como no comportamento emocional e atividades não somáticas (viscerais e imunológicas)<sup>23,24</sup>. Parece que a atividade excitatória, proporcionada por estas vias histaminérgicas sobre o córtex e núcleos cerebelares são mediadas por receptores metabotrópicos H1 e/ou H2. Além disso, projeções diretas provenientes de todos os núcleos cerebelares (vias cerebelohipotalâmicas) direcionam-se para quase a totalidade do hipotálamo<sup>25</sup> e podem estar envolvidas na regulação cardiovascular, osmótica, respiratória, miccional, imune e emocional, dando suporte à hipótese de que o cerebelo é um modulador e coordenador essencial da integração motora, visceral e de respostas comportamentais.

Durante muito tempo, estas funções não somáticas vinculadas à atividade cerebelar foram negligenciadas porque lesões parciais ou totais cerebelares não são incompatíveis com a manutenção da vida. Isto se aplica, principalmente, ao papel do cerebelo na modulação ventilatória em humanos, uma vez que as cerebelotomias não afetam significativamente o padrão respiratório dentro de condições normais (padrão eupneico)<sup>26</sup>.

Em determinadas condições patológicas parece haver repercussão dos distúrbios cerebelares no controle da respiração. Crianças com lesões de-

correntes de ressecções parciais do cerebelo apresentavam sincronização alterada dos músculos respiratórios<sup>26</sup>. Para testar sua hipótese acompanharam a evolução de 36 crianças. Relataram que a PCO<sub>2</sub> em 19% destas crianças estava elevada, documentando eventos de apnêa e bradipnêa dentro do primeiro mês após a ressecção e necessidade de assistência ventilatória mecânica para outras três crianças. Concluíram que as crianças que sofreram ressecções cerebelares têm incremento da incidência de apnêa, hipoventilação e hipoxemia que não podem ser explicados por doença pulmonar e que alguns requerem assistência ventilatória mecânica prolongada.

Outras afecções descritas são: Síndrome de Joubert, definida como uma desordem autosômica recessiva cujas principais características são hipoplasia cerebelar, hipotonia, atraso no desenvolvimento, padrões respiratórios anormais e movimentos anormais dos olhos<sup>27-29</sup>; atrofia olivopontocerebelar infantil<sup>30</sup>, desordem congênita neurodegenerativa rara cujas manifestações são hipotonia, ataxia cerebelar e insuficiência respiratória; Síndrome da Morte Súbita Infantil<sup>31</sup>, definida como uma silenciosa e inesperada morte durante o sono, vinculada a retardo na mielinização de várias áreas do cérebro e que a procura por anormalidades poderia ser estendida para regiões no cerebelo e sistemas fronto-têmpero-límnicos, sendo relatado, ainda, anormalidades neuronais do córtex cerebelar e agenesia de núcleos profundos, especialmente o núcleo fastigial<sup>32</sup>. Coletivamente, estes estudos demonstraram que distúrbios cerebelares e alterações ventilatórias podem ter relação mais estreita do que se supunha anteriormente.

Investigações sobre estados patológicos podem trazer informações complementares sobre a relação entre a estrutura neural e funções. Assim aconteceu no passado, quando estudos aprofundados sobre a Doença de Parkinson contribuíram para melhor entendimento a respeito da circuitaria dos núcleos da base<sup>33</sup>.

Pesquisando as correlações neurais da ventilação voluntária em humanos, estudos anteriores utilizaram<sup>34</sup> ressonância magnética funcional para verificar a atividade neural em indivíduos saudáveis durante hiperpneia voluntária, encontrando significante atividade neural bilateral no córtex motor primário, córtex sensorial primário, área motora suplementar, cerebelo, tálamo, núcleo

caudado, globo pálido e bulbo. Ressalte-se que estes resultados expressam atividade ventilatória voluntária e não evidencia a contribuição destas estruturas durante a ventilação espontânea e involuntária. Outrossim, o caráter volitivo de qualquer tarefa depende da contribuição do cerebelo uma vez que, funcionalmente, este atua como controlador e coordenador do movimento voluntário, comparando o que foi intencionado com sua execução, adequando equilíbrio, postura e tônus muscular necessários para a atividade motora coordenada<sup>25,35</sup>.

As respostas vestíbulo-respiratórias não parecem ser desencadeadas por neurônios dos grupos respiratórios e que as influências labirínticas nos músculos respiratórios podem ser mediadas por neurônios da formação reticular bulbar medial que influenciariam motoneurônios que inervam músculos diafragmáticos e abdominais<sup>36</sup>. Ressaltam que três regiões do cerebelo recebem entradas vestibulares, o núcleo fastigial, nódulo/úvula e lobo anterior, também influenciando a atividade muscular respiratória, mas permanecendo obscuro como este papel fisiológico seria executado<sup>36</sup>.

As influências cerebelares, vestibulares e da superfície bulbar ventral na ventilação e na atividade cardiovascular, particularmente sob condições de mudanças extremas, bem como as modificações que ocorrem durante o sono, foram analisadas por imagens de ressonância magnética funcional que revelaram ativação de várias áreas corticais e, especialmente, de áreas cerebelares, como o núcleo fastigial, diante de alterações da pressão arterial, afirmado que aferências e eferências de estruturas vestibulares/cerebelares ou locais dentro do cerebelo poderiam mediar falhas nos mecanismos de controle envolvidos em distúrbios respiratórios do sono e síndromes cardiovasculares<sup>37,38</sup>.

Pode-se observar que o núcleo fastigial (NF), e/ou alterações neste, é freqüentemente relatado como área vinculada a respostas ventilatórias. Já foi pesquisado<sup>39</sup> o seu envolvimento nos reflexos respiratórios elicitados por ativação dos aferentes vagais, ressaltando sua capacidade de modular respostas respiratórias a estímulos mecânicos e químicos. Utilizando gatos anestesiados ( $\alpha$ -cloralose), paralisados e ventilados artificialmente, foram administrados 5-10 microgramas/Kg de capsaicina na veia jugular externa direita ao final da inspiração e aplicação de pressão po-

sitiva pulmonar (10 cmH<sub>2</sub>O) para estimular aferentes vagais não mielinizados e mielinizados, respectivamente. Para tanto, escolheram a atividade do nervo frênico como um indicador do produto inspiratório, registraram variáveis cardio-respiratórias (tempo expiratório e pressão arterial) e suas respostas imediatas aos estímulos, comparando-os antes e após lesões bilaterais do NF. Seus resultados indicaram que a administração de capsaicina e a insuflação pulmonar resultaram em aumento dramático no tempo expiratório (apnéia); que lesões do NF não alteravam significativamente o controle do tempo expiratório, contudo houve apnéia prolongada induzida pela capsaicina; que as lesões do NF ou cerebelotomia não afetaram a duração da apnéia que resultou da aplicação de insuflação pulmonar; que lesões do núcleo fastigial não alteraram o controle da pressão arterial ou suas respostas para ambos os estímulos. Concluíram que o NF está envolvido nos reflexos respiratórios mediados pelo nervo vago pela ativação de aferentes não mielinizados (fibras do tipo C).

Em 1997, foi evidenciado que, mesmo para estímulos mecânicos, havia contribuição do cerebelo<sup>40</sup>. Partindo da premissa de que o reflexo de tosse requer uma adequada coordenação dos músculos ventilatórios, estudaram a influência da estrutura no gerador de padrão motor central de tosse em gatos descerbrados, paralisados e ventilados. A estimulação mecânica da traquéia dos animais resultou em menor freqüência de tosse após cerebelotomias, especialmente em lesões de outro núcleo cerebelar, o núcleo interpósito. Foi sugerido que o cerebelo, em especial o núcleo interpósito, está envolvido na modulação da freqüência deste padrão.

Anteriormente, foi procurado determinar o papel do complexo Bötzinger nas respostas ventilatórias mediadas pelo núcleo fastigial utilizando 35 gatos anestesiados, paralisados e ventilados indexando dados a partir de neurograma frênico<sup>41</sup>. No estudo anterior, já haviam reportado que o neurograma frênico era modulado por estimulação do núcleo fastigial, gerando agora lesões em outras estruturas do SNC como núcleo vermelho, núcleo reticular paramediano e grupo respiratório pontino e observando que estas desencadeavam pequenos efeitos na capacidade estimulatória do NF para modular o produto respiratório, parecendo não serem importantes na circuitaria neural responsável pela modulação frênica pelo NF.

Relataram ainda que diferente destas estruturas, o complexo Bötzinger quando lesado por eletrólise bilateral determinava abolição do mecanismo modulatório fastigial. Entretanto, inativação direta dos neurônios deste complexo por micro-injeção de ácido caínico ou cobalto clorídrico não desencadeou as mesmas respostas, sugerindo-se que fibras de passagem e não sinapses ou corposcelulares no complexo Bötzinger estariam envolvidas no efeito estimulatório modulador da ventilação pelo NF.

A existência de outros locais no SNC, além da superfície ventral do bulbo, sensíveis às alterações das pressões parciais de CO<sub>2</sub> e O<sub>2</sub> foi objeto de estudo de Nattie<sup>18</sup>, que incluíam o NF do cerebelo como região quimiorreceptora.

Em 2001, um estudo focou pesquisas com o núcleo fastigial, desta vez testando a hipótese da presença de locais quimiossensíveis dentro dos núcleos profundos cerebelares<sup>24</sup>. Adicionalmente, já haviam descrito a participação desta estrutura nos reflexos respiratórios oriundos das entradas vagais e, conforme já revisado, encontraram resposta positiva apenas para os estímulos químicos. Eles tentavam determinar se alguns locais no núcleo fastigial, especialmente em sua porção rostral (NFr), seriam responsivos à acidificação tecidual focal e se este estímulo poderia gerar resposta moduladora ventilatória. Registrando a ventilação minuto de 21 ratos anestesiados e ventilando espontaneamente, administraram, através por microinjeção unilateral, acetazolamida (50µM) e manteve uma condição de isocapnia durante o experimento. Acetazolamida é um inibidor da anidrase carbônica e, assim, possibilita as condições teciduais esperadas. Registraram significante elevação da ventilação minuto, primariamente por aumento do volume corrente com pequeno efeito na pressão arterial. As mudanças nos parâmetros cardio-respiratórios não foram observadas quando a mesma dose de acetazolamida era injetada nos demais núcleos profundos cerebelares (interpósito e denteados). Estes resultados sugerem que somente o NFr contém locais quimiossensíveis a CO<sub>2</sub>/H<sup>+</sup> capazes de facilitar as respostas ventilatórias para a hipercapnia, ainda que seja incerto a sua participação nos quimiorreflexos. Contudo, ablação do NFr não apresentou efeitos durante a respiração eupneica, fornecendo evidência experimental que a quimiossensibilidade desta estrutura é ativada por hipercapnia intensa.

Em 2002, um estudo tentou elucidar questões relevantes sobre a participação dos núcleos profundos cerebelares no controle da ventilação em condições normais ou sob angústia, bem como as influências individuais nos reflexos ventilatórios<sup>42</sup>. Relataram que ativação do NFr incrementa a ventilação por elevação da freqüência respiratória e/ou volume corrente e que a sua ablação não altera significativamente o produto ventilatório sob condições normais mas diminui a resposta ventilatória à hipercapnia e hipóxia, sendo que ao utilizarem substâncias neurotóxicas (ácido caínico e iboténico) determinaram que populações neurais locais e não fibras de passagem, contribuíam para obtenção destas respostas ventilatórias; que ocorreram a presença de 30% de neurônios com características inibitórias da ventilação por meio do prolongamento da expiração e/ou redução da amplitude ventilatória; que o potencial efeito excitatório do NFr na ventilação é equilibrado por entradas inibitórias corticais cerebelares (via células de Purkinje) durante a ventilação eupneica;

que lesões químicas bilaterais do NFr resultaram em redução significativa da resposta ventilatória frente a inalação progressiva de CO<sub>2</sub>, respaldando a hipótese do papel facilitador do NFr nas respostas ventilatórias mediadas pelos quimiorreceptores carotídeos; nas situações de hipercapnia há alteração na atividade fásica de neurônios do NFr.

Em suma, o cerebelo possui papel importante em inúmeras funções somáticas e não somáticas, sendo considerado modulador e coordenador da integração motora, visceral e de respostas comportamentais. Apesar de se acreditar que os distúrbios cerebelares não afetam significativamente o padrão ventilatório ou a manutenção da vida, novas evidências sugerem sua participação em vários processos patológicos que interferem na atividade ventilatória normal requerendo cuidados adicionais. Questões relevantes pertinentes aos mecanismos celulares, mediadores químicos, vias de projeção e integração com demais estruturas supra-segmentares requerem pesquisas adicionais.

## REFERÊNCIAS

- 1.Ganong WF. Fisiologia Médica. 19ª edição. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2000, 623p.
- 2.Smith JC, Ellenberger HH, Ballanyi K, Richter DW, Feldman JL. Pre-Bötzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science* 1991;254:726-9.
- 3.Feldman JL, Mitchell GS, Nattie EE. Breathing: Rhythmicity, Plasticity, Chemosensitivity. *Ann Rev Neuroscienc* 2003;26:239-66.
- 4.Ramirez JR, Tryba AK, Pena F. Pacemaker neurons and neuronal networks: an integrative view. *Curr Opin Neurobiol* 2004;14:665-74.
- 5.Gray PA, Janczewski WA, Mellen N, McCrimmon DR, Feldman JL. Normal breathing requires preBötzinger Complex neurokinin-1 receptor expressing neurons. *Nat Neuroscienc* 2001;4:927-30.
- 6.Ang W, Stornetta RL, Rosin DL, Guyenet PG. Neurokinin-1 receptor immuno-reactive neuron of the ventral respiratory group in the rat. *J Comp Neuroscienc* 2001;434:128-46.
- 7.Guyenet PG, Sevigny CP, Weston MC, Stornetta RL. Neurokinin-1 receptor-expressing cells of the ventral respiratory group are functionally heterogenous and predominantly glutamatergic. *J Neuroscienc* 2002;22:3806-16.
- 8.Stornetta RL, Rosin DL, Wang J, Sevigny CP, Weston MC, Guyenet PG. A group of glutamatergic interneurons expressing high levels of both neurokinin-1 receptors and somatostatin identifies the region of the pré-Bötzinger complex. *J Comp Neuroscienc* 2003;455:499-512.
- 9.Darbon P, Yvon C, Legrand JC, Streit J. INaP underlies intrinsic spiking and rhythm generation in networks of cultured rat spinal cord neurons. *Eur J Neuroscienc* 2004;20:976-88.
- 10.Del Negro CA, Koshiya N, Butera RJ, Smith JC. Persistent sodium current, membrane properties, and bursting behaviors of pre-Bötzinger Complex inspiratory neurons in vitro. *J Neurophysiol* 2002;88:2242-50.
- 11.Machado BH, Mauad H, Chianca Jr DA, Haibara AS, Colombari. Autonomic processing of the cardiovascular reflexes in the nucleus tractus solitarii. *Braz J Med Biol Res* 1997;30:533-43.
- 12.Moreira TS, Takakura AC, Colombari E, West GH, Guyenet PG. Inhibitory input from slowly adapting lung stretch receptors to retrotrapezoid nucleus chemoreceptors. *J Physiol* 2007;580:285-300.
- 13.Moreira TS, Takakura AC, Colombari E, Guyenet PG. Activation of 5-hydroxytryptamine type 3 receptor-expressing C-fiber vagal afferents inhibits retrotrapezoid nucleus chemoreceptors in rats. *J Neurophysiol* 2007;98:3627-37.
- 14.Saper CB. Tronco encefálico, comportamento reflexo e nervos cranianos. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Princípios da Neurociência. 4ª ed. Barueri: Manole, 2003, pp.873-88.
- 15.Walker DW, Lee B, Nitsos I. Effect of hypoxia on respiratory activity in foetus. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27:110-3.
- 16.Lavezzi AM, Ottaviani G, Ballabio G, Rossi L, Maturri L. Preliminary study on the cytoarchitecture of the human parabrachial/Kölliker-Fuse complex, with reference to sudden infant death syndrome and sudden intrauterine unexplained death. *Ped Dev Pathol* 2004;7:171-9.
- 17.Ballantyne D, Scheid P. Central chemosensitivity of respiration: a brief overview. *Res Phisiol* 2001;129:159-74.
- 18.Nattie E. CO<sub>2</sub>, brainstem chemoreceptors and breathing. *Prog Neurobiol* 1999;59:299-331.

- 19.Renolleau S, Dauger S, Autret F, Vardon G, Gaultier C, Gallego J. Maturatin of baseline breathing and hypercapnic and hipoxic ventilatory responses in newborn mice. *Am J Physiol Regul Int Comp Physiol* 2001;281:1746-53.
- 20.Richerson GH. Serotonergic neurons as carbon dioxide sensor that maintain pH omeostasis. *Nat RevNeuroscienc* 2004;5:449-61.
- 21.Takakura ACT, Moreira TS, Colombari E, West GH, Stornetta RL, Guyenet PG. Peripheral chemoreceptor inputs to retrotrapezoid nucleus (RTN) CO<sub>2</sub>-sensitive in rats. *J Physiol* 2006;572:503-23.
- 22.Gaytán SP, Pásaro R, Coulon P, Bevengut M, Hilaire G. Identification of central nervous system neurons innervating the respiratory muscles of the mouse: a transneuronal tracing study. *Brain Res Bull* 2002;57:335-9.
- 23.Brodal A. Anatomia neurological com correlações clínicas. 3<sup>a</sup>ed. São Paulo: Roca, 1979, 888p.
- 24.Zhu JN, Yung WH, Kwok-Chong Chow B, Chan YS, Wang JJ. The cerebellar-hypothalamic circuits: potential pathways underlying cerebellar involvement in somatic-visceral integration. *Brain Res Rev* 2006;52:93-106.
- 25.Pirnik Z, Kiss A. The cerebellum: anatomy, distribution of mediators and their receptors, communication with hypothalamic structures and comparison with the hypothalamic paraventricular nucleus under conditions of stress. *Cesk Fysiol* 2002;51:47-60.
- 26.Chen ML, Witmans MB, Tablizo MA, Jubran RF, Turkel SB, Tavaré CJ, et al. Disordered respiratory control in children with partial cerebellar resections. *Pediatr Pulmonol* 2005;40:88-91.
- 27.Pellegrino JE, Lensch MW, Muenke M, Chance PF. Clinical and molecular analysis in Joubert syndrome. *Am J Med Genet* 1997;72:59-62.
- 28.Habre W, Sims C, D'Souza M. Anaesthetic management of children with Joubert syndrome. *Paediatr Anaesth* 1997;7:251-3.
- 29.Chance PF, Cavallier L, Satran D, Pellegrino JE, Koenig M, Dobyns WB. Clinical nosologic and genetic aspects of Joubert and related syndromes. *J Child Neurol* 1999;14:660-6.
- 30.Phadke S, Purl R, Phadke R. Severe form of congenital cerebral and cerebellar atrophy: a neurodegenerative disorder of fetal onset. *J Clin Ultrasound* 2007;35:347-50.
- 31.Reid GM. Sudden infant death syndrome: neonatal hypodynamia (reduced exercise level). *Med Hypotheses* 2001;56:280-5.
- 32.Cruz-Sanches FF, Lucena J, Ascaso C, Tolosa E. Cerebellar córtex delayed maturation in sudden infant death syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:340-6.
- 33.Melnick ME. Disturbios metabólicos hereditarios e genéticos dos gânglios basais em adultos. In: Umphred DA (ed). Reabilitação neurológica. 4<sup>a</sup>ed. Barueri: Manole, 2004, pp.696-733.
- 34.McKay LC, Evans KC, Frackowiak RS, Corfield DR. Neural correlates of voluntary breathing in humans. *J Appl Physiol* 2003;95:1170- 8.
- 35.Loucks TM, Poletto CJ, Simonyan K, Reynolds CL, Ludlow CL. Human brain activation during phonation and exhalation: common volitional control for two upper airway functions. *Neuroimage* 2007;36:131-43.
- 36.Yates BJ, Billig I, Cotter LA, Mori RL, Card JP. Role of the vestibular system in regulating respiratory muscle activity during movement. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002;29:112-7.
- 37.Harper RM, Gozal D, Bandler R, Spriggs D, Lee J, Alger J. Regional brain activation in humans during respiratory and blood pressure challenges. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998;25:483-6.
- 38.Harper RM, Woo MA, Alger JR. Visualization of sleep influences on cerebellar and brainstem cardiac and respiratory control mechanisms. *Brain Res Bull* 2000;53:125-31.
- 39.Xu F, Frazier DT. Involvement of the fastigial nuclei in vagally mediated respiratory responses. *J Appl Physiol* 1997;82:1853-61.
- 40.Xu F, Frazier DT, Zhang Z, Baekey DM, Shannon R. Cerebellar modulation of cough motor pattern in cats. *J Appl Physiol* 1997;83:391-7.
- 41.Zhang Z, Xu F, Frazier DT. Role of the Bötzinger complex in fastigial nucleus-mediated respiratory responses. *Anat Rec* 1999;254:542-8.
- 42.Xu F, Frazier DT. Role of the cerebellar deep nuclei in respiratory modulation. *Cerebellum* 2002;1:35-40.