

Reflexo da respiração na síndrome Chiari: uma revisão

Breathing reflex on Chiari malformation - a review

Karin Fernanda de Arruda¹, Alvaro Ernani Georg¹, Jessica Lourenço Cardoso¹, Guilherme Nobre Nogueira^{1,5}, Rafaela Fernandes Gonçalves^{1,2,3,4}, Guilherme Gubert Muller², João Mario Clementin de Andrade², Patricia Martin², Anber Ancel Tanaka², Gustavo Rassier Isolan^{1,2,3,4}

RESUMO

Introdução: A síndrome de Chiari é malformação subdividida em 4 tipos clássicos e 2 mais atuais. O ponto de conexão de todas as suas formas clínicas seria a malformação occipitocervical, caracterizada pelo alongamento em sentido caudal do tronco encefálico e do cerebelo até a porção cervical da medula espinal, através do forame magno. Os sintomas comuns se relacionam com a compressão das estruturas herniadas no forame magno.

Objetivos: Revisar o papel e oportunidade do tratamento cirúrgico destinado a essas malformações malformações.

Método: Revisão narrativa colhendo informações publicadas em plataformas virtuais em português e inglês existentes no SciELO, Google Scholar, Pubmed e Scopus. Inicialmente foi realizada busca por descritores relacionados ao tema que foram: "Chiari syndrome, respiratory insufficiency, minimally invasive surgical procedures" com busca AND ou OR, considerando o título e/ou resumo. Após, considerando-se somente os que tinham maior relação ao tema, foi realizada a leitura da íntegra dos textos.

Resultados: Foram incluídos 25 artigos.

Conclusão: No cérebro maduro, a rafe serotoninérgica contém neurônios derivados de vários domínios embrionários, fornecendo a maior parte da inervação serotoninérgica para parte inferior do tronco cerebral e da medula espinal. Assim, esses neurônios podem contribuir para a modulação do estado de excitação de múltiplos sistemas, incluindo a respiração.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Chiari. Insuficiência respiratória. Procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos.

Mensagem Central

A síndrome de Chiari pode estar associada em raros casos a alterações sintomáticas dos centros respiratórios do tronco cerebral. Os sintomas comuns se relacionam com a compressão das estruturas herniadas no forame magno. Adultos costumam apresentar alterações no padrão de respiração, certos movimentos oculares involuntários e depressão no reflexo do vômito, por exemplo; já as crianças, paraparesia ou quadriparesia, atraso no desenvolvimento e alterações da agilidade a depender de sua faixa etária. Esta revisão procura atualizar o conhecimento e manuseio dessa síndrome.

Perspectiva

No cérebro maduro, a rafe serotoninérgica contém neurônios derivados de vários domínios embrionários, com os núcleos pontino e medular da rafe fornecendo a maior parte da inervação serotoninérgica para parte inferior do tronco cerebral e da medula espinal. Assim, os neurônios serotoninérgicos do tronco cerebral inferior provavelmente contribuem para a modulação dependente do estado de excitação de múltiplos sistemas, incluindo a respiração. O conhecimento mais aprofundado dos vários tipos da síndrome e saber de sua gravidade crescente é importante para orientar a conduta clinicocirúrgica a ser adotada.

ABSTRACT

Introduction: Chiari syndrome is a malformation subdivided into 4 classic types and 2 more current ones. The connecting point of all its clinical forms would be the occipitocervical malformation, characterized by the caudal elongation of the brain stem and cerebellum to the cervical portion of the spinal cord, through the foramen magnum. Common symptoms are related to compression of herniated structures in the foramen magnum.

Objectives: To review the role and opportunity of surgical treatment aimed at these malformations.

Method: Narrative review collecting information published on virtual platforms in Portuguese and English on SciELO, Google Scholar, Pubmed and Scopus. Initially, a search was carried out for descriptors related to the topic, which were: "Chiari syndrome, respiratory insufficiency, minimally invasive surgical procedures" with AND or OR search, considering the title and/or abstract. Afterwards, considering only those that were most related to the topic, the full texts were read.

Results: 25 articles were included.

Conclusion: In the mature brain, the serotonergic raphe contains neurons derived from several embryonic domains, providing the majority of serotonergic innervation to the lower brainstem and spinal cord. Thus, these neurons can contribute to the modulation of the arousal state of multiple systems, including respiration.

KEYWORDS: Chiari syndrome. Respiratory insufficiency. Minimally invasive surgical procedures.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Chiari é malformação subdividida em 4 tipos clássicos e 2 mais atuais. O ponto de conexão de todas as suas formas clínicas seria a malformação occipitocervical, caracterizada pelo alongamento em sentido caudal do tronco encefálico e do cerebelo até a porção cervical da medula espinhal, através do forame magno. Estima-se que entre 0,1% e 0,5% da população mundial é portadora de algum de seus tipos.¹

Os sintomas comuns à doença se relacionam com a compressão das estruturas herniadas no forame magno. Pacientes adultos costumam apresentar alterações no padrão de respiração, certos movimentos oculares involuntários e depressão no reflexo do vômito, por exemplo. Já os pacientes pediátricos podem apresentar paraparesia ou quadriparesia, atraso no desenvolvimento e alterações da agilidade a depender de sua faixa etária.¹

O controle neural da homeostase do CO₂ é dependente de alterações no pH cerebral e receptores de prótons. Para isso, a modulação de quimiorreflexores, como os núcleo retrotrapezoide e corpo carotídeo e de neurônios serotoninérgicos da rafe, é fundamental nos ajustes de frequência respiratória, atividade muscular inspiratória e expiratória e resistência das vias aéreas. Com base nisso, lesões no tronco encefálico podem ocasionar déficits importantes no reflexo respiratório.

O presente artigo tem enfoque destinado ao tratamento cirúrgico das malformações de Chiari e suas sequelas no reflexo da respiração. O objetivo dos autores é reunir os principais aspectos dessas doenças necessários para o seu entendimento no contexto da neurocirurgia.

MÉTODO

Revisão narrativa da literatura feita colhendo informações publicadas em plataformas virtuais em português e inglês. O material para leitura e análise foi selecionado das plataformas SciELO – Scientific Electronic Library Online, Google Scholar, Pubmed e Scopus. Inicialmente foi realizada busca por descritores relacionados ao tema, os quais foram identificados por meio do DeCS/MESH utilizando os seguintes termos: “Chiari syndrome. Respiratory insufficiency. Minimally invasive surgical procedures” com busca AND ou OR, considerando o título e/ou resumo. Após, considerando-se somente os que tinham maior relação ao tema, foi realizada a leitura da íntegra dos textos e finalmente incluídos 25 artigos.

DISCUSSÃO

Fisiopatologia

Ao longo do tempo foram criadas inúmeras teorias que tentavam, sem sucesso pleno, justificar a origem das malformações de Chiari. Em consenso, é claro, as malformações de Chiari são alterações heterogêneas e multifatoriais, as quais contemplam causas congênitas ou adquiridas e apresentações isoladas ou com antecedentes familiares.² O ponto de conexão de todas

as suas formas clínicas é o fechamento inadequado do tubo neural, resultando, posteriormente, em malformação occipitocervical, caracterizada pelo alongamento em sentido caudal do tronco encefálico e do cerebelo até a porção cervical da medula espinhal, através do forame magno.

Dentre as teorias existentes, chama a atenção a que correlaciona o líquido cefalorraquidiano (LCR) com a expansibilidade da abóbada craniana. Segundo McLone e Knepper,³ defeitos na oclusão do tubo neural causam perda do LCR e a queda subsequente da pressão intracraniana. Como o LCR não fica retido no sistema ventricular, a expansibilidade da abóbada craniana é deficitária, gerando fossa posterior diminuída. Por consequência, ocorre o deslocamento caudal do tronco cerebral e do cerebelo através do forame magno, processo denominado de “herniação”.

A diferenciação entre as formas clínicas da malformação congênita está no tecido embrionário envolvido. Anomalias na neuroectoderme foram visualizadas nas malformações de Chiari tipo II, III e IV, enquanto que no tipo I foram evidenciadas defeitos na mesoderme.² Em vista disso, fica evidente a sua diferença dos diversos tipos com a malformação “pseudo-Chiari”, visto que a última é resultante de malformação vascular responsável por provocar hipertensão venosa intracraniana, seguida de congestão endovenosa e, por consequência, herniação progressiva das amígdalas.⁴

A “teoria unificada” de McLone e Knepper³ conseguiu também elucidar a hidrocefalia presente em muitos casos. De acordo com os autores, a saída bloqueada ou dificultada do LCR através do forame de Luschka e Magendie seria capaz de proporcionar ventriculomegalia progressiva.¹ Em oposição a este efeito adverso, há casos de Chiari I com fossa posterior com retenção de LCR, mas de tamanho normal. Nestes casos, a explicação se daria por condições insuficientes de absorção do LCR, o qual estaria aumentado pelo aumento da pressão venosa intracraniana por um pseudotumor cerebral.⁴

Estudos de cariótipo revelaram grupos familiares de pacientes, sugerindo fator hereditário ao problema. Dois estudos genéticos iniciais correlacionaram certos genes a várias características da fossa posterior, como morfologia do ângulo basal, o ângulo de Wackenheim e a altura da fossa posterior.² Foram encontradas relações entre os genes ALDH1A2 e CDX1 e a sinalização do ácido retinoico durante a somitogênese de precursores da mesoderme paraxial,⁵ o que fortificou ainda mais a etiopatogenia da malformação de Chiari tipo I. Em contrapartida, estudos relataram características da malformação mais relacionáveis com o ambiente do que com a genética, como por exemplo o grau de herniação das tonsilas cerebelares e o comprimento do clivus.²

As formas adquiridas de malformações de Chiari são frequentemente causadas por alterações no gradiente de pressão cranioespinhal em indivíduos que apresentam a fossa posterior de tamanho considerado normal para aquele sexo e para aquela faixa etária. Procedimentos médicos de shunt lombar, drenagem externa e punções lombares seriadas para o tratamento de pós-operatório ou

pós- vazamento traumático de LCR ocasionaram aumento deste gradiente através do forame magno.⁴ O resultado deste fenômeno seria o deslocamento descendente, isto é, na herniação das tonsilas cerebelares.

Epidemiologia

A malformação de Chiari apresenta taxa de prevalência mundial estimada entre 0,1% e 0,5% em ambos os sexos ou com pequena predominância feminina.¹ Ao considerar faixas etárias, encontra-se taxa de até 0,9% para a população adulta e 0,6% para a população pediátrica em geral.⁶ Além disso, até então não foi constatada nenhuma distribuição étnica ou geográfica específica.¹

Apresentação clínica

A maioria dos casos de malformação de Chiari são assintomáticos. Quando sintomáticos, os pacientes tendem a apresentar sinais e sintomas comuns a todos os tipos. Os pacientes adultos costumam apresentar alterações no padrão de respiração, o qual inclui períodos de apneia, disfagia e estridor; movimentos oculares involuntários, rápidos e para baixo; redução na força do braço; e depressão no reflexo do vômito.¹

Pacientes pediátricos costumam apresentar particularidades dentro dos sinais e sintomas mais genéricos. Em bebês, a malformação pode ocasionar paraparesia ou quadriparesia, hipotonia, opistótono, nistagmo, choro fraco e atraso no desenvolvimento. Já nas crianças mais velhas, os sintomas tendem a ser mais insidiosos e progressivos, visualizados muitas vezes nas alterações da agilidade, da caligrafia e do autocuidado.¹

A predição de intensidade sintomatológica com base na distância de descida tonsilar é ponto de conclusões controversas. Alguns estudos não correlacionam dor, fraqueza, dormência, tontura, visão dupla e sensibilidade à luz com o quanto as tonsilas cerebelares foram herniadas.² Em contrapartida, outros propuseram prognóstico de piora de cefaleias e sintomas de compressão do tronco cerebral.^{7,8}

Classicamente a malformação de Chiari foi dividida em 4 tipos, os quais, além de levarem em consideração o grau da herniação no forame magno, apresentam especificidades clínicas.

Malformação de Chiari I

Malformação caracterizada pela descida variável das amígdalas cerebelares para o canal cervical superior (Figura 1). A faixa etária predominante durante o diagnóstico seria entre o final da infância e o início da vida.¹ Pode vir acompanhada de hidrosiringomielia ou hidrocefalia, a qual seria do tipo obstrutiva. Não apresenta associação com hérnia de tronco cerebral ou anomalias supratentoriais.⁹

Os sintomas clínicos mais comuns destes pacientes são cefaleia e dores cervicais, geralmente associadas à disestesia no dermatomo C2. A dor torna-se intensificada pela tosse ou espirro.⁹ A compressão dos nervos cranianos pode levar à rouquidão, paralisia das cordas vocais e assimetria da língua.¹⁰ Já a compressão do cerebelo pode ocasionar ataxia, nistagmo e apneia

central do sono.¹¹

Uma ampla gama de taxas de prevalência de siringomielia em pacientes com malformação de Chiari I foram relatadas, sendo considerado desde 38% a mais de 50%.^{12,13} Embora seja uma apresentação não tão rara, a patogênese que correlaciona a siringomielia com a malformação em questão não é completamente compreendida.¹⁴ Outro sinal físico que pode ser encontrado seria a escoliose, incluindo aquelas aparentemente idiopáticas, em função do crescimento assimétrico da coluna, seja por causa da Siringomielia seja pela malformação de Chiari propriamente dita.⁹

Uma variedade de autores tentou encontrar formas de explicar o que seria necessário para gerar um paciente sintomático ou assintomático utilizando como parâmetro a radiografia. Há autores que obtiveram correlação entre o comprimento reduzido do clivus,^{13,14} basifenoide e supraoccipital e ângulo tentorial aumentado com pacientes sintomáticos. Por outro lado, houve pesquisas que associaram o aumento do comprimento do clivus com as disfunções respiratórias durante o sono dos pacientes.¹⁵ Somado a isso, descobriram que a atrofia da musculatura paraespinal extensora e flexora profunda estava associada com a gravidade sintomatológica.¹⁶

Valendo-se de outros exames de imagem, a ressonância magnética com contraste de fase foi empregada na avaliação e conexão entre a gravidade dos sintomas e a dinâmica do LCR. Como resultado, parâmetros como pressão máxima e volume do LCR não foram considerados confiáveis para instaurar a correlação desejada. Em oposição, a gravidade de sintomas, sobretudo cefaleias, foi interligada à redução do volume do LCR.^{17,18}



FIGURA 1 — Malformação caracterizada pela descida das amígdalas cerebelares para o canal cervical superior (seta vermelha)

Malformação de Chiari II

Malformação caracterizada pela descida do verme inferior e dos hemisférios cerebelares através do forame magno com deslocamento do tronco cerebral, isto é, medula, quarto ventrículo e porção inferior da ponte,

para dentro do canal espinhal e aqueduto e alongamento do quarto ventrículo (Figura 2).⁴ Aproximadamente 33% dos pacientes desenvolvem sinais e sintomas de hérnia ou compressão do tronco cerebral antes da idade de 5 anos.¹ Além disso, estudos constataram que mais de 1/3 dos pacientes que apresentaram manifestações precoces da doença não sobreviveram.¹

A malformação de Chiari II pode vir acompanhada de anomalias cerebrais, espinhais e meníngeas. Frequentemente está associado à mielomeningocele,¹ predominando a lombossacral ou torácica. Mais da metade dos casos houve a presença de hidrocefalia, seja construtiva seja obstrutiva.⁴ Nestes casos, pode-se observar fontanelas tensas, rigidez nuchal, dor no pescoço, deterioração cognitiva, incontinência urinária e distúrbios da marcha. Por fim, assim como na malformação de Chiari do tipo I, deve ser investigado siringomielia em crianças sintomáticas, sobretudo naquelas que apresentam perda sensorial dissociada, atrofia das mãos, escoliose, dor nas costas e achados de neurônios motores inferiores.¹

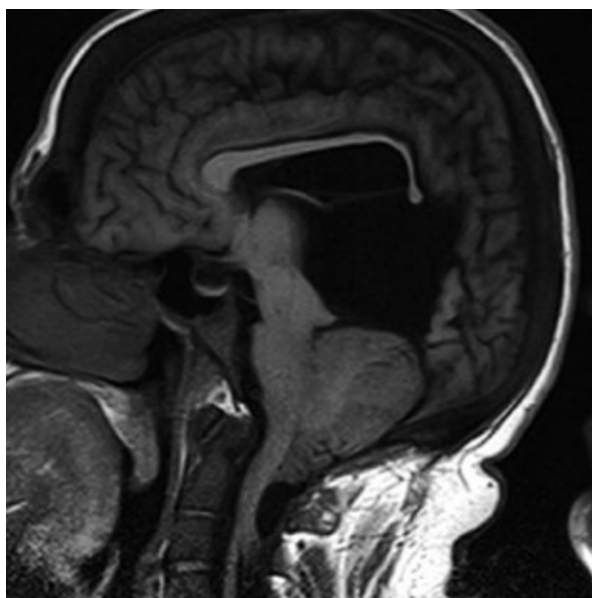


FIGURA 2 — Malformação caracterizada pela descida do verme inferior e dos hemisférios cerebelares através do forame magno com deslocamento do tronco cerebral (extraído de: Donal J. Sexton, Kara M. Vaughan, Carthage Moran, William D. Plant, Michael R. Clarkson and Joseph A. Eustace. Haemodialysis-induced syncope due to Chiari II malformation. NDT Plus (2011) 4: 390–391)

Malformação de Chiari III

Malformação caracterizada pelo deslocamento caudal da medula e herniação de parte do cerebelo em meningocele occipital, cervical ou occipitocervical (Figura 3). Com o passar do tempo, foi descoberto que o rombencéfalo também pode sofrer herniação.⁴ Caracterizando a tamanha gravidade dos pacientes, os principais sintomas presentes seriam os defeitos neurológicos severos do desenvolvimento e de nervos cranianos, convulsões, insuficiência respiratória e paralisia do neurônio motor superior e inferior. Pode vir acompanhada de hidrocefalia em cerca da metade dos casos, sendo do tipo obstrutiva em função de estenose do aqueduto ou de malformação de Dandy-Walker associada.⁴

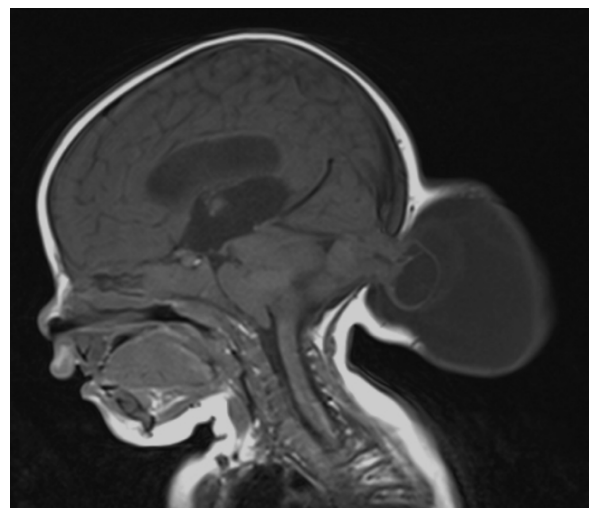


FIGURA 3 — Malformação caracterizada pelo deslocamento caudal da medula e herniação de parte do cerebelo em meningocele occipital, cervical ou occipitocervical. Extraído de <https://radiopaedia.org/articles/chiari-iii-malformation>

Malformação de Chiari IV

Malformação rara caracterizada pela hipoplasia ou aplasia dos hemisférios cerebelares e alterações da ponte com “deformidade de peito de pombo” do tronco cerebral (Figura 4). Como consequência destas alterações anatômicas, surgem dilatações do quarto ventrículo, da cisterna magna e das cisternas basais. Pode vir acompanhada de hidrocefalia; porém, é pouco frequente.⁴ Há relatos de que os acometidos pediátricos morrem logo após o nascimento.

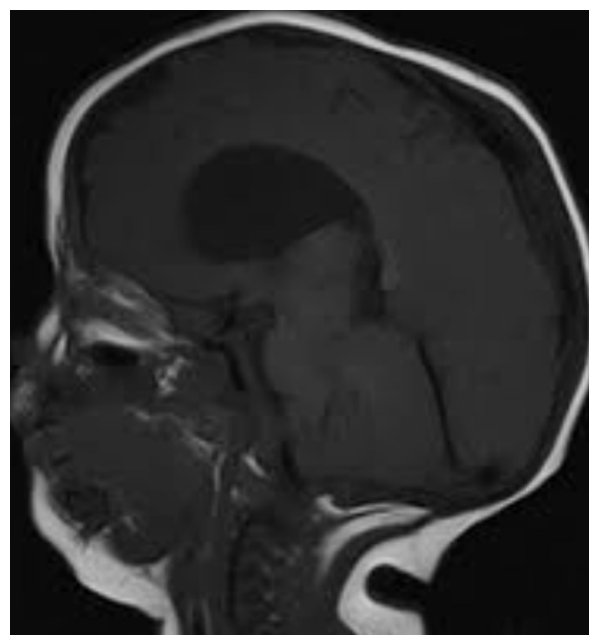


FIGURA 4 — Malformação rara caracterizada pela hipoplasia ou aplasia dos hemisférios cerebelares e alterações da ponte com “deformidade de peito de pombo” do tronco cerebral.

Outras malformações de Chiari

Com o passar do tempo foram relatadas formas anatômicas diferentes da malformação de Chiari clássica, porém com quadro clínico semelhante ao

de Chiari I. A malformação de Chiari 0 é alteração caracterizada por algum grau de inclinação posterior da ponte e medula com deslocamento caudal da medula oblonga à ponte baixa do óbex, porém sem a descida das tonsilas cerebelares.⁴ Outro grupo de pacientes foi classificado como malformação de Chiari 1.⁵ por apresentarem migração caudal do tronco encefálico e ectopia das tonsilas cerebelares, porém com ausência de mielomeningocele.¹⁹

Diagnóstico

A neurorradiologia desempenha papel fundamental na correta identificação dos aspectos anatômicos que caracterizam as malformações de Chiari. A ressonância magnética (RM) representa atualmente a melhor modalidade de imagem, sendo considerada padrão-ouro. Ela permite realizar análise não invasiva da anatomia e da dinâmica do fluxo do LCR na fossa posterior e no forame magno.¹ Em função disso, seu uso não se restringe apenas a investigação pré-operatória, mas também no acompanhamento de pacientes tratados cirurgicamente.

A investigação neurorradiológica deve primeiro excluir qualquer outra condição intracraniana responsável pelo aumento da pressão intracraniana e herniação tonsilar, como tumores, quistos da fossa posterior e hidrocefalia. Para auxiliar nas diferenciações etiológicas que poderiam vir acometer o paciente, estudos feitos em RM estabeleceram que as pontas das amígdalas, em condições normais, pode estender-se até 3 mm abaixo do forame magno, enquanto que em pacientes afetados por CM sua extensão pode exceder 5 mm.²⁰ Entretanto, mesmo posição limítrofe (3-5 mm abaixo do forame magno) deve ser considerada patológica quando acompanhada por outros elementos da malformação, como siringo-hidromielia e/ou torção cervicomedular.⁹ O aspecto das amígdalas e estreitamento ou apagamento completo das espaço subaracnoideo no forame magno foi considerado "semelhante a uma estaca".²¹

Outros aspectos encefálicos devem ser investigados para complementar o diagnóstico, como o apinhamento das estruturas neurais na fossa craniana posterior e sua impactação no forame magno e a configuração das pontas das tonsilas. Para estimar o apinhamento da fossa craniana posterior, é feito um cálculo da "razão de volume", definida como o volume cerebral (via RM) dividido pelo volume craniano da fossa posterior (via TC).²² O volume da fossa posterior tende a ser menor nas malformações quando comparado com indivíduos normais, embora nem sempre seja esse o caso. Além disso, como o apinhamento da fossa posterior resultará na redução ou obliteração dos espaços subaracnoideos ao nível do forame magno, estimativa desses espaços também fará parte da avaliação pré-operatória.⁹ Quanto ao aspecto das tonsilas cerebelares, estas podem apresentar configuração arredondada ou pontiaguda, sendo a diferença entre elas atribuída a diferentes causas da malformação. Estudos sugeriram que tonsilas grandes com aspecto inferior arredondado eram associadas a anormalidades da junção craniovertebral, enquanto que as com aspecto pontiagudo às malformações

secundárias, como a hidrocefalia intrauterina leve.²⁰

A investigação por RM não pode ser limitada ao compartimento intracraniano, mas também deve ser estendida à medula espinhal, sobretudo na busca por cavitações medulares, típicas da siringomielia. Dessa forma, devem ser utilizadas imagens sagitais e axiais ponderadas em T1, já que siringomielia pequenas podem escapar da detecção em cortes sagitais. Para interpretar as imagens, deve-se ter como conhecimento prévio que siringomielias aparecem como cavitações de baixa intensidade de sinal dentro da medula espinhal e são isoíntensas ao LCR.¹

Antes do advento da RM, a TC e a mielografia assistida por TC, eram as técnicas de escolha. No entanto, ambas as técnicas não eram completamente confiáveis para demonstrar tanto a malformação de Chiari quanto as suas anomalias associadas, principalmente as cavitações medulares. Em contraponto, mantém-se o valor da TC na demonstração de anormalidades ósseas ao nível do forame magno, da junção craniovertebral e da fossa craniana posterior, que são tipicamente observadas nas craniossinostoses associadas à malformação de Chiari I, por exemplo.⁹

Dados da literatura sugerem a importância dos potenciais evocados auditivos do tronco encefálico (BEAPs) no contexto das malformações de Chiari II. Nestes casos, foi observado que alterações destes potenciais foram capazes de antecipar manifestações clínicas de disfunção do tronco cerebral. Partindo do mesmo pressuposto, os potenciais evocados espinhais somatossensoriais (SSEPs) também se mostraram de grande valia, visto que são alterados mesmo na presença de disfunção leve da medula espinhal, podendo auxiliar nas suspeitas de siringomielia.⁹ Entretanto, segundo outros autores, os potenciais evocados não devem ser considerados confiáveis na avaliação da presença e progressão da hidrosiringomielia ou no monitoramento de paciente aparentemente assintomático.⁸

Cirurgia de Chiari

A avaliação pré e pós-cirúrgica leva em consideração a investigação das relações entre parâmetros morfométricos e cirúrgicos, como resultados sintomáticos do paciente, alterações morfométricas pós-operatórias e planejamento operatório. Para avaliar as alterações na base do crânio e nas propriedades do LCR durante e após a operação, é utilizado ultrassonografia Doppler intraoperatória e RM, bem como imagens pós-operatórias para comparar com as medidas pré-operatórias.²

Ao planejar a descompressão da fossa posterior, há vários fatores a serem considerados, incluindo a extensão da descompressão, o emprego de duroplastia e a necessidade de fusão occipitocervical. A prática padrão inclui craniectomia suboccipital e laminectomia em C1 para extensão e descompressão cefalocaudal, enquanto a decisão de empregar duroplastia após descompressão óssea está sujeita à preferência do cirurgião (figuras 5 e 6).² Geralmente a incisão na linha média é realizada desde a protuberância occipital até a região cervical superior, os músculos posteriores são abertos através do plano avascular da linha média, até a protuberância

occipital e até o processo espinhoso de C1. A abertura é sempre limitada à parte inferior do osso occipital e o arco posterior do atlas. Em seguida, a dura-máter é aberta em forma de T ou Y e retraída com pontos, o que permite visualizar as amígdalas e a cisterna magna. Para ampliar a abertura da dura-máter e do espaço ao redor das amígdalas, é necessário um remendo, que pode ser feito de material sintético ou parte do pericrânio do paciente. Por fim, o adesivo dural é selado de forma estanque e a linha de sutura é coberta com um selante dural para reduzir o risco de vazamento do LCR.

Dependendo da extensão da herniação da amígdala, as partes danificadas podem ser encolhidas com eletrocautério. Esse encolhimento garante o bloqueio da eliminação do LCR para fora do quarto ventrículo.² Além da descompressão, os pacientes que também apresentarem instabilidade occipitocervical necessitam de fusão da junção occipitocervical. No entanto, certas técnicas cirúrgicas, como enxertos ósseos posteriores, tiveram resultados inadequados, e novas técnicas que utilizam fixação interna rígida com parafusos e hastes são muitas vezes tecnicamente desafiadoras devido à forma alterada da anatomia óssea dos pacientes com a malformação de Chiari.²



FIGURA 5 — RM sagital evidenciando malformação de Chiari tipo I com herniação das amígdalas cerebelares pelo foramen magno (seta branca). TC de crânio no primeiro pós-operatório evidenciando descompressão das tonsilas (seta preta)

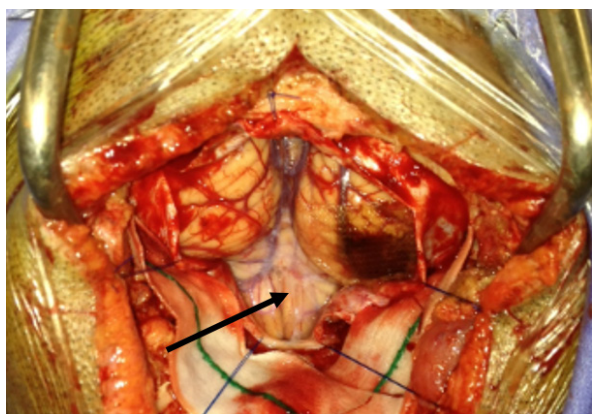


FIGURA 6 — Após a craniectomia de fossa posterior e retirada da parte do arco posterior de C1 as tonsilas cerebelares estão descomprimidas. A seta preta aponta o tronco cerebral.

Reflexo da respiração

Durante o estado eupneico, a PaCO₂ é mantida dentro do valor fisiológico, de 35 mmHg.²¹ No entanto, pequenas flutuações em torno deste valor de referência

não são percebidos conscientemente e têm nenhum impacto no estado de vigília. Por outro lado, grandes aumentos na PaCO₂ são capazes de produzir sensações nocivas em indivíduos acordados, como dispneia, necessidade de respirar e pânico.²³

Algumas das respostas a PCO₂ alto são adaptativas, na tentativa de garantir a homeostasia metabólica. Por exemplo, a excitação induzida por CO₂ protege contra a asfixia acidental, o que possibilita que os indivíduos promovam alterações posturais que aliviam a obstrução das vias aéreas.²³

O controle neural da homeostase do CO₂ é dependente de quimiorreflexores, comando central e aferência somática. O núcleo retrotrapezoide (RTN) é um aglomerado de neurônios quimiorreceptores respiratórios centrais, os quais desempenham função fundamental no quimiorreflexo central. Para exercer sua função de detectar alterações no pH cerebral, é necessário a presença dos receptores de prótons denominados TASK-2 e GPR4.²⁴ Somado a isso, astrócitos especializados são capazes de aumentar a sensibilidade desses neurônios, por meio da liberação local de ATP, a qual promove a acidificação extracelular e, por consequência, o pH intravascular e o fluxo sanguíneo local.²⁴ Com base nisso, pode-se correlacionar o pHCO₂ cerebral e respiração com alterações mediadas pela [H⁺] cerebrais detectadas pelos neurônios do RTN.

Os neurônios do RTN regulam a ventilação alveolar ajustando a frequência respiratória, atividade muscular inspiratória e expiratória e resistência das vias aéreas em conjunto com os corpos carotídeo. Estes efeitos ocorrem por meio de projeções excitatórias a múltiplos segmentos do padrão respiratório inferior do tronco cerebral, sendo a entrada diferente do corpo carotídeo glutamatérgica com alvo nas mesmas regiões ponto medulares do RTN.²⁵

Os neurônios RTN e os corpos carotídeos normalmente funcionam em conjunto para estimular ou reduzir a respiração em resposta à hipo ou hiperventilação. Durante a hipóxia, a estimulação ventilatória provocada pela hiperatividade do corpo carotídeo é contrabalanceada por uma redução da atividade neuronal do RTN causada pela alcalose concomitante. Assim, este fenômeno limita o aumento da respiração provocado pela hipóxia hipobárica. Por outro lado, quando o impulso respiratório dos corpos carotídeos é reduzido, a contribuição dos neurônios RTN para a respiração aumenta, minimizando o déficit respiratório.²⁴ Ativação de neurônios serotoninérgicos da rafe estimulam a ventilação ao mesmo tempo que os efeitos do CO₂ na respiração requerem atividade contínua dos neurônios da rafe.²²

CONCLUSÃO

No cérebro maduro, a rafe serotoninérgica contém neurônios derivados de vários domínios embrionários, com os núcleos pontino e medular da rafe fornecendo a maior parte da inervação serotoninérgica para parte inferior do tronco cerebral e da medula espinal. Assim, os neurônios serotoninérgicos do tronco cerebral inferior provavelmente contribuem para a modulação

dependente do estado de excitação de múltiplos sistemas, incluindo a respiração. Descompressão de fossa posterior para cirurgia de Chiari pode, devido a mecanismo desconhecido, afetar o centro respiratório do tronco cerebral.

Afiliação dos autores:

¹Centro Avançado de Neurologia e Neurocirurgia (CEANNE), Porto Alegre, RS, Brasil;

²Spall Therapeutics, Porto Alegre, RS, Brasil;

³Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil;

⁴National Science and Technology Institute for Children's Cancer Biology and Pediatric Oncology – INCT BioOncoPed, CNPq, Brasília, DF, Brasil;

⁵Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

Correspondência

Gustavo Rassier Isolan

Email: gisolan@yahoo.com.br

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

Como citar:

de Arruda KF, Georg AE, Cardoso JL, Nogueira GN, Gonçalves RF, Muller GG, de Andrade JMC, Martin P, Tanaka AA, Isolan GR. Reflexo da respiração na síndrome Chiari: uma revisão. *BioSCIENCE*. 2024;82(51):e009

Contribuição dos autores

Conceituação: Karin Fernanda de Arruda

Investigação: Alvaro Ernani Georg, Guilherme Nobre Nogueira

Supervisão: Jessica Lourenço Cardoso, Rafaela Fernandes Gonçalves

Redação (esboço original): Gustavo Rassier Isolan

Redação (revisão e edição): Todos os autores

Recebido em: 23/04/2024

Aceito em: 28/05/2024

REFERÊNCIAS

1. Mancarella C, Delfini R, Landi A. Chiari Malformations. In: *Acta Neurochirurgica Supplement*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 89-95.
2. Shuman WH, DiRisio A, Carrasquilla A, Lamb CD, Quinones A, Pionteck A, et al. Is there a morphometric cause of Chiari malformation type I? Analysis of existing literature. *Neurosurg Rev*. 2022;45(1):263-73. Doi: 10.1007/s10143-021-01556-y
3. McLone DG, Knepper PA. The cause of Chiari II malformation: A unified theory. *Pediatr Neurosurg*. 1989;15(1):1-12. Doi: 10.1159/000120442
4. Schijman E. History, anatomic forms, and pathogenesis of Chiari I malformations. *Childs Nerv Syst*. 2004;20(5):323-8. Doi: 10.1007/s00381-004-0955-4
5. Urbizu A, Toma C, Poca MA, Sahuquillo J, Cuenca-León E, Cormand B, et al. Chiari malformation type I: A case-control association study of 58 developmental genes. *PLoS One*. 2013;8(2):e57241. Doi: 10.1371/journal.pone.0057241
6. McCluggage SG, Oakes WJ. The Chiari I malformation: JNSPG 75th anniversary invited review article. *J Neurosurg Pediatr*. 2019;24(3):217-26. Doi: 10.3171/2019.5.PEDS1961
7. Huang CWC, Chang Y-M, Brook A, Bezuidenhout AF, Bhadelia RA. Clinical utility of 2-D anatomic measurements in predicting cough-associated headache in Chiari I malformation. *Neuroradiology*. 2020;62(5):593-9. Doi: 10.1007/s00234-019-02332-2
8. Elster AD, Chen MY. Chiari I malformations: clinical and radiologic reappraisal. *Radiology*. 1992;183(2):347-53. Doi: 10.1148/radiology.183.2.1561334
9. Caldarelli M, Di Rocco C. Diagnosis of Chiari I malformation and related syringomyelia: radiological and neurophysiological studies. *Childs Nerv Syst*. 2004;20(5):332-5. Doi: 10.1007/s00381-004-0939-4
10. Langridge B, Phillips E, Choi D. Chiari malformation type 1: A systematic review of natural history and conservative management. *World Neurosurg*. 2017;104:213-9. Doi: 10.1016/j.wneu.2017.05.037
11. Eppelheimer MS, Houston JR, Bapuraj JR, Labuda R, Loth DM, Braun AM, et al. A retrospective 2D morphometric analysis of adult female Chiari type I patients with commonly reported and related conditions. *Front Neuroanat*. 2018;12. Doi: 10.3389/fnana.2018.00002
12. Halvorson KG, Kellogg RT, Keachie KN, Grant GA, Muh CR, Waldau B. Morphometric analysis of predictors of cervical syrinx formation in the setting of Chiari I malformation. *Pediatr Neurosurg*. 2016;51(3):137-41. Doi: 10.1159/000445991
13. Sekula RF Jr, Jannetta PJ, Casey KF, Marchan EM, Sekula LK, McCrady CS. Dimensions of the posterior fossa in patients symptomatic for Chiari I malformation but without cerebellar tonsillar descent. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2005;2(1). Doi: 10.1186/1743-8454-2-11
14. Nwotchouang BST, Eppelheimer MS, Ibrahimy A, Houston JR, Biswas D, Labuda R, et al. Clivus length distinguishes between asymptomatic healthy controls and symptomatic adult women with Chiari malformation type I. *Neuroradiology*. 2020;62(11):1389-400. Doi: 10.1007/s00234-020-02443-z
15. Ferré Á, Poca MA, de la Calzada MD, Moncho D, Urbizu A, Romero O, et al. A conditional inference tree model for predicting sleep-related breathing disorders in patients with Chiari malformation type 1: Description and external validation. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(01):89-99. Doi: 10.5664/jcsm.7578
16. Thakar S, Kurudi Siddappa A, Aryan S, Mohan D, Sai Kiran NA, Hegde AS. Does the mesodermal derangement in Chiari Type I malformation extend to the cervical spine? Evidence from an analytical morphometric study on cervical paraspinous muscles. *J Neurosurg Spine*. 2017;27(4):421-7. Doi: 10.3171/2017.4.SPINE161017
17. Gholampour S, Taher M. Relationship of morphologic changes in the brain and spinal cord and disease symptoms with cerebrospinal fluid hydrodynamic changes in patients with Chiari malformation type I. *World Neurosurg*. 2018;116:e830-9. Doi: 10.1016/j.wneu.2018.05.087
18. Gholampour S, Gholampour H. Correlation of a new hydrodynamic index with other effective indexes in Chiari I malformation patients with different associations. *Sci Rep*. 2020;10(1):1-13. Doi: 10.1038/s41598-020-72961-0
19. Morioka T, Kurita-Tashima S, Fujii K, Nakagaki H, Kato M, Fukui M. Somatosensory and spinal evoked potentials in patients with cervical syringomyelia. *Neurosurgery*. 1992;30(2):218-22. Doi: 10.1227/00006123-199202000-00016
20. Barkovich AJ, Wippold FJ, Sherman JL, Citrin CM. Significance of cerebellar tonsillar position on MR. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1986;7(5). Doi: 10.3174/ajnr.A0361
21. Duffin J, Bechbache RR, Goode RC, Chung SA. The ventilatory response to carbon dioxide in hyperoxic exercise. *Respir Physiol*. 1980;40(1):93-105. Doi: 10.1016/0034-5687(80)90073-5
22. Kaur S, Pedersen NP, Yokota S, Hur EE, Fuller PM, Lazarus M, et al. Glutamatergic signaling from the parabrachial nucleus plays a critical role in hypercapnic arousal. *J Neurosci*. 2013;33(18):7627-40. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.0173-13.2013
23. Benarroch EE. Physiology and pathophysiology of the autonomic nervous system. *Continuum (Minneapolis)*. 2020;26(1):12-24. Doi: 10.1212/CON.0000000000000824
24. Guyenet PG. Regulation of breathing and autonomic outflows by chemoreceptors. *Comprehensive Physiology*. Wiley; 2014;4:1511-62. Doi: 10.1002/cphy.c140004
25. Bang SJ, Jensen P, Dymecki SM, Commons KG. Projections and interconnections of genetically defined serotonin neurons in mice. *Eur J Neurosci*. 2012;35(1):85-96. Doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07909.x