

TRABALHO DE CONCLUSÃO CURSO
DISCIPLINA MAP 2010

Título do Projeto:

MAPA NEURAL DA MINIMIZAÇÃO DO TRABALHO
VENTILATÓRIO

Aluno: Ricardo Alves Martins

Orientador: José Guilherme Chauí Berlinck (Instituto de Biociências – USP)

INSTITUTO DE MATEMÁTICA E ESTATÍSTICA - USP

2004

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| I. Introdução | 3 |
| II. Objetivos | 4 |
| III. Estudo do problema | 4 |
| Introdução ao tema específico | 4 |
| Considerações sobre características de fluxos | 6 |
| Considerações sobre a relação pressão-fluxo apresentada | 7 |
| Uma abordagem via sistemas dinâmicos | 11 |
| Análise do sistema | 12 |
| I) – $\Theta^2 > 4K_1K_2$ | 13 |
| II) – $\Theta^2 = 4K_1K_2$ | 14 |
| III) – $\Theta^2 < 4K_1K_2$ | 15 |
| Linearização ao redor do ponto-de-equilíbrio | 15 |
| O que se ganha com a abordagem | 16 |
| IV. Conclusões da primeira etapa e direcionamento | 19 |
| V. Considerações à segunda etapa | 20 |
| Fase 1 - Ressonância em um sistema composto | 21 |
| Fase 2 - oscilador neural | 27 |
| Fase 3 - eferências motoras e geração de pressão | 31 |
| Fase 4 - ajuste da saída neural à frequência de ressonância | 34 |
| VI. Discussão | 36 |
| VII. Referências | 48 |

I. INTRODUÇÃO

Um processo aparentemente simples de troca com o ambiente, realizado pelos metazoários de metabolismo aeróbio, é a respiração aérea. Ocorrendo nos órgãos de troca gasosa, a respiração (macroscópica) é o processo de tomada de oxigênio (O_2) do ar e a liberação de dióxido de carbono (CO_2) para o meio ambiente. Os seres necessitam, para as várias atividades executadas ao longo de sua existência, de um fornecimento de energia. Esse fornecimento se dá, em metazoários ditos aeróbios, através da oxidação de substratos, daí a demanda de oxigênio pelo organismo. Assim, para manter os níveis de O_2 e CO_2 ou melhor, a P_{O_2} (pressão parcial de O_2) e a P_{CO_2} (pressão parcial de CO_2) no sangue, pois é através deste que os tecidos envolvidos no metabolismo aeróbio tem acesso ao O_2 e liberam o CO_2 produzido, os órgãos de troca gasosa como pulmões, por exemplo, devem fornecer aos alvéolos, através da ventilação, quantidades de O_2 iguais às removidas do sangue e remover dos alvéolos uma quantidade de CO_2 igual a adicionada ao sangue.

Desta forma, se considerarmos uma condição de regime-permanente, a taxa necessária para ventilar as superfícies de troca gasosa, mantendo o equilíbrio entre o O_2 consumido e o ofertado, necessariamente está associada a um gasto energético, o trabalho ventilatório (W). Empiricamente, tem-se constatado que inúmeros processos biomecânicos tendem a ter o seu gasto energético minimizado (e.g., Alexander, 1996). Assim, por detrás da simplicidade aparente desta troca com o ambiente, uma série de eventos evolutivos deve ter operado ao longo de centenas de anos, tendendo a diminuir o custo metabólico associado ao processo.

II. OBJETIVOS

Este projeto está dividido em duas etapas. Na primeira etapa do projeto, procuraremos estabelecer a base mecânica (ou seja, a planta) do sistema estudado, analisar, teoricamente, como se dá a suposta minimização do gasto com a ventilação dos órgãos de troca gasosa e procurar estabelecer o que está sendo minimizado: força, trabalho ou potência. Isso formará a base mecânica para a segunda parte do estudo.

Na segunda etapa, elaborar e analisar um modelo da rede de neurônios que controla a ventilação e verificar o que estaria sendo minimizando (maximizado) no sistema nervoso para corresponder à minimização do trabalho ventilatório.

III. ESTUDO DO PROBLEMA

INTRODUÇÃO AO TEMA ESPECÍFICO

A resistência ao fluxo é medida relacionado-se fluxo à pressão que o produz. Se o fluxo é diretamente proporcional à pressão, como em fluxos laminares, então a resistência ao fluxo pode ser expressa como na lei de Ohm: $R = \frac{P}{\dot{V}}$ (Bartlett et al., 1959; Dubois, 1964). Entretanto, dado que as relações entre fluxo e pressão no sistema respiratório de mamíferos não são lineares, Mead & Agostoni (1964) sugerem o uso de gráficos a partir de dados empíricos para tentar estabelecer uma relação funcional entre aquelas grandezas. A Figura 1 ilustra o tipo de resultado obtido.

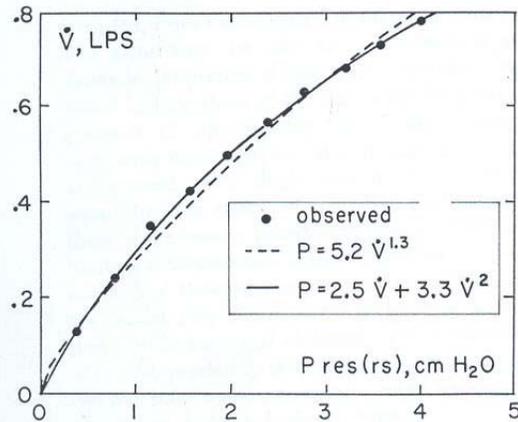


Figura 1. Exemplo da proximidade de ajuste representado por duas expressões a partir da relação fluxo-pressão observada no sistema respiratório. Os pontos experimentais foram obtidos em um indivíduo por um método de oscilação forçada (reproduzida de Mead & Agostoni, 1964).

Para fluxos baixos, as observações podem ser aproximadas por uma reta do tipo resistência ôhmica como acima citado. Especificamente, no caso dos dados observados (ver Figura 1), o ajuste foi feito pela seguinte equação do 2º grau:

$$P = 2,5\dot{V} + 3,3\dot{V}^2 \quad (1a)$$

Na qual P é a pressão aplicada no sistema (ou seja, a resultante pressão intra-pleural inferida a partir de medidas da pressão esofagiana). Note, ainda, que a relação é obtida em experimentos com ventilações em oscilações forçadas de padrão senoidal e que o fluxo e a pressão são os máximos observados (mais comentários sobre esses pontos abaixo). A equação (1a), resultado do ajuste de dados experimentais, foi estendida para a seguinte forma geral:

$$P = K_1\dot{V} + K_2\dot{V}^2 \quad (1b)$$

Nessa equação, os termos K_1 e K_2 estão relacionados à resistência. Na verdade, tentou-se relacionar essas constantes às características de fluxo: K_1 ao fluxo laminar e K_2 ao fluxo turbulento (Rohrer, citado por Mead & Agostoni, 1964), porém sem sucesso (Otis, 1964).

CONSIDERAÇÕES SOBRE CARACTERÍSTICAS DE FLUXOS

O ponto central da discussão acima está no fato de que, para um tubo rígido, em regime-permanente e isotérmico, pode-se, no caso laminar, relacionar o fluxo gerado à pressão exercida, da seguinte forma:

$$\dot{V} = \frac{\Delta P \pi r^4}{8 \mu_m l} \quad (2)$$

Onde r é o raio do tubo, l seu comprimento e μ_m a viscosidade do meio (Whipp, 1996). Com isso, teríamos:

$$K_1 = \frac{8 \mu_m l}{\pi r^2} \quad (3)$$

Para condições de fluxo turbulento, tem-se:

$$\dot{V} = \sqrt{\frac{1}{\left(\frac{1}{A_2^2} - \frac{1}{A_1^2}\right) \left(\frac{\rho \Delta P}{2C^2}\right)}}$$

onde ρ é a densidade do gás, A_1 e A_2 as áreas de seção transversal dos tubos conectados com diferentes diâmetros e C uma constante ligada ao número de Reynolds (Dubois, 1964),

Apesar da aparente ligação entre a física do processo e a sua modelagem, não foi possível se chegar aos mesmos resultados para valores de K_1 quando calculados pela equação (3) e pelo ajuste dos dados experimentais. O mesmo ocorrendo para K_2 . Durante um ciclo ventilatório em geral, e na fase inspiratória em particular, o fluxo varia ao longo do tempo, a massa de ar que entra é aquecida e os tubos mudam de diâmetro constantemente. Uma vez que a equação (2) garante uma coerência de resultados para um tubo rígido, em regime-permanente de fluxo, pressão e temperatura, e tais condições são bastante distantes das encontradas nas vias aéreas, é fácil imaginarmos que,

realmente, uma correlação seria difícil de ser encontrada. Dado que o mesmo fato ocorre para o fluxo turbulento, essas constantes, K_1 e K_2 , tornam-se não calculáveis do ponto de vista teórico, da forma como foram apresentadas. Uma outra maneira de ver esta questão talvez seja a constatação de que, nas vias aéreas, é impossível separar os eventos laminares e turbulentos como uma associação linear.

CONSIDERAÇÕES SOBRE A RELAÇÃO PRESSÃO-FLUXO APRESENTADA

De qualquer maneira, passou-se a utilizar a equação (1b) como um modelo que descreve as relações fluxo-pressão, e considerações sobre o trabalho ventilatório passaram a ser construídas sobre tal modelo. As equações de minimização do trabalho ventilatório (e.g., Otis, 1964; Dubois, 1964) terminam por concluir, de uma forma generalizada, a existência de uma frequência ventilatória que minimiza o trabalho inspiratório (note, não é o trabalho externo do ciclo ventilatório mas, somente, o trabalho externo inspiratório). Dadas as infinitas possíveis combinações de volume-corrente e frequência ventilatória que resultam no volume-minuto adequado à taxa metabólica do animal, tivemos o interesse de estabelecer a região para a qual os resultados poderiam ser, de fato, válidos frente ao modelo ajustado aos dados empíricos. Em outras palavras, em qual região do espaço fluxo-pressão está restrito o modelo de trabalho inspiratório.

Uma vez que a pressão pleural gera o fluxo inspiratório, e a relação fluxo-pressão foi descrita de uma forma funcional, onde $P = f(\dot{V})$, podemos, teoricamente, analisar essa relação mais formalmente. Desta maneira, para \dot{V} assumindo valores reais dentro de um intervalo aberto $(a,b) \subset \mathfrak{R}$, e como $P \in P(2)$ (conjunto dos polinômios de grau no máximo 2), podemos encontrar analiticamente, para P , duas raízes reais \dot{v}_1 e \dot{v}_2 :

$$\dot{v}_1 = 0 \qquad \text{e} \qquad \dot{v}_2 = -\frac{K_1}{K_2}$$

Graficamente, a curva que descreve o comportamento desta função $P = f(\dot{V})$ é mostrada na Figura 2 abaixo.

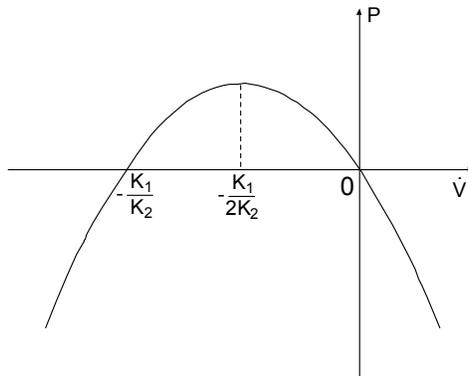


Figura 2. Representação gráfica do modelo proposto por Rohrer (ver texto). O gráfico está propositalmente ao contrário para representar a convenção da literatura de que pressão negativa gera fluxo inspiratório, ou seja, está representado a função $P = -f(\dot{V})$.

Analisando a função P acima e o seu gráfico (Figura 2), notamos que, para valores de fluxo cada vez menores (fluxo expiratório), pertencentes ao intervalo $\left] -\infty, -\frac{K_1}{2K_2} \right[$, teremos valores de pressão cada vez menores, se tornando inclusive, “negativas”, denotando, paradoxalmente, um esforço inspiratório durante a expiração (!).

Desta forma, somos levados constatar que o modelo apresentado acima faz sentido, somente, se empregado numa região restrita do espaço de possibilidades, ou seja, a validade deste modelo está confinada, inicialmente,

ao intervalo $\left] -\frac{K_1}{2K_2}, \infty \right[$. Se formos mais conservativos ainda, a região a que

se restringe o modelo deveria ser compreendida, por simetria, pelo intervalo

$\dot{v} \in \left[-\frac{K_1}{2K_2}, \frac{K_1}{2K_2} \right]$, o que, de fato, não foi considerado pelos autores. Caso se

impusesse o intervalo acima, o conjunto dos dados ficaria reduzido aos três primeiros pontos do gráfico mostrado na Figura 1, tornando inconclusiva a diferenciação entre uma função linear e uma quadrática. Vários trabalhos se desenvolveram nesta linha e tomaram a equação (1b) como ponto de partida (Crosfill & Widdicombe, 1961; Dubois, 1964; Mead & Agostoni, 1964; Otis, 1964; Levine et al., 2000), porém poucas considerações foram feitas tanto com

relação a qual intervalo seria garantida a integridade daquilo que estava sendo desenvolvido quanto com relação a características dos fluxos. Assim, o modelo representado pela equação (1b) deve ser visto apenas como um modelo heurístico, mas não explicativo.

Historicamente, em 1918, Lilsejestrud apresenta as primeiras medidas do custo energético da ventilação, trabalho considerado um clássico na área (Otis, 1964). Lilsejestrud mostrou, empiricamente, que para ventilações moderadas (fluxo de 5 a 35 litros/minuto) o custo energético é tanto menor quanto maior a frequência, para a faixa de 5 a 20 ciclos respiratórios. A equação desenvolvida por Otis (1950, ver equação (4a) abaixo) a partir da equação (1b) e empregada largamente na literatura, prevê, para ventilações moderadas, os resultados encontrados por Lilsejestrud. Otis conclui que o trabalho não-elástico é independente da frequência, mas que o trabalho elástico está relacionado à frequência e varia inversamente a esta:

$$\dot{W} = \frac{1}{2Cf} \dot{V}^2 + \frac{K_1}{4} \pi^2 \dot{V}^2 + 2 \frac{K_2}{3} \pi^2 \dot{V}^3 \quad (4a)$$

Desta forma, o custo energético de uma da ventilação seria tanto menor quanto maior a frequência respiratória (para ventilações moderadas) ou independente dessa (no caso de ventilações elevadas que requeiram a participação dos músculos expiratórios). O curioso destas conclusões é que, aparentemente, ao levarem à formulação da equação (1b), que manipulada algebricamente leva à equação (4a), as observações de Lilsejestrud são constatadas. O que nos chama a atenção é que a forma como a equação (4a) é apresentada não leva em conta que:

- 1 – Ela surge a partir de dados empíricos e, assim, representa apenas um intervalo de dados no qual teria significado sua utilização;
- 2 – Estes dados são obtidos impondo-se um fluxo com padrão senoidal;
- 3 – No seu desenvolvimento, somente a parte inspiratória do ciclo é levada em conta;

4 - O fluxo que deve ser tomado como variável da equação é o fluxo máximo durante a inspiração, e o mesmo vale para a pressão.

Algumas manipulações algébricas da equação (4a) levam, finalmente, a se encontrar uma frequência que minimiza o trabalho ventilatório (sic). Essas manipulações são efetuadas através da introdução de uma partição no volume-corrente: uma fração V_A que, efetivamente, ventila os alvéolos, e uma fração V_D , que ventila o espaço-morto. Assim, como numa formulação geral, volume vezes frequência igual a fluxo ($fV = \dot{V}$), Otis et al. (1950) colocam:

$$\dot{W} = \frac{1f}{2C} \left(\frac{\dot{V}_A}{f} + V_D \right)^2 + \frac{K_1}{4} \pi^2 (\dot{V}_A + fV_D)^2 + 2 \frac{K_2}{3} \pi^2 (\dot{V}_A + fV_D)^3 \quad (4b)$$

Desta equação, encontra-se uma frequência que minimiza o trabalho ventilatório (sic) para uma dada necessidade de ventilação alveolar ao se fazer $\frac{\partial \dot{W}}{\partial f} = 0$ e resolver para \dot{V}_A . Infelizmente, novamente, uma série de questionamentos surgem:

5- A possibilidade de minimização existe, somente, numa certa faixa de frequências, pois na função $\dot{V}_A(f)$ existe uma assíntota vertical num certo valor de f (ver Figura 3);

6- O que se está minimizando é a potência ventilatória, e não o trabalho. A equivalência somente seria válida ao se considerar que o trabalho possa ser uma somatória de n eventos de potência num dado intervalo de tempo, ou seja, que o que se calculou como a minimização de $\partial \dot{W} / \partial f$, ao ser integrado no tempo, resultasse em $n \partial \dot{W} / \partial f$. Entretanto, ao se calcular a minimização do trabalho em relação à frequência, não se encontra uma equação semelhante a da minimização da potência (ver Figura 3). Logo, a frequência que minimiza a potência ventilatória não é a mesma que minimiza o trabalho ventilatório;

7- Se não existe espaço morto, esse mesmo sistema mecânico não apresentaria possibilidade de minimização em termos de frequência.

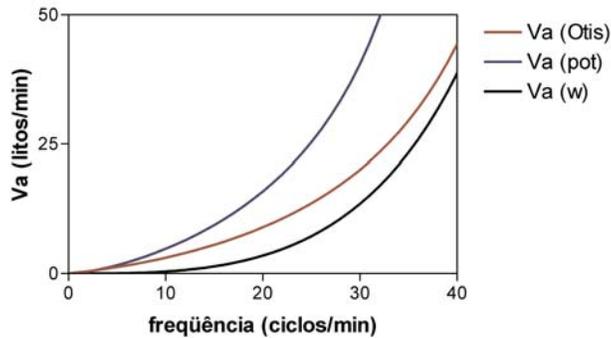


Figura 3. Comparação entre as frequências de minimização de potência como apresentada por Otis et al (1950, em vermelho), minimização de trabalho calculada no presente estudo (em preto), minimização da potência recalculada pela $\partial \dot{W} / \partial f$ da equação original de potência (equação (12) de Otis et al., 1950, em azul). Note a diferença entre os valores de minimização de trabalho e potência por f. Mais ainda, note que a equação de minimização fornecida por Otis et al. não corresponde à que se obtém quando se faz o cálculo da derivada da potência em relação à frequência a partir da equação por eles oferecida. Finalmente, note a existência de um valor de assíntota na frequência, o que restringe a faixa de análise.

UMA ABORDAGEM VIA SISTEMAS DINÂMICOS

Uma vez que o conjunto dos elementos envolvidos resulta em forças que tendem a um certo ponto de equilíbrio (ver Whipp, 1996), pode-se postular a existência de uma frequência natural de oscilação no sistema (Monteiro, 2002). Rohrer (citado por Otis, 1964) foi o primeiro a chamar a atenção para o fato de que deve existir uma frequência específica na qual a ventilação alveolar aconteça de forma mais econômica. Assim, postula-se a existência de uma frequência de ressonância do sistema, ou seja, uma frequência na qual oscilações são mantidas a custo mínimo de energia. Frente a esse postulado, optamos por construir um modelo da ventilação alveolar baseado na teoria de sistemas dinâmicos.

Inicialmente, escrevemos o seguinte sistema de equações diferenciais:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \phi \\ \frac{d\phi}{dt} = \theta(t) - H - K_1 x - \frac{K_2}{x} - \mu\phi \end{cases} \quad (11)$$

No qual x é o volume do alvéolo, ϕ é o fluxo ventilatório, K_1 a constante elástica do sistema, K_2 uma constante de tensão superficial, μ a viscosidade dos tecidos e meio aéreo, e H a força hidrostática (relacionada à altura relativa do alvéolo no pulmão). A variável $\theta(t)$ contempla a força aplicada, tanto para a condição estática (ou seja, $\theta(t) = \text{constante}$) quanto para a ventilação (i.e., $\theta(t)$ variando no tempo). Note que todos esses componentes de força são massa-específicos, ou seja, são todos valores divididos pela massa que está sofrendo a ação das forças.

ANÁLISE DO SISTEMA

Os pontos de equilíbrio ou singularidades são os pontos que representam as soluções estacionárias deste sistema, ou seja, o par de raízes (ϕ^*, x^*) do sistema tais que:

$$\begin{cases} \frac{dx^*}{dt} = 0 \\ \frac{d\phi^*}{dt} = 0 \end{cases}$$

Assim:

$$\phi^* = 0 \quad (12a)$$

e

$$K_1 x^2 - \Theta x + K_2 = 0 \quad (12b)$$

Sendo $\Theta = \theta - H$. Logo, ao solucionarmos a equação de 2º grau (12b) obteremos os 2 pares $(0, x_1^*)$ e $(0, x_2^*)$, que são os pontos de equilíbrio de nosso sistema. Da equação (12b) temos:

$$\Delta = \Theta^2 - 4K_1K_2$$

Existindo, assim, 3 possibilidades, discutidas abaixo.

$$I) - \Theta^2 > 4K_1K_2$$

Neste caso, os pontos são:

$$(0, x_1^*) = \left(0, \frac{\Theta - \sqrt{\Delta}}{2K_1} \right)$$

e

$$(0, x_2^*) = \left(0, \frac{\Theta + \sqrt{\Delta}}{2K_1} \right)$$

Construindo-se o determinante da matriz dos parâmetros do sistema (11) e igualando-o a zero;

$$\det \begin{pmatrix} \frac{\partial \dot{x}}{\partial x} & \frac{\partial \dot{x}}{\partial \phi} \\ \frac{\partial \dot{\phi}}{\partial x} & \frac{\partial \dot{\phi}}{\partial \phi} \end{pmatrix} = \begin{vmatrix} 0 & 1 \\ -K_1 + \frac{K_2}{x^{*2}} & -\mu \end{vmatrix} = 0$$

obtém-se o polinômio característico do sistema, $\lambda^2 + \mu\lambda + K_1 - \frac{K_2}{x^{*2}} = 0$ (sendo

λ um auto-valor), que permite analisar a estabilidade dos pontos de equilíbrio, a partir dos critérios de Routh–Hurwitz (Murray, 1989; Monteiro, 2002). Para que

um ponto de equilíbrio seja assintoticamente estável é preciso que a parte real de cada raiz do polinômio característico seja menor que zero. Dessa forma, pode-se mostrar que o ponto $(0, x_2^*) = \left(0, \frac{\Theta + \sqrt{\Delta}}{2K_1}\right)$ é estável e o ponto $(0, x_1^*) = \left(0, \frac{\Theta - \sqrt{\Delta}}{2K_1}\right)$ é instável. A Figura 5 ilustra a solução da equação (12b) e a estabilidade dos pontos de equilíbrio.

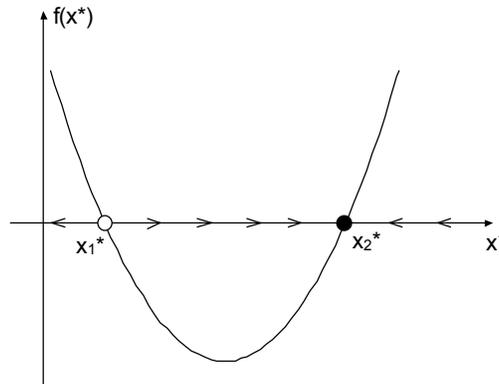


Figura 5. Equação (12b) em função de x . As duas soluções x^* correspondem aos interceptos com o eixo das abscissas. A bola cheia indica um ponto estável, a bola vazia indica um ponto instável. As setas indicam a evolução temporal do sistema a partir de uma dada condição inicial x_0 . Portanto, um sistema cuja condição inicial é maior que x_2^* , tende a esse volume com o passar do tempo; um sistema cuja condição inicial é um volume entre x_1^* e x_2^* , também tende a esse segundo volume; e um sistema cujo volume inicial é menor que x_1^* tende ao colapamento total do alvéolo ($x \rightarrow 0$).

$$II) - \Theta^2 = 4K_1K_2$$

Nesse segundo caso, tem-se um único ponto de estabilidade dupla, pois:

$$(0, x_1^*) = (0, x_2^*) = \left(0, \frac{\Theta}{2K_1}\right)$$

Logo, esse suposto ponto de equilíbrio é considerado instável (Monteiro, 2002) e representa um bifurcação sela-nó. Note que esse segundo caso é, de fato, um caso extremamente particular, pois a força exercida deveria coincidir, exatamente, com um produto das constantes elástica e de tensão superficial.

$$III) - \Theta^2 < 4K_1K_2$$

Neste caso, o sistema não representa uma entidade física concreta pois as soluções serão complexas.

Linearização ao redor do ponto-de-equilíbrio

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f_1(x, \phi) \\ \frac{d\phi}{dt} = f_2(x, \phi) \end{cases}$$

Podemos identificar o sistema (11) da seguinte forma:

De f_1 :

$$f_1(x, \phi) = \phi$$

Que expandida através da série de Taylor no ponto de equilíbrio (x^*, ϕ^*) :

$$f_1(x^*, \phi^*) + \frac{\partial f_1(x^*, \phi^*)}{\partial x} x + \frac{\partial f_1(x^*, \phi^*)}{\partial \phi} \phi + \dots$$

$$= 0 \cdot x + \phi$$

De f_2 :

$$f_2(x, \phi) = \theta(t) - H - K_1 x - \frac{K_2}{x} - \mu \phi$$

Também expandida na série de Taylor no ponto de equilíbrio (x^*, ϕ^*) :

$$f_2(x^*, \phi^*) + \frac{\partial f_2(x^*, \phi^*)}{\partial x} x + \frac{\partial f_2(x^*, \phi^*)}{\partial v} \phi + \dots$$

$$= \left(-K_1 + \frac{K_2}{x^{*2}} \right) x - \mu \phi$$

Ficamos, assim, com o seguinte sistema linearizado:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \phi \\ \frac{d\phi}{dt} = \left(-K_1 + \frac{K_2}{x^{*2}} \right) x - \mu \phi \end{cases} \quad (13)$$

O QUE SE GANHA COM A ABORDAGEM

O sistema (11), apesar de bastante simples, permite que se discutam dois aspectos da mecânica da ventilação.

Ao nascer, um mamífero tem seu pulmão sem nenhum ar. Nessas condições, o volume é próximo de zero, e a força hidrostática é compensada pela presença do líquido no alvéolo. Pelo sistema (11), pode-se perceber a importância da força θ necessária à primeira ventilação. Sendo $\Theta = 0$, o sistema não tem uma solução real. Ao se atingir uma condição de $\Theta^2 = 4K_1K_2$, o sistema passa a ter um ponto de sela-nó, porém, como o volume é próximo a zero, a instabilidade do ponto tende a manter o pulmão colabado. Aumentando-se mais a força θ aplicada, o sistema passa a ter os dois pontos de equilíbrio descritos acima, sendo que o ponto instável é trazido cada vez mais para próximo do zero. Um posterior aumento em θ faria o ponto instável ser menor que o volume inicial do pulmão ainda não ventilado. Nessa condição, dada a instabilidade do ponto menor e estabilidade do maior, o sistema seria deslocado do volume de colapso, dirigindo-se a um volume de repouso aerado, estável (ver Figura 6). Dado que, agora, o volume do sistema é maior que o do ponto instável, a força exercida pode ser diminuída, pois manter-se-á o pulmão aberto, mesmo com uma menor força sendo imposta. Esse mesmo racional se aplica aos

problemas ligados a pneumotórax e atelectasias na vida adulta, porém escapa muito do tema do presente projeto.

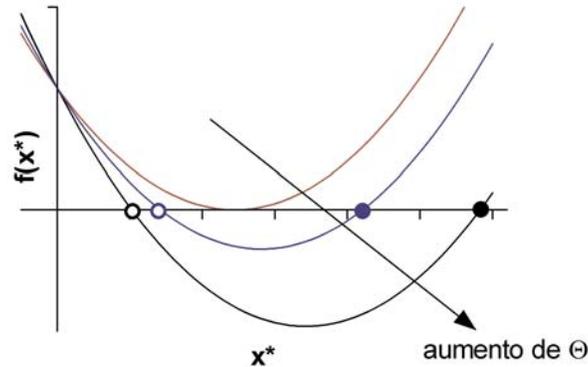


Figura 6. Representação da equação (12b) para 3 condições em que $\Theta^2 \geq 4K_1K_2$, caracterizando o pulmão de um mamífero recém-nascido. O aumento de $\Theta (= \theta - H)$ faz com que o sistema passe a ter 2 pontos de equilíbrio: um instável (esquerdo) cada vez mais próximo da origem e um estável (direito) cada vez mais distante.

Um segundo aspecto importante é o da possibilidade do cálculo de uma frequência de ressonância no sistema (11). Linearizando-se o termo da tensão superficial ao redor do ponto de equilíbrio, reescreve-se o sistema como o sistema (13) acima. A partir da equação da aceleração do volume ($d\phi/dt$), pode-se, agora, obter a solução para entrada nula (sem forças aplicadas) e obtém-se a frequência natural ω_0 de oscilação do sistema:

$$\omega_0 = \sqrt{K_1 - \frac{K_2}{x^{*2}}} \tag{14}$$

Supondo, agora, uma entrada (aplicação de uma força) periódica com amplitude F e frequência ω_d :

$$\theta(t) = F \text{sen}(\omega_d t) \tag{15}$$

A solução do sistema é:

$$x(t) = B_1 \cos(\omega_d t) + B_2 \text{sen}(\omega_d t) \tag{16}$$

Sendo:

$$B_1 = \frac{f(\gamma - \omega_d^2)}{\mu^2 + \omega_d^2 + (\gamma - \omega_d^2)} \quad (17a)$$

$$B_2 = \frac{f\mu\omega_d}{\mu^2 + \omega_d^2 + (\gamma - \omega_d^2)} \quad (17b)$$

$$\gamma = \omega_0^2 \quad (17c)$$

Assim, traçando-se as funções $B_1(\omega_d)$ e $B_2(\omega_d)$, obtém-se as Figuras 7A e 7B. Na Figura 7C, mostra-se a soma das soluções, que ressalta a existência de uma frequência de ressonância no sistema. Essa é a frequência que gera, para um determinado valor de amplitude de entrada (i.e., F), a maior amplitude de variação no volume x . Ou seja, esse seria o valor da frequência para que se aplicasse uma força e se obtivesse uma maximização do trabalho externo.

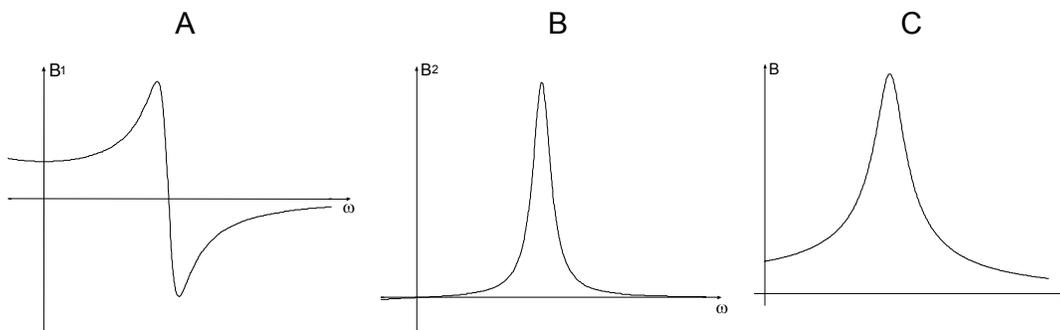


Figura 7. (A) e (B): Representação gráfica das funções B_1 , B_2 (coeficientes da solução $x(t)$). Estes coeficientes caracterizam as possíveis amplitudes da solução dentro do intervalo de validade a qual esta está restrita. Dessa forma, os valores de ω_d para os quais teremos B_1 , B_2 máximos/mínimos designam, também, os valores que irão representar, numa associação, os valores de $x(t)$ máximo/mínimo (representação em C). Podemos constatar a característica que atuaria na solução se as componentes atuassem separadamente (A e B) ou em uma associação (C) mostrando que, de fato, existe uma frequência ótima nesse sistema capaz de maximizar a variação no volume $x(t)$.

Como se pode perceber, surge, aqui, de novo, o problema de o que se quer minimizar. Note que a maximização do trabalho externo, ou seja, para uma dada força de entrada obter-se a maior amplitude de deslocamento, não corresponde, necessariamente, a uma minimização do trabalho inspiratório. Mais ainda, o que foi postulado classicamente é uma minimização da potência inspiratória (dW/dT), e não do trabalho, como muitas vezes alegado (ver acima).

IV. CONCLUSÕES DA PRIMEIRA ETAPA E DIRECIONAMENTO

Nessa primeira etapa do projeto, tentamos tornar explicitas as variáveis controladas no sistema, ou seja, tentamos analisar onde um controlador iria atuar no processo de minimização. Entretanto, como se pôde perceber, muito mais dúvidas e problemas do que soluções surgiram. Não é claro, pela literatura, o que se minimiza: força muscular para maximizar o trabalho externo, trabalho muscular ou potência. Apesar de que, eventualmente, poder-se-ia supor que a maximização da força para trabalho externo tenha um correspondente na minimização do trabalho muscular, a diferença entre minimização da potência e do trabalho não pode ser ignorada.

Isso, suscitou novos questionamentos, inclusive quanto da validade da modelagem clássica fornecida por Otis et al (1950) e tão largamente difundida como mecanismo subjacente para a minimização do trabalho ventilatório.

Mais ainda, há uma falta de relação aparente entre a análise termodinâmica do processo, a análise da mecânica ventilatória desenvolvida nos artigos clássicos e a análise via sistemas dinâmicos ora desenvolvida. Com isso, chegamos a um impasse entre seguir o caminho de esclarecer melhor a parte da mecânica do processo e os cálculos de minimização de alguma coisa (o que?!?) ou partir para o mapa neural de uma minimização suposta (ou seja, utilizar a concepção de uma minimização de maneira funcional, simplesmente).

Achamos mais adequado a utilização do conceito funcional da minimização e, assim, passaremos à segunda etapa do projeto buscando obter um modelo que mapeie, no controlador, os eventos mecânicos que possam levar a uma redução do dispêndio energético da ventilação.

V. CONSIDERAÇÕES À SEGUNDA ETAPA

Na segunda etapa, procuramos um modelo de rede de neurônios que pudesse manter o sistema mecânico funcionando a um suposto custo mínimo de operação. Entretanto, como colocamos anteriormente, o que se estará minimizando não é completamente claro. Dessa forma, o que estaremos chamando de minimização é uma colocação arbitrária. Optamos por analisar a possibilidade de minimização da força aplicada.

As fases em que se dividiram a modelagem da rede de controle foram:

1. Freqüência de ressonância num sistema com mais de um conjunto massa-mola;
2. Oscilador neuronal;
3. Dinâmica de saída neural (i.e., eferências motoras) e geração de força (pressão) nos músculos inspiratórios;
4. Possibilidade de existência de ajuste da saída neural à freqüência de ressonância;

FASE 1 - RESSONÂNCIA EM UM SISTEMA COMPOSTO

Na primeira etapa do projeto, estudamos a frequência de ressonância num modelo do tipo pêndulo amortecido e forçado. Entretanto, o sistema ventilatório não é composto por somente um conjunto único de massa-mola. De fato, ao menos dois desses sistemas podem ser facilmente identificados: o conjunto pulmão/pleura e o conjunto da caixa torácica (Crosfill & Widdicombe, 1961; Fenn, 1964; Mead & Milic-Emili, 1964; Whipp, 1996; Wilson et al., 1999). Assim, inicialmente, procuramos entender como dois desses conjuntos interagem e o que ocorre em termos de frequência de ressonância. O esquema mostrado na Figura 1 representa o sistema modelado.

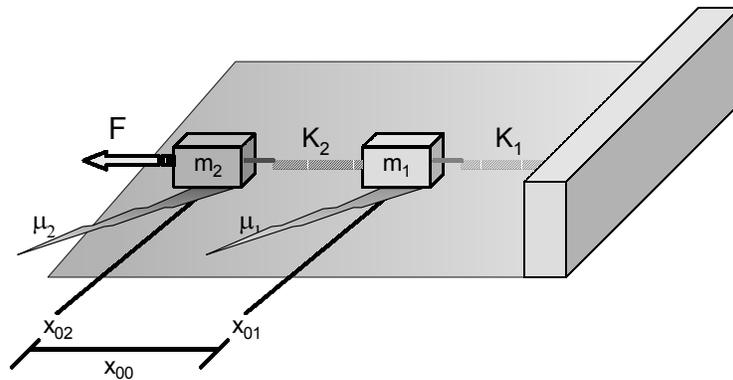


Figura 1. Esquema do sistema duplo de massas-mola (ver texto). As posições x_{01} e x_{02} representam as posições de repouso do sistema. A distância $x_{00} = x_{02} - x_{01}$ representa a distância na qual a mola 2 não exerce força sobre as massas.

O sistema é composto por duas massas, m_1 e m_2 , ligadas por uma mola com constante elástica $1/k_2$. A massa m_1 é ligada a uma parede imóvel através de uma outra mola, com constante elástica $1/k_1$. Cada uma das massas está sujeita a uma força viscosa particular a cada sub-conjunto, μ_1 e μ_2 , respectivamente. Finalmente, sobre m_2 incide uma força, F . Nota-se que m_1 e m_2 representam os pulmões/pleura e a caixa torácica, respectivamente.

As equações diferenciais que modelam o sistema são (ver Figura 1 para nomenclatura):

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = y_1 \\ \dot{y}_1 = K_2(x_2 - x_1 - x_{00}) - K_1(x_1 - x_{01}) - \mu_1 y_1 \\ \dot{x}_2 = y_2 \\ \dot{y}_2 = F - K_2(x_2 - x_1 - x_{00}) - K_1(x_1 - x_{01}) - \mu_2 y_2 \end{cases} \quad (1)$$

As posições x_1 e x_2 representam os deslocamentos das respectivas massa em relação a um ponto de referência comum no sistema. y_1 e y_2 são as respectivas velocidades do deslocamento. Note que as acelerações são subentendidas como em relação às respectivas massas (i.e., cada uma está multiplicada pela massa correspondente, para poder resultar em força). Denotando a posição de cada massa em relação ao seu ponto de repouso por $\tilde{}$, escrevemos:

$$\begin{aligned} \tilde{x}_1 &= x_1 - x_{01} \\ \tilde{x}_2 &= x_2 - x_{02} \end{aligned}$$

O novo sistema dinâmico obtido em função das posições relativas ao repouso é:

$$\begin{cases} \dot{\tilde{x}}_1 = y_1 \\ \dot{y}_1 = K_2(\tilde{x}_2 - \tilde{x}_1) - K_1\tilde{x}_1 - \mu_1 y_1 \\ \dot{\tilde{x}}_2 = y_2 \\ \dot{y}_2 = F - K_2(\tilde{x}_2 - \tilde{x}_1) - K_1\tilde{x}_1 - \mu_2 y_2 \end{cases} \quad (2)$$

CASO HOMOGÊNIO (FORÇA APLICADA = 0)

O determinante da matriz representando o polinômio característico do sistema é:

$$\begin{vmatrix} -\lambda & 1 & 0 & 0 \\ 0 & -\mu_1 - \lambda & K_2 & 0 \\ 0 & 0 & -\lambda & 1 \\ K_2 - K_1 & 0 & -K_2 & -\mu_2 - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

Obtendo-se:

$$\lambda^4 + \lambda^3(\mu_1 + \mu_2) + \lambda^2(\mu_1\mu_2 + 2K_2 + K_1) + \lambda(\mu_1K_2 + \mu_2K_2 + \mu_2K_1) + (2K_1K_2) = 0$$

O ponto de equilíbrio do sistema (2) é:

$$\tilde{x}_1 = \tilde{x}_2 = 0$$

Pelo critério de Routh-Hurwitz (Murray, 1993) são condições suficientes para que o ponto de equilíbrio seja estável:

$$K_2 > K_1$$

$$\mu_1\mu_2 > K_1$$

CASO COM FORÇA APLICADA = $f \cos(\omega_d t)$

Para notação mais compacta, nomearemos as seguintes variáveis:

$$\alpha = \mu_1 + \mu_2$$

$$\beta = \mu_1\mu_2 + 2K_2 + K_1$$

$$\gamma = \mu_1K_2 + \mu_2K_2 + \mu_2K_1$$

$$\sigma = 2K_1K_2$$

Reescreve-se a equação característica do sistema (que é linear) como:

$$\frac{d^4x}{dt^4} + \frac{d^3x}{dt^3} \alpha + \frac{d^2x}{dt^2} \beta + \frac{dx}{dt} \gamma + x\sigma = f \cos(\omega_d t)$$

Sendo que x representa x_2 , f a amplitude da força aplicada e ω_d a frequência da entrada. A solução obtida para o caso da entrada ser variante no tempo de acordo com uma função periódica do tipo co-seno é

$$x(t) = B_1 \cos(\omega_d t) + B_2 \sin(\omega_d t) \quad (3)$$

A partir do sistema dinâmico (2), escreve-se a forma das derivadas e têm-se:

$$B_1 = \frac{f\xi}{\xi(\sigma + \omega_d^4 - \beta\omega_d^2) + \eta\omega_d^2(\gamma - \alpha\omega_d^2)}$$

$$B_2 = \frac{f\omega_d\eta}{\xi(\sigma + \omega_d^4 - \beta\omega_d^2) + \eta\omega_d^2(\gamma - \alpha\omega_d^2)}$$

Sendo $\eta = \alpha\omega_d^2 - \gamma$ e $\xi = \omega_d^2(\beta - \omega_d^2) - \sigma$. Finalmente, reescrevendo-se (3) como uma única função periódica a partir de uma entrada senoidal com uma fase (Monteiro, 2002), obtemos:

$$x(t) = \frac{f}{\sqrt{(\alpha\omega_d^3 - \gamma\omega_d)^2 + (\omega_d^4 - \beta\omega_d^2 + \sigma)^2}} \cos(\omega_d t - \phi) \quad (4)$$

A partir dessa equação, podemos procurar as freqüências de entrada (ω_d) que levam à maior amplitude de saída ($x(t)$) para uma dada amplitude de entrada (f), como feito para o caso de um sistema não composto.

FREQÜÊNCIA DE RESSONÂNCIA

Derivando-se a função de ω_d interna à raiz quadrada no denominador da equação (4) encontramos uma função de sétimo grau (incompleta) em ω_d , sem o termo livre. Assim, um dos valores da freqüência de entrada que maximiza $x(t)$ é $\omega_d = 0$, ou seja, uma entrada não periódica. Note que isso é independente dos valores dos parâmetros. Portanto, freqüências baixas sempre serão melhores para maximizar a amplitude de saída em sistemas compostos por mais de uma massa-mola. Essa conclusão vai ao encontro da análise apresentada por Younes & Riddle (1984), no sentido que o sistema ventilatório se comporta como um filtro passa-baixas.

Os outros seis valores de ω_d que irão potencialmente maximizar a amplitude de saída dependem da combinação dos parâmetros. Apresentamos na Figura 2 alguns exemplos ilustrativos dos valores da amplitude obtida em função de ω_d diante de várias combinações dos parâmetros do sistema (i.e., K_1 , K_2 , μ_1 , μ_2). Como mensagem geral desta etapa fica a idéia de que em sistemas compostos por mais de um sub-conjunto de massas-mola, freqüências baixas são mais adequadas que as altas e que a banda de decaimento ao redor do ponto de

máximo global da função é mais larga que a correspondente em sistemas mais puros (i.e., com menor número de sub-conjuntos massa-mola) (ver Figura 2). Portanto, conclui-se que o sistema nervoso, ao buscar uma frequência que potencialmente maximize a amplitude da saída mecânica no sistema: **(a)** tem uma faixa mais larga para operar próximo ao ponto de máximo; **(b)** tem uma região de busca deslocada para frequências mais baixas.

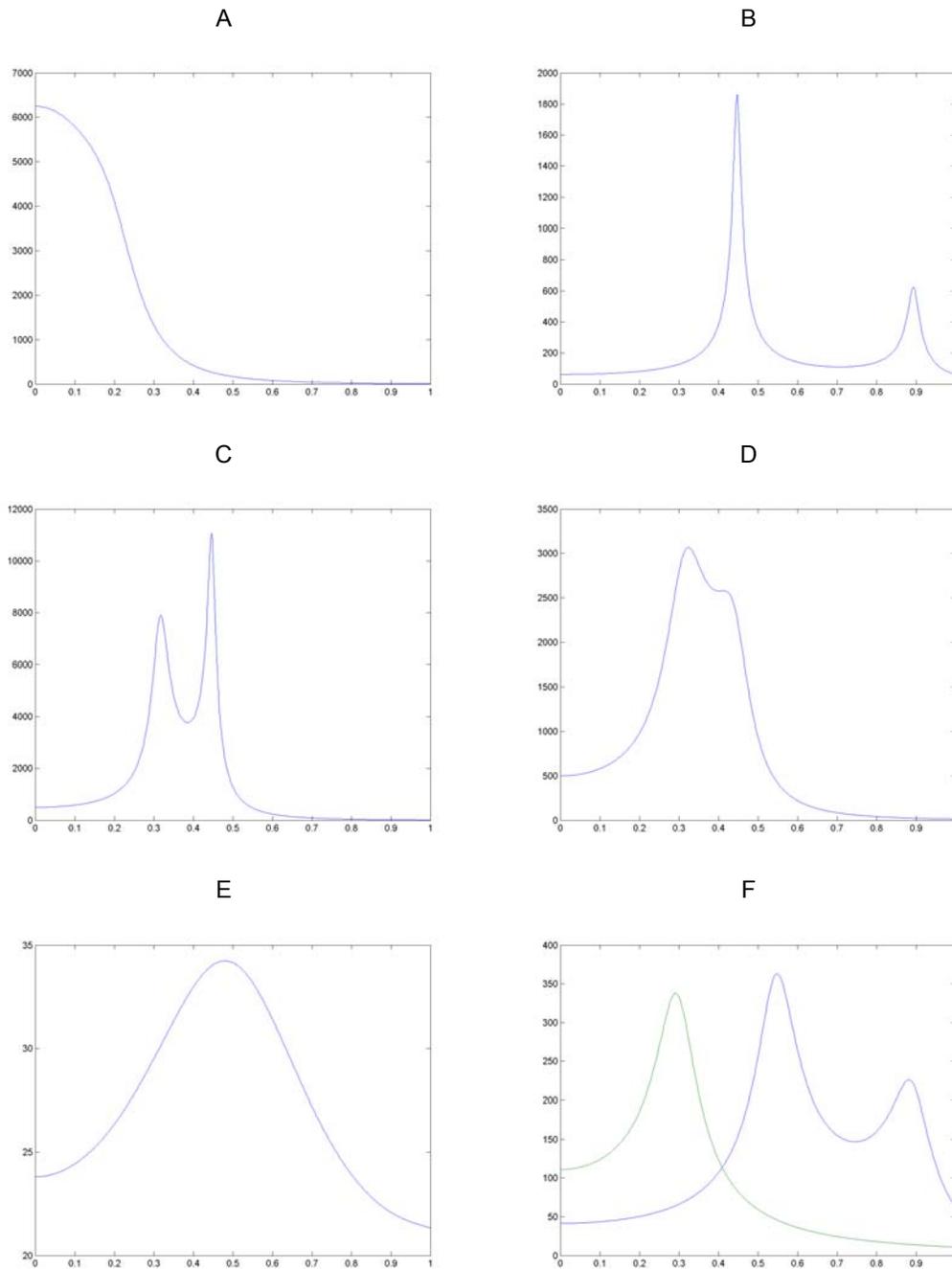


Figura 2. Ressonância do sistema composto. Esta figura apresenta as curvas de amplitude obtidas em função de ω_d representando diferentes valores dos parâmetros K_1 , K_2 , μ_1 , μ_2 . Em A: $K_1 = 0.02$, $K_2 = 0.04$, $\mu_1 = 0.4$, $\mu_2 = 0.1$. Em B: $K_1 = 0.2$, $K_2 = 0.4$, $\mu_1 = 0.04$, $\mu_2 = 0.01$. Em C: $K_1 = 0.1$, $K_2 = 0.1$, $\mu_1 = 0.02$, $\mu_2 = 0.04$. Em D: $K_1 = 0.1$, $K_2 = 0.1$, $\mu_1 = 0.09$, $\mu_2 = 0.1$. Em E: $K_1 = 0.3$, $K_2 = 0.7$, $\mu_1 = 0.3$, $\mu_2 = 0.6$. Em F: $K_1 = 0.3$, $K_2 = 0.4$, $\mu_1 = 0.1$, $\mu_2 = 0.1$.

FASE 2 - OSCILADOR NEURAL

Apesar de controvérsias anteriores, hoje em dia é aceito que os vertebrados possuem um gerador central de padrão (GCP) subjacente ao ritmo ventilatório (Milsom, 1991; Spyer, 1996; Taylor et al., 1999; Eugenin & Nicholls, 2000). Esse GCP é modulado pelas entradas sensoriais, químicas e mecânicas, que podem, inclusive, abolir o ritmo ventilatório (Taylor et al., 1999). O GCP ventilatório de vertebrados tem diferentes características quanto a geração do ritmo nos diferentes grupos. Em peixes, o fenômeno tem origem em células marca-passo, sendo, portanto, originado por propriedades intrínsecas à membrana celular. Já em mamíferos adultos, as oscilações são um fenômeno de rede, sem a presença de marca-passo (Taylor et al., 1999; Del Negro et al., 2002). Nessa fase do estudo, procuramos elaborar um modelo de oscilador que pudesse gerar um ritmo como um fenômeno de rede, sem impor propriedades de auto-despolarização nos constituintes (ou seja, de auto-exitação isolada). Essa rede deveria oscilar a uma dada frequência que pudesse ser alterada em função dos parâmetros do sistema.

Empiricamente, constata-se que vertebrados têm três fases no ciclo ventilatório (Richter, 1996):

- Inspiração (Fase I)
- Pós-inspiração (Fase PI, expiração passiva)
- Expiração (E2, expiração ativa)

Essas três fases são, aparentemente, resultado da interação de seis tipos de neurônios em um mamífero adulto (Richter, 1996). Esses neurônios são classificados como:

- Neurônio inspiratório inicial (“Early-inspiratory”): E_1
Dispara durante na fase inicial da inspiração (“Early I phase”)
- Neurônio inspiratório (“Inspiratory”): I
Dispara durante a fase I
- Neurônio inspiratório tardio (“Late-inspiratory”): L
Dispara tardiamente na fase I
- Neurônio pós-inspiratório (“Postinspiratory”): P
Dispara durante a fase PI

- Neurônio Expiratório (“Expiratory”): E_2
Dispara durante a fase E2
- Neurônio Pré-inspiratório (“Pre-inspiratory”): R
Dispara antes da fase I

Propõem-se a seguinte organização para a rede acima descrita:

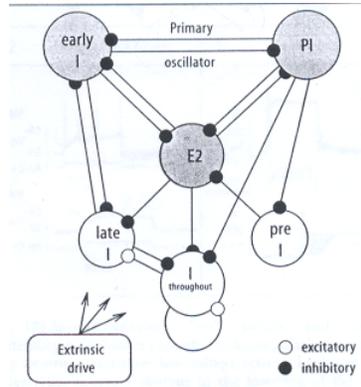


Figura 3. Rede de neurônios formando o GCP em um mamífero adulto. Ver nomenclatura e função no texto (retirada de Richter, 1996).

O seguinte sistema de equações diferenciais foi escrito para modelar a rede composta pelos seis neurônios acima descrita:

$$\begin{cases}
 \frac{dE_1}{dt} = K_{E_1} - \alpha E_1 - \omega_1 P - \omega_2 E_2 - \omega_2 L \\
 \frac{dP}{dt} = K_p - \beta P - \omega_4 E_1 - \omega_5 E_2 \\
 \frac{dE_2}{dt} = K_{E_2} - \gamma E_2 - \omega_6 P - \omega_7 E_1 - \omega_8 R \\
 \frac{dR}{dt} = K_R - \delta R - \omega_9 P \\
 \frac{dI}{dt} = K_I + \varepsilon I - \omega_{10} P - \omega_{11} E_2 - \omega_{12} L \\
 \frac{dL}{dt} = K_L I - \omega_{13} E_1 - \omega_{14} E_2
 \end{cases} \quad (5)$$

A Figura 4 apresenta alguns resultados de simulação numérica do sistema (5). Apesar de ser possível obter padrões cíclicos de atividade, a análise do modelo é extremamente difícil. De fato, não conseguimos estabelecer, analiticamente,

qual a combinação dos parâmetros que levaria a rede a oscilar. À medida em que nos aprofundamos no problema, seja propondo e analisando novos sistemas de equações, seja na leitura da literatura envolvida, constatamos que os estudos existentes sobre o assunto buscam expressar tal rede de neurônios com não mais que 3 grupos interconectados. Assim, passamos a uma rede de 3 neurônios para formar o GCP ventilatório.

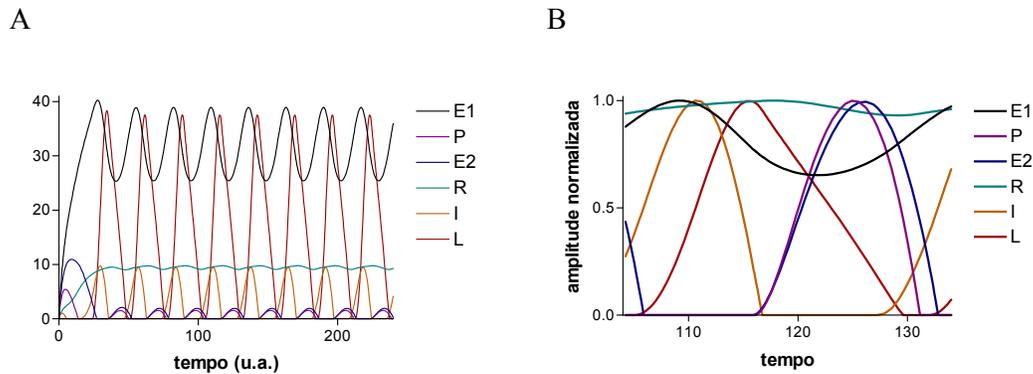


Figura 4. Simulações numéricas do modelo representando a rede com 6 neurônios (sistema (5)). (A) Amplitudes reais, tempo total da simulação. (B) Amplitudes relativas (todos entre 0 e 1), tempo de um ciclo. Note que é possível se classificar os neurônios simulados como os vários tipos descritos no texto, se excluirmos R. Isso porque R começa a disparar quando deveria estar terminando sua fase de atividade, em relação aos demais. Entretanto, dada a dificuldade de se trabalhar com esse modelo, não prosseguimos na tentativa de acerto da fase de R através dos parâmetros.

REDE DE 3 NEURÔNIOS

A partir deste momento buscamos, então, construir um modelo neuronal com 3 grupos de neurônios que representassem a atividade de controle de um sistema massa-mola. Inicialmente, construiu-se um modelo com 2 neurônios, e definimos os parâmetros do modelo de forma que, sabidamente, haveria um padrão oscilatório. Posteriormente, acrescentamos um terceiro neurônio, mantendo as condições pré-estabelecidas de oscilação. Dessa forma, pôde-se estabelecer as condições sob as quais a combinação dos parâmetros leva a rede a oscilar.

O modelo com 2 neurônios é:

$$\begin{cases} \dot{x} = Ax + By \\ \dot{y} = Cx + Dy \end{cases} \quad (6)$$

A condição para que esse sistema oscile (continuamente) é que os autovalores (λ) do polinômio característico tenham parte real nula e parte imaginária não-nula. Escrevendo-se $\det(\mathbf{A} - \lambda \mathbf{Id}) = 0$, na qual \mathbf{Id} é a matriz-identidade e \mathbf{A} é a matriz dos coeficientes da transformação linear no sistema:

$$\mathbf{A} = \begin{vmatrix} A & B \\ -C & -A \end{vmatrix}$$

ASSIM, SÃO CONDIÇÕES:

$$D = -A$$

$$A^2 + BC < 0 \rightarrow BC < -A^2 \rightarrow BC < 0$$

Supondo-se que $D = -A$, esse termo representa um decaimento natural da atividade do neurônio y . Como o produto BC deve ser menor que zero, então ou B ou C é negativo. Sendo C o parâmetro menor que zero, então ele representa uma inibição que x causa em y , enquanto B representa uma excitação que y faz em x . A partir do sistema (6), um terceiro neurônio foi inserido na rede. Esse 3º neurônio tem um termo de decaimento natural (parâmetro G), é excitado por x (parâmetro E) e, por seu turno, também excita x (parâmetro F). O modelo é:

$$\begin{cases} \dot{x} = Ax + By + Fz \\ \dot{y} = -Cx - Ay \\ \dot{z} = Ex - Gz \end{cases} \quad (7)$$

Os pontos que representam as soluções estacionárias deste sistema, também chamados pontos de equilíbrio do sistema, são encontrados igualando-se as derivadas a zero, simultaneamente. Logo, (0,0,0) é o ponto de equilíbrio único do sistema (7).

Estabilidade do ponto. Escrevendo a matriz A dos coeficientes do sistema (7):

$$\mathbf{A} = \begin{vmatrix} A & B & F \\ -C & -A & 0 \\ E & 0 & -G \end{vmatrix}$$

Desenvolvendo o determinante, resulta em:

$$\lambda^3 + G\lambda^2 + (-A^2 + BC - FE)\lambda - A^2G + BCG - FEA = 0$$

Condição para que se tenha oscilação no sistema podem ser obtidas analiticamente a partir da solução de um polinômio de grau 3. A Figura 5 ilustra padrões oscilatórios obtidos em simulações numéricas do sistema (7).

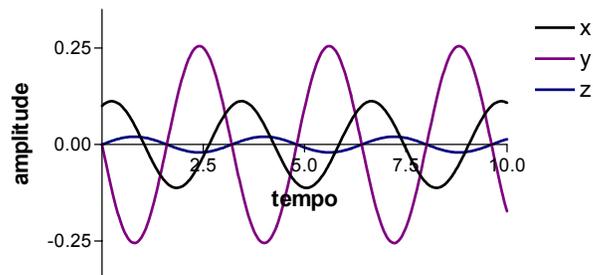


Figura 5. Simulações numéricas do modelo representando a rede com 3 neurônios (sistema (7)). Ganhos: $A = 1 = -D$, $B = 1$, $C = -5$, $E = F = .4$, $G = -1$.

FASE 3 - EFERÊNCIAS MOTORAS E GERAÇÃO DE PRESSÃO

Uma vez que a pressão inspiratória é obtida pela contração de músculos, analisamos, nessa etapa, como se relacionaria uma possível eferência nervosa vinda dos centros respiratórios com a geração de tal pressão. Em outras

palavras, fizemos uma estimativa da evolução temporal da pressão nas vias aéreas durante o período inspiratório em decorrência da atividade nervosa controladora. Há, para uma faixa de atividade neural e força gerada nos músculos inspiratórios, uma relação linear entre a atividade neural N e a pressão P obtida (Younes & Riddle, 1981; Younes & Riddle, 1984):

$$P = k_0 N \quad (8)$$

Devido ao acoplamento eletro-mecânico, representado aqui pela constante de acoplamento β , a variação temporal da pressão é (Younes & Riddle, 1981):

$$\dot{P} = \beta(k_0 N - P) \quad (9)$$

Devido à complacência pulmonar ser finita (e.g., Agostoni & Mead, 1964; Agostoni, 1964), uma aproximação da curva volume x pressão é:

$$V(P) = V_{\max} \left(1 - e^{-wP} \right) \quad (10)$$

Sendo w uma constante de decaimento da relação P-V. Inserindo a solução da equação (9), que representa a evolução temporal da pressão nas vias aéreas, na equação (10), obtemos a evolução do volume em função da atividade neural:

$$V(t) = V_{\max} \left(1 - e^{-wk_0 N \left(1 - e^{-\beta t} \right)} \right) \quad (11)$$

A Figura 6 ilustra a relação entre volume e (atividade neural N , tempo t).

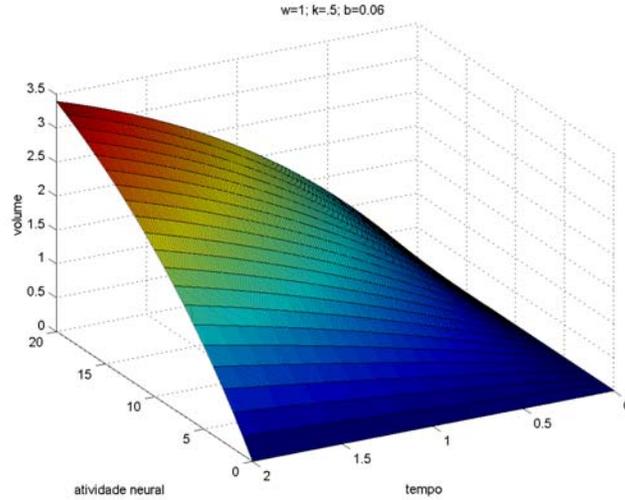


Figura 6. Superfície da relação volume (eixo z), tempo (eixo x) e atividade neural (eixo y). Nota-se que V tende a uma assíntota tanto no tempo quanto na atividade neural. Nota-se ainda, que, obviamente, a variação do volume no tempo depende da variação da atividade neural no tempo (ou seja, como um ponto percorre a superfície com tempo progressivamente crescente). Valores dos parâmetros na simulação: $\beta = 0.06 \text{ s}^{-1}$, $w = 1 \text{ torr}^{-1}$, $k_0 = 0.5 \text{ torr N}^{-1}$.

Supomos, então, que a atividade neural apresenta uma variação temporal descrita por uma equação diferencial linear de primeira ordem e montamos o seguinte sistema, em conjunto com a equação (9):

$$\begin{cases} \dot{N} = \varphi(\alpha - N) \\ \dot{P} = \beta(k_0 N - P) \end{cases} \quad (12)$$

No qual α representa a amplitude total de atividade neural e φ a rapidez com que ocorre a ativação. Por simplicidade, desenvolvemos apenas o caso $\beta \neq \varphi$, o que resulta na evolução temporal da pressão sendo descrita por:

$$P(t) = k_0 \alpha \left[\left(1 - e^{-\beta t}\right) + \frac{\left(e^{-\beta t} - e^{-\varphi t}\right)}{\beta - \varphi} \right] \quad (13)$$

FASE 4 - AJUSTE DA SAÍDA NEURAL À FREQUÊNCIA DE RESSONÂNCIA

Uma vez que obtivemos a existência de uma faixa de frequências de entrada no sistema mecânico que maximiza a amplitude da oscilação (ver Fase 1, equação (4)) e uma função que descreve a entrada em função de parâmetros neurais (ver Fase 3, equação (13)), buscamos, agora, “igualar” uma a outra. Em outras palavras, igualando-se a amplitude de (4) a $\alpha k_0/w$ e desprezando-se a fase, queremos saber se é possível obter uma dinâmica de variação de força (pressão), função R_1 , que se aproxime da função ideal R_2 , sendo que R_2 possui uma faixa “larga” de valores de ω_d que satisfazem a condição de proximidade a um máximo:

$$\underbrace{(1 - e^{-\beta t}) + \frac{(e^{-\beta t} - e^{-\varphi t})}{\beta - \varphi}}_{R_1} = \underbrace{\text{sen}(\omega_d t)}_{R_2}, \quad t \in [0, t_i] \quad (14)$$

Sendo t_i o tempo inspiratório. A função R_1 depende somente de φ , a rapidez da ativação neural, e, portanto, de algum tipo de “frequência” no sistema nervoso (note, β é uma constante do sistema). Logo, é a busca dessa rapidez de ativação o que deve ser tentado pelo sistema nervoso a fim de maximizar a amplitude do movimento. Antes de passarmos à próxima fase, consideramos importante mostrar que existe uma faixa de valores de φ que permite que R_1 se encontre entre os valores de R_2 extremados por valores mínimo e máximo de ω_d , provenientes da faixa de proximidade ao máximo global da equação (4).

APROXIMAÇÃO DE R_2 POR R_1

O primeiro ponto importante a ser notado é que β , a constante de acoplamento neuro-mecânico está, de alguma forma, relacionada a ω_d , a frequência de “ressonância” do sistema mecânico. Apesar de que isso não invalida a generalização que se faz a seguir, tomar valores próximos para ω_d e β torna a visualização mais fácil. O segundo ponto a ser notado é que se $\varphi = 0$, $R_1 \equiv 0 \forall t$. Logo, qualquer $\varphi \cong 0$ ($\varphi \in$ reais positivos não-nulos) está a uma distância menor da função R_2 que estava R_1 dado $\varphi = 0$. Em terceiro lugar, se $\varphi \rightarrow \infty$,

$R_1 \rightarrow 1 - e^{-\beta t}$; portanto, a distância entre R_1 e R_2 quando φ tende ao infinito tende a um valor fixo, representado pela distância de R_2 à função $1 - e^{-\beta t}$. Portanto, conclui-se que estando em $\varphi = 0$, é possível para o sistema nervos encontrar algum valor de φ que torne as funções R_1 e R_2 as mais próximas o possível dentro do contexto biológico.

Note que não se está afirmando que R_1 e R_2 serão “semelhantes”, apenas que é possível minimizar uma distância entre elas através da variação de φ , a “frequência neural”. Se β é muito menor que ω_d , não há como torná-las “semelhantes”, apesar de se poder minimizar uma distância entre elas. A Figura 7 ilustra o problema da distância entre as funções e a minimização desta.

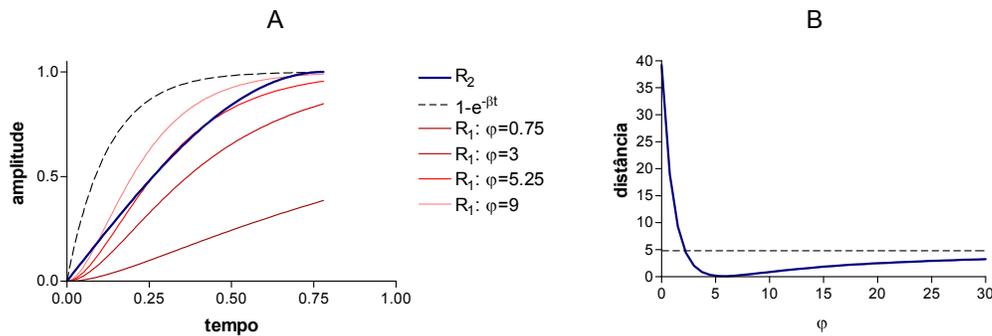


Figura 7. (A) Funções R_2 , $1 - e^{-\beta t}$ e R_1 (com valores de φ de 0.75, 3, 5.25 e 9) ao longo do tempo. Note como o aumento de φ faz com que exista um aproximação de R_1 com R_2 , e posteriores aumentos de φ levam R_1 a se comportar como a função representada na linha tracejada. (B) Distância entre R_1 e R_2 calculada por $\Sigma(R_2 - R_1)^2$ em função dos valores de φ . Note o ponto de mínimo na distância, como a distância em $\varphi = 0$ é a maior e como tende a um certo valor quando $\varphi \rightarrow \infty$ (no caso, tende para 4.945, linha tracejada). Simulações com $\omega_d = 2$ e $\beta = 8$.

VI - DISCUSSÃO

Poon (1987; ver, ainda, Poon et al., 1992) sugere que o sistema nervoso opere no controle ventilatório minimizando o funcional:

$$J = J_Q + J_M = \alpha^2 (P_{aCO_2} - \beta)^2 + \ln \dot{W}_{vent} \quad (15)$$

Nesse funcional encontram-se a minimização da mecânica do trabalho ventilatório, J_M , e do compromisso químico da manutenção da pressão arterial de CO_2 , J_Q . Os autores expressam J_Q em função de parâmetros α e β ; e J_M como um termo relacionado ao trabalho para se obter um determinado nível de ventilação alveolar, ou seja, um termo ligado ao produto frequência vezes volume-corrente. Entre as várias características de relevância do modelo, segundo os autores, se encontram: (a) o modelo permite que se obtenha maiores ventilações mesmo na presença de níveis “normais” de $PaCO_2$, como é o caso que ocorre durante o exercício físico¹; (b) o modelo se adapta a um outro de aprendizado por plasticidade estatística que é suposto uma concepção mais generalizante do modelo tradicional de aprendizado de Hebb (Poon e Siniaia, 2000).

Entretanto, como se pode notar na equação (15), a minimização do trabalho ventilatório é de valor interpretativo. Não é apresentado o substrato neural de como a rede estaria buscando essa minimização. Dentro desse contexto se encontra o presente estudo.

Nas fases 1-3 procuramos retomar o problema mecânico e estender o conceito de frequência de ressonância para sistemas compostos. Pudemos mostrar que ainda existe a possibilidade de tais frequências, mas com características interessantes, pois uma delas é sempre a frequência zero. Assim, mesmo que não o sistema nervoso não encontre a frequência ideal para maximizar a amplitude do movimento, a manutenção de frequências baixas será uma solução aproximada. Talvez isso tenha alguma relação com o fato empírico de que os GCPv até hoje estudados operarem, isoladamente, a uma frequência

menor que a frequência ventilatória dos animais que os possuem (eg., Eugenin & Nicholls, 2000). Mais ainda, isso talvez possa, ainda, fornecer uma base inicial de busca pelo sistema nervoso da melhor frequência no sistema mecânico, ou seja, a busca pode ser iniciada em frequências baixas que um mínimo local deverá surgir nessa região. Modelos de osciladores cuja saída é um fenômeno de rede, e não de características de membrana celular, foram elaborados para que se tenha presente o substrato de geração de ritmo por parte do controlador. Nessas fases estabelecemos um modelo de acoplamento entre os eventos neurais e os mecânicos e, a partir do postulado de que existe uma frequência ω_d que irá maximizar a amplitude do movimento, estabelecemos qual a função que deve ser aproximada pelo sistema nervoso.

Finalmente, na fase 4, mostramos que existe um padrão de rapidez de ativação muscular via atividade nervosa, representado pelo parâmetro ϕ , que permite que se aproxime a função de maximização mecânica ideal pela que será, de fato, realizada pelo sistema composto pelos músculos e nervos. Com isso, pretendemos ter consolidado a parte conceitual ligada ao que o sistema nervoso deve buscar para obter, no sistema mecânico, algum tipo de otimização.

Infelizmente, algumas tentativas iniciais de se escrever o modelo que iria representar essa busca terminaram frustradas. Primeiramente, passamos a enfrentar o problema do que representa “força” no sistema nervoso. O disparo de corpúsculos de Golgi e dos fusos musculares são a potencial fonte dessa informação. Entretanto, como isso é “memorizado” entre os ciclos para que se possa estabelecer comparações de minimização de força torna-se vago. Posteriormente, a representação de volume, provavelmente através dos receptores de Hering-Breuer, termina por apresentar o mesmo tipo de problema, ou seja, é muito vago o que se está memorizando e como. Obviamente, poderíamos “forçar” essas representações e memorizações, porém seria o mesmo que trocar seis por meia-dúzia uma vez que o que queremos é o substrato neural para as operações e não uma nova interpretação de como isso poderia ser representado.

¹ Ou seja, o que os autores ressaltam é a resolução de um problema de controle se a ventilação fosse regulada pelo nível de CO₂: como explicar o aumento da ventilação com manutenção dos níveis de gás carbônico?

Considero, assim, que formamos uma base importante para posteriores estudos, mesmo sem ter havido o sucesso em se criar a representação neural mais última do processo do mapeamento, no sistema nervoso, dos eventos mecânicos que se pretendem otimizar.

VII. REFERÊNCIAS

Alexander, R.M. (1996) *Optima for Animals*, edição revisada. Princeton University Press: Princeton.

Bartlett, R.G.; Brubach, H.F.; Trimble, R.C. & Specht, H. (1959) Airway resistance measurement during any breathing pattern in man. *J. Appl. Physiol.* 14: 89 - 96.

Chaui-Berlinck, J.G. & Bicudo, J.E.P.W. (1998) The signal in total-body plethysmography: erros due to adiabatic-isothermic difference. *Respir. Physiol.* 113: 259 - 270.

Crosfill, M.L. & Widdicombe, J.G. (1961) Physical characteristics of the chest and lungs and the work of breathing in different mammalian species. *J.Physiol.* 158:1 - 14

Del Negro, C. A.; Morgado-Valle, C. & Feldman, J. L. (2002) Respiratory Rhythm: An emergent network property ? In: *Neuron* 34: 821 – 830.

Dubois, A.B. (1964) Resistance to breathing. In: *Handbook of Physiology* sec III vol 1, Respiration (Fenn WO, Rahn H, editores) American Physiological Society: Washington DC.

Eugenín, J. & Nicholls, J. G. (2000) Control of respiration in isolated central nervous system of the neonatal opossum, *Monodelphis domestica*. In: *Brain Research Bulletin* 53(5): 605 –613.

Fenn, W. O. (1964) Introduction to the mechanics of breathing. In: *Handbook of Physiology* sec III vol 1, Respiration (Fenn WO, Rahn H, editores) American Physiological Society: Washington DC.

Levine, M.; Hathorn, M. & Cleave, J. (2000) Optimization of inspiratory work in periodic breathing in infants. *Pediatric Res.* 47:256 - 265.

Mead, J. & Agostoni, E. (1964) Dynamics of breathing. In: *Handbook of Physiology* sec III vol 1, Respiration (Fenn WO, Rahn H, editores) American Physiological Society: Washington DC.

Mead, J. & Agostoni, E. (1964) Statics of the respiratory system. In: Handbook of Physiology sec III vol 1, Respiration (Fenn WO, Rahn H, editores) American Physiological Society: Washington DC.

Mead, J. (1964) Action of respiratory muscles. In: Handbook of Physiology sec III vol 1, Respiration (Fenn WO, Rahn H, editores) American Physiological Society: Washington DC.

Mead, J. & Milic-Emili, J. (1964) Theory and methodology in respiratory mechanics with glossary of symbols. In: Handbook of Physiology sec III vol 1, Respiration (Fenn WO, Rahn H, editores) American Physiological Society: Washington DC.

Milson, W. K. (1991) Intermittent breathing in vertebrates. In: Annu. Rev. Physiol. 53: 87 – 105.

Monteiro, L.H.A. (2002) Sistemas Dinâmicos. Editora-Livraria da Física: São Paulo.

Ottis, A.B. (1964) The work of breathing. In: Handbook of Physiology sec III vol 1, Respiration (Fenn WO, Rahn H, editores) American Physiological Society: Washington DC.

Poon, C. S. & Siniatia, M. S. (2000) Plasticity of cardiorespiratory neural processing: classification and computational functions. In: Respir. Physiol. 122: 83 – 109.

Poon, C. S. (1987) Ventilatory control in hypercapnea and exercise: optimization hypothesis. In: J. Appl. Physiol. 62(6): 2447 – 2459.

Poon, C. S.; Lin, S. L. & Knudson, O. B. (1992) Optimization character of inspiratory neural drive. In: J. Appl. Physiol. 72(5): 2005 – 2017.

Radford Jr., E. P. (1964) Static mechanical properties of mammalian lungs. In: Handbook of Physiology sec III vol 1, Respiration (Fenn WO, Rahn H, editores) American Physiological Society: Washington DC.

Richter, D. W. (1996) Neural regulation of respiration: rhythmogenesis and afferent control. In: Comprehensive Human Physiology vol. II (Greger R, Windhorst U, editores). Springer-Verlag: Berlin.

Spyer, K. M. (1996) Central nervous integration of cardiorespiratory control. In: Comprehensive Human Physiology vol. II (Greger R, Windhorst U, editores). Springer-Verlag: Berlin.

Taylor, E. W.; Jordan, D. & Coote, J. H. (1999) Central control of the cardiovascular and respiratory systems and their interactions in vertebrates. In: *Physiol. Rev.* 79(3): 855 – 916.

Younes, M. & Riddle W. (1981) A model for the relation between respiratory neural and mechanical outputs. I. Theory. In: *J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol.* 51(4): 963 – 978.

Younes, M. & Riddle W. (1981) Relation between respiratory neural output and tidal volume. In: *J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol.* 56(4): 1110 – 1119.

Whipp, B.J. (1996) Pulmonary ventilation. In: *Comprehensive Human Physiology* vol. II (Greger R, Windhorst U, editores). Springer-Verlag: Berlin.

Wilson, T. A.; Angelillo, M. ; Legrand, A. & Troyer, A. (1999) Muscle kinematics for minimal work of breathing. In: *J. Appl. Physiol.* 87(2): 554 – 560.