v7.n7.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

MODULAÇÃO FUNCIONAL DO EIXO NÚCLEO DO TRATO SOLITÁRIO–COMPLEXO PRÉ-BÖTZINGER EM ESTADOS DE ANSIEDADE: IMPLICAÇÕES PARA O ACOPLAMENTO CARDIORRESPIRATÓRIO E A VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

FUNCTIONAL MODULATION OF THE NUCLEUS OF THE SOLITARY TRACT–PRE-BÖTZINGER COMPLEX AXIS IN ANXIETY STATES: IMPLICATIONS FOR CARDIORESPIRATORY COUPLING AND HEART RATE VARIABILITY

MODULACIÓN FUNCIONAL DEL EJE NEURAL NÚCLEO DEL TRACTO SOLITARIO–COMPLEJO PRE-BÖTZINGER EN ESTADOS DE ANSIEDAD: IMPLICACIONES PARA EL ACOPLAMIENTO CARDIORRESPIRATORIO Y LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA

Fernanda Fernandes Pinto[1], Vinicius Scaranello Rossi[1], Gabriela Scalco Ferreira[2], Gérsika Bitencourt Santos Barros[3], Bruno Barbosa Rosa[4]

e778392
https://doi.org/10.47820/recima21.v7i7.8392

PUBLICADO: 07/2026

RESUMO

A integração entre sistemas autonômicos, respiratórios e emocionais constitui um campo emergente da neurociência, especialmente no contexto da regulação cardiorrespiratória mediada por estruturas do tronco encefálico. Este estudo teve como objetivo analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, os mecanismos neuroanatômicos e funcionais que conectam o NTS e o complexo pré-BötC à VFC, com ênfase na modulação por estados de ansiedade. A busca foi realizada em bases de dados internacionais, incluindo estudos experimentais e clínicos que investigaram a interação entre controle autonômico, ritmogênese respiratória e circuitos límbicos. Os resultados foram organizados em quatro eixos temáticos: modulação límbica do NTS, mecanismos de ritmogênese do pré-BötC, integração funcional entre essas estruturas e repercussões sobre a VFC. As evidências indicam que o NTS atua como centro integrador de aferências viscerais e projeções emocionais descendentes, enquanto o pré-BötC, além de gerar o ritmo respiratório, apresenta elevada sensibilidade a neuromoduladores associados ao estado afetivo. A interação entre essas estruturas sustenta o acoplamento cardiorrespiratório, cuja desregulação em estados de ansiedade está associada à redução do tônus vagal e da VFC. Os achados reforçam o modelo de integração neurovisceral, destacando a influência de circuitos corticolímbicos sobre redes bulbares e a consequente modulação da dinâmica autonômica. Conclui-se que o eixo funcional NTS–pré-BötC desempenha papel relevante na interface entre emoção, respiração e regulação cardiovascular, configurando um potencial alvo para intervenções terapêuticas baseadas na modulação respiratória.

PALAVRAS-CHAVE: Ansiedade. Respiração. Sistema Nervoso Autônomo. Tronco Encefálico. Variabilidade da Frequência Cardíaca.

[1] Acadêmicos do curso de Medicina, Universidade Professor Edson Antônio Velano – UNIFENAS, Alfenas/MG, Brasil.
[2] Preceptora do curso de Medicina da Universidade Professor Edson Antônio Velano – UNIFENAS, Alfenas/MG, Brasil. Graduada em Medicina pela Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS.
[3] Professora na Universidade Professor Edson Antônio Velano – UNIFENAS. Graduada em Farmácia pela Universidade Professor Edson Antônio Velano. Mestra e Doutorada em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG).
[4] Graduação em Educação Física pela Universidade Professor Edson Antônio Velano. Mestre e Doutor em Promoção de Saúde, Universidade de Franca – UNIFRAN, Franca/SP, Brasil.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

ABSTRACT
The integration of autonomic, respiratory, and emotional systems represents an emerging field in neuroscience, particularly in the context of cardiorespiratory regulation mediated by brainstem structures. This study aimed to analyze, by means of an integrative review of the literature, the neuroanatomical and functional mechanisms linking the Nucleus Tractus Solitarius (NTS) and the pre-Bötzinger Complex (pre-BötC) to heart rate variability (HRV), with emphasis on modulation by anxiety states. The literature search was conducted in international databases and included experimental and clinical studies investigating the interaction among autonomic control, respiratory rhythm generation, and limbic circuits. The findings were organized into four thematic domains: limbic modulation of the NTS, rhythmogenic mechanisms of the pre-BötC, functional integration between these structures, and their implications for HRV. Evidence indicates that the NTS functions as an integrative hub for visceral afferents and descending emotional projections, whereas the pre-BötC, beyond its role as the primary respiratory rhythm generator, exhibits marked sensitivity to neuromodulators associated with affective states. The interaction between these structures supports cardiorespiratory coupling, whose dysregulation during anxiety is associated with reduced vagal tone and lower HRV. The findings reinforce the neurovisceral integration model by highlighting the influence of corticolimbic circuits on bulbar networks and the resulting modulation of autonomic dynamics. It is concluded that the functional NTS–pre-BötC axis plays a relevant role in the interface between emotion, respiration, and cardiovascular regulation, representing a potential target for therapeutic interventions based on respiratory modulation.

KEYWORDS: *Anxiety. Respiration. Autonomic Nervous System. Brainstem. Heart Rate Variability.*

RESUMEN
La integración de los sistemas autonómico, respiratorio y emocional constituye un campo emergente de la neurociencia, especialmente en el contexto de la regulación cardiorrespiratoria mediada por estructuras del tronco encefálico. Este estudio tuvo como objetivo analizar, mediante una revisión integrativa de la literatura, los mecanismos neuroanatómicos y funcionales que vinculan el Núcleo del Tracto Solitario (NTS) y el Complejo pre-Bötzinger (pre-BötC) con la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), con énfasis en la modulación por estados de ansiedad. La búsqueda incluyó estudios experimentales y clínicos que investigaron la interacción entre el control autonómico, la ritmogénesis respiratoria y los circuitos límbicos. Los resultados se organizaron en cuatro ejes temáticos: modulación límbica del NTS, mecanismos de ritmogénesis del pre-BötC, integración funcional entre ambas estructuras e implicaciones para la VFC. La evidencia indica que el NTS actúa como centro integrador de aferencias viscerales y proyecciones emocionales descendentes, mientras que el pre-BötC, además de generar el ritmo respiratorio, presenta elevada sensibilidad a neuromoduladores asociados a estados afectivos. La interacción entre estas estructuras sustenta el acoplamiento cardiorrespiratorio, cuya desregulación en estados de ansiedad se asocia con una disminución del tono vagal y de la VFC. Los hallazgos respaldan el modelo de integración neurovisceral al destacar la influencia de circuitos corticolímbicos sobre redes bulbares y la consecuente modulación autonómica. Se concluye que el eje funcional NTS–pre-BötC desempeña un papel relevante en la interfaz entre emoción, respiración y regulación cardiovascular, constituyendo un potencial objetivo para intervenciones terapéuticas basadas en la modulación respiratoria.

PALABRAS CLAVE*: Ansiedad. Respiración. Sistema Nervioso Autónomo. Tronco Encefálico. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.*

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

INTRODUÇÃO

A integração entre sistemas respiratório e cardiovascular constitui um dos principais mecanismos homeostáticos do organismo, sendo modulada por circuitos neuronais localizados no tronco encefálico. Entre esses circuitos, destacam-se o Núcleo do Trato Solitário (NTS) e o Complexo pré-Bötzinger (pré-BötC), estruturas fundamentais para a regulação autonômica e para a geração do ritmo respiratório, respectivamente. Sugere-se que o NTS atua como principal centro integrador das aferências viscerais provenientes de barorreceptores e quimiorreceptores periféricos, modulando reflexos cardiovasculares e respiratórios (MACHADO; HAERTEL, 2013; DAMPNEY, 2016; BENARROCH, 2018). Por sua vez, o complexo pré-BötC é amplamente reconhecido como um gerador central do ritmo respiratório em modelos experimentais, embora a extensão dessa função em humanos ainda seja alvo de debate na literatura contemporânea (DEL NEGRO; FUNK; FELDMAN, 2018; MENUET et al., 2020).

A comunicação funcional entre o NTS e o complexo pré-BötC estabelece a base neuroanatômica do acoplamento cardiorrespiratório. Projeções excitatórias do NTS influenciam a atividade dos neurônios ritmogênicos do pré-BötC, permitindo que informações químicas e hemodinâmicas sejam integradas ao padrão ventilatório (YANG; FELDMAN, 2018; DEL NEGRO; FUNK; FELDMAN, 2018). Sugere-se que essa interação contribui para fenômenos fisiológicos como a arritmia sinusal respiratória e para a modulação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), considerada um importante marcador de regulação autonômica e equilíbrio simpatovagal (SHAFFER; GINSBERG, 2017; LABORDE; MOSLEY; THAYER, 2017; DAMPNEY, 2016).

Nos últimos anos, evidências crescentes têm demonstrado que estados emocionais, particularmente a ansiedade, exercem influência significativa sobre a dinâmica cardiorrespiratória. Alterações na VFC, aumento da frequência respiratória e instabilidade ventilatória são frequentemente observados em indivíduos com transtornos de ansiedade ou submetidos a estímulos ansiogênicos experimentais (COŞKUN, 2017; KEMP; QUINTANA, 2013; LABORDE; MOSLEY; THAYER, 2017). Tais alterações sugerem a participação de circuitos límbicos, como amígdala e hipotálamo, na modulação de centros bulbares responsáveis pelo controle autonômico e respiratório (BENARROCH, 2018; DEL NEGRO; FUNK; FELDMAN, 2018; DAMPNEY, 2016).

Estudos experimentais indicam que projeções oriundas da amígdala central alcançam regiões do tronco encefálico envolvidas na ritmogênese respiratória, incluindo o complexo pré-BötC, enquanto o NTS participa ativamente da integração das respostas cardiovasculares ao estresse emocional (YANG; FELDMAN, 2018; MENUET et al., 2020; BENARROCH, 2018). Dessa forma, a ansiedade pode alterar a dinâmica funcional do eixo NTS–pré-BötC, promovendo

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

mudanças no padrão respiratório e na regulação vagal cardíaca (SHAFFER; GINSBERG, 2017; LABORDE.

No entanto, ainda permanece limitada a sistematização do conhecimento acerca de como a modulação funcional desse eixo contribui, de maneira integrada, para alterações no acoplamento cardiorrespiratório durante estados de ansiedade.

Considerando a relevância clínica da VFC como marcador prognóstico em transtornos ansiosos e doenças cardiovasculares, bem como o papel central da respiração na regulação emocional, torna-se necessário compreender os mecanismos neuroanatômicos subjacentes a essa interação (KEMP; QUINTANA, 2013; SHAFFER; GINSBERG, 2017). Assim, o presente estudo tem como objetivo analisar criticamente as evidências disponíveis sobre a modulação funcional do eixo NTS–pré-BötC em estados de ansiedade e suas implicações para o acoplamento cardiorrespiratório e a VFC.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura conduzida com o objetivo de sintetizar evidências experimentais, translacionais e clínicas relacionadas à interação funcional entre o NTS e o complexo pré-BötC em estados de ansiedade, com ênfase nas repercussões sobre o acoplamento cardiorrespiratório e a VFC.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO e Google Scholar, contemplando estudos publicados entre janeiro de 2015 e dezembro de 2025. Foram empregados descritores controlados e termos livres combinados por operadores booleanos, incluindo: (“nucleus tractus solitarius” OR “NTS”), (“pre-Bötzinger complex” OR “preBotzinger”), (“anxiety” OR “stress” OR “emotional state”) e (“heart rate variability” OR “cardiorespiratory coupling” OR “autonomic regulation”). As estratégias de busca foram adaptadas conforme as especificidades de cada base de dados.

Foram incluídos estudos originais experimentais ou observacionais, revisões sistemáticas e investigações translacionais envolvendo humanos ou modelos animais que abordassem aspectos funcionais relacionados ao NTS, ao complexo pré-BötC, à ansiedade ou estresse emocional e aos mecanismos de regulação autonômica cardiorrespiratória. Foram excluídos relatos de caso, estudos exclusivamente farmacológicos sem análise funcional dos circuitos neurais envolvidos e trabalhos sem relação direta com modulação cardiorrespiratória.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas, envolvendo inicialmente a análise de títulos e resumos, seguida da leitura integral dos artigos potencialmente elegíveis. O processo foi conduzido independentemente por dois revisores, sendo eventuais divergências resolvidas por consenso.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Os estudos incluídos foram analisados por meio de síntese narrativa temática, considerando os seguintes eixos centrais: modulação autonômica mediada pelo NTS em estados emocionais, mecanismos funcionais do complexo pré-BötC, interações NTS–pré-BötC e implicações dessas conexões para a VFC e o acoplamento cardiorrespiratório em condições de ansiedade. A interpretação crítica dos achados priorizou a identificação de mecanismos convergentes, inconsistências metodológicas, lacunas de conhecimento e potenciais implicações translacionais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A estratégia de busca e seleção dos estudos seguiu um fluxo sistemático e reprodutível, organizado em etapas sequenciais. A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO e Google Scholar, utilizando descritores combinados por operadores booleanos previamente definidos. Foram identificados inicialmente 432 estudos, distribuídos entre as bases de dados da seguinte forma: PubMed/MEDLINE (106 artigos), Scopus (108 artigos), Web of Science (166 artigos), SciELO (24 artigos) e Google Scholar (28 registros relevantes após filtragem inicial de títulos).

Na etapa de organização dos registros, os resultados foram importados para um gerenciador de referências (EndNote), no qual foram identificadas e removidas duplicatas, resultando na exclusão de 96 registros repetidos, assegurando a integridade do banco de dados inicial. Restaram, ao final desta etapa, 336 estudos.

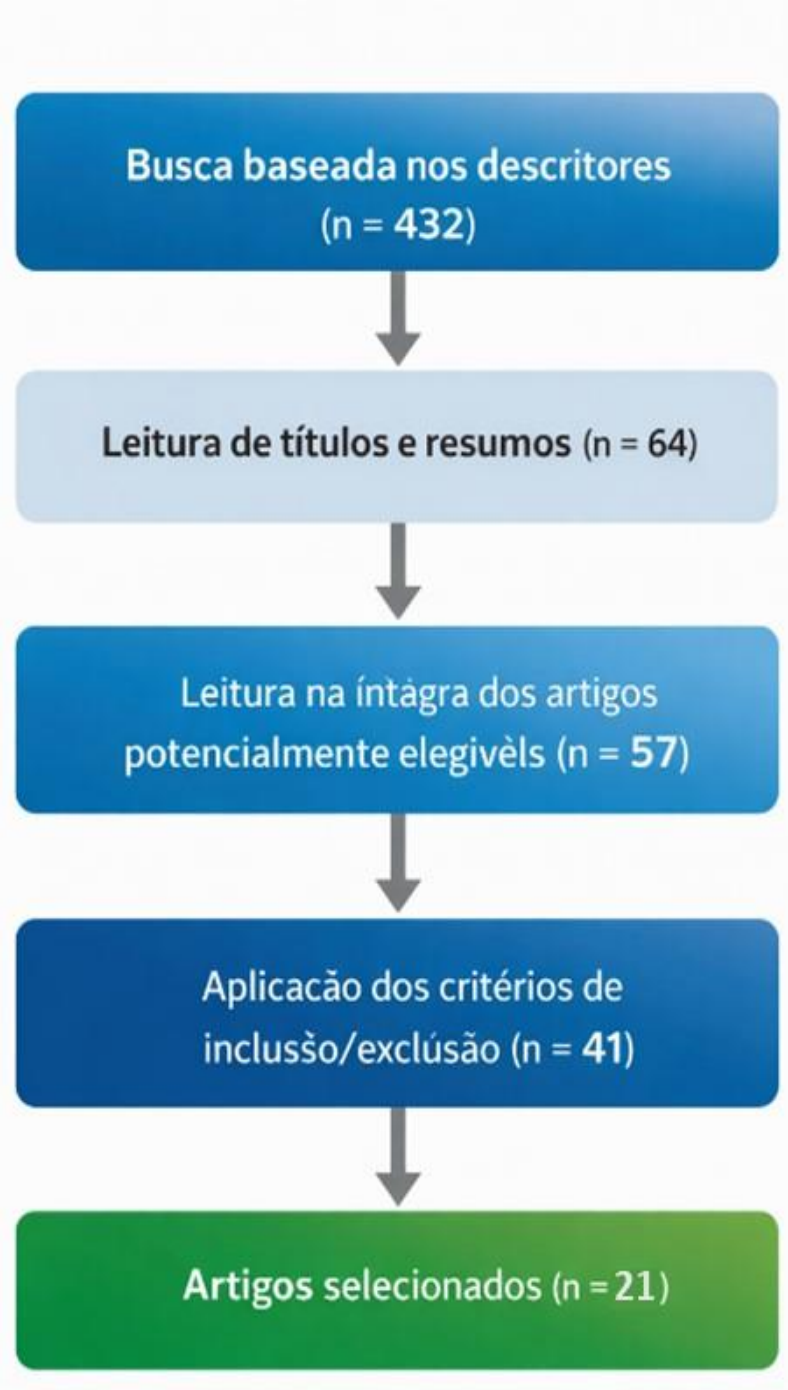
Em seguida, procedeu-se à triagem por leitura de títulos e resumos, resultando na exclusão de 272 e na seleção de 64 artigos potencialmente elegíveis. Posteriormente, os textos completos desses estudos foram analisados, totalizando 57 artigos avaliados em profundidade para elegibilidade final.

A aplicação dos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos resultou na seleção final de 21 artigos para síntese qualitativa. Os critérios foram aplicados de forma independente por dois revisores, com resolução de divergências por consenso.

Esse fluxo de seleção seguiu diretrizes metodológicas para revisões integrativas, garantindo rastreabilidade, reprodutibilidade e rigor científico na construção da amostra final.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Figura 1. Critérios de busca e seleção dos artigos científicos do presente estudo



Fonte: Autores.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Quadro 1. Caracterização dos estudos incluídos na revisão integrativa

Ano	Autor(es)	Tipo de estudo	Modelo	Foco analítico	Principais achados
1991	SMITH *et al.*	Experimental	Animais (mamíferos)	Geração do ritmo respiratório	Identificação do complexo pré-Bötzinger como região candidata à geração do ritmo respiratório
1996	TASK FORCE ESC	Diretriz técnica	Humanos (consenso)	Padronização da VFC	Estabelece padrões de medida, análise e interpretação da VFC
1997	BERNTSON *et al.*	Revisão teórica	—	VFC e interpretações	Discute origens fisiológicas e limitações interpretativas da VFC e da razão LF/HF
2009	VANDERLEI *et al.*	Revisão aplicada	Humanos	Aplicações clínicas da VFC	Apresenta fundamentos e aplicações clínicas da VFC
2010	GRAY *et al.*	Experimental	Animais	Desenvolvimento do pré-BötC	Demonstra origem e organização de neurônios respiratórios do pré-BötC
2010	PRABHAKAR; KUMAR	Revisão experimental	Animais e humanos	Hipóxia e sistema simpático	Hipóxia intermitente ativa mecanismos simpáticos e eleva pressão arterial
2013	KEMP; QUINTANA	Revisão	Humanos	Saúde mental e VFC	Redução da VFC associada a pior saúde mental e menor adaptação fisiológica
2016	DAMPNEY	Revisão neurofisiológica	Humanos e animais	Controle cardiovascular central	Integração do controle autonômico cardiovascular por centros bulbares
2017	COŞKUN	Revisão clínica	Humanos	Ansiedade e disfunção autonômica	Ansiedade associada à redução da VFC e disfunção autonômica
2017	SHAFFER; GINSBERG	Revisão normativa	—	Métricas da VFC	Define normas e métricas de interpretação da VFC

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

2017	LABORDE; MOSLEY; THAYER	Diretriz metodológica	—	Padronização da VFC	Recomendações para análise, planejamento e reporte da VFC
2018	BENARROCH	Revisão	Humanos	Integração tronco encefálico	Integra controle respiratório, cardiovascular e estados de alerta
2018	DEL NEGRO *et al.*	Revisão crítica	Animais e humanos	Controle respiratório	Respiração como função neural central integrada e distribuída
2018	YANG; FELDMAN	Experimental	Animais	Circuitos do pré-BötC	Mapeia projeções excitatórias e inibitórias do pré-BötC
2020	MENUET *et al.*	Experimental	Animais	Acoplamento cardiorespiratório	Neurônios do pré-BötC modulam pressão arterial e frequência cardíaca
2023	VITA; VIANELLO; VITA	Revisão (capítulo)	Humanos	Controle autonômico da respiração	Integração do controle autonômico respiratório em saúde e doença
2023	MIZUKAMI	Revisão clínica	Humanos	Disfunção autonômica	Alterações cardiorrespiratórias em demência com corpos de Lewy
2024	KHALILPOUR *et al.*	Experimental	Animais	Resposta hipóxica	Pré-BötC participa da resposta ventilatória à hipóxia
2024	GU *et al.*	Experimental	Animais	Circuito amígdala–pré-BötC	Projeção inibitória direta da amígdala para o pré-BötC
2024	LIMA *et al.*	Revisão sistemática	Humanos	Estresse e VFC	Estresse reduz VFC em ambientes extremos
2024	PANDO	Revisão integrativa	Humanos	Ansiedade e VFC	Associação entre disfunção autonômica, ansiedade e hipertensão
2025	MIR *et al.*	Revisão teórica	Humanos e animais	Integração cérebro–coração–pulmão	Interação cardiorrespiratória relevante em SUDEP

Fonte: Autores.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Os estudos incluídos nesta revisão integrativa apresentam heterogeneidade metodológica, abrangendo investigações experimentais em modelos animais, estudos de caráter teórico e revisões de literatura em diferentes níveis de evidência. Tal diversidade metodológica reflete a complexidade intrínseca do fenômeno investigado, o qual envolve a interação entre circuitos neuroanatômicos bulbares, mecanismos de controle autonômico e marcadores periféricos da regulação cardiorrespiratória.

A incorporação de estudos experimentais mostrou-se essencial para a elucidação de mecanismos neurofisiológicos associados ao complexo pré-BötC e suas conexões com estruturas como o NTS e regiões do sistema límbico. Esses delineamentos permitem a análise de circuitos neuronais, padrões de conectividade e propriedades fisiológicas que não são diretamente acessíveis em investigações humanas, em função de limitações éticas e metodológicas. Dessa forma, tais evidências fornecem suporte mecanístico indispensável à construção do modelo integrativo proposto.

Em contrapartida, os estudos de revisão, revisões sistemáticas e diretrizes metodológicas incluídos contribuíram para a consolidação conceitual dos marcadores autonômicos periféricos, com ênfase na variabilidade da frequência cardíaca, além de fornecerem síntese crítica das evidências clínicas e translacionais disponíveis. Esses estudos permitem contextualizar os achados experimentais no âmbito da literatura consolidada, favorecendo a articulação entre níveis distintos de evidência.

Assim, a integração entre delineamentos experimentais e revisões teóricas fundamenta-se na necessidade de construção de um arcabouço interpretativo multiescalar, capaz de articular mecanismos neurofisiológicos, evidências translacionais e manifestações clínicas, respeitando as limitações epistemológicas inerentes a cada tipo de delineamento e fortalecendo a coerência analítica da presente revisão.

A análise dos estudos incluídos nesta revisão integrativa permitiu a organização dos achados em quatro eixos temáticos centrais: (1) modulação do NTS por circuitos límbicos em estados de ansiedade; (2) mecanismos de ritmogênese e plasticidade funcional do complexo pré-BötC; (3) integração funcional entre NTS e pré-BötC no acoplamento cardiorrespiratório; e (4) implicações dessa interação para a VFC e a regulação autonômica em contextos emocionais.

O NTS emerge como uma estrutura-chave na interface entre sistemas viscerais e estados emocionais, atuando como principal centro integrador de aferências barorreceptoras, quimiorreceptoras e vagais. Evidências neuroanatômicas e funcionais indicam que o NTS recebe projeções diretas da amígdala central, do hipotálamo e da substância cinzenta periaquedutal, estabelecendo uma via crítica para a modulação autonômica durante estados de ansiedade (BENARROCH, 2018; DAMPNEY, 2016). Essa organização permite que estímulos emocionais

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

influenciem diretamente reflexos cardiovasculares e respiratórios, modulando o tônus vagal e a responsividade simpática.

Em estados de ansiedade, observa-se aumento da atividade da amígdala e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), com consequente modulação descendente sobre núcleos bulbares, incluindo o NTS. Esse processo está associado à redução da sensibilidade barorreflexa e à alteração do balanço autonômico em direção à predominância simpática (SMITH *et al.,* 1991; PRABHAKAR; KUMAR, 2010; KEMP; QUINTANA, 2013; LABORDE; MOSLEY; THAYER, 2017). A integração dessas vias sustenta o modelo de "integração neurovisceral", no qual estruturas corticolímbicas regulam a atividade autonômica por meio de conexões com centros do tronco encefálico.

Paralelamente, o complexo pré-BötC é reconhecido como o principal gerador do ritmo inspiratório em mamíferos, sendo composto por redes de neurônios excitatórios glutamatérgicos, incluindo populações derivadas de Dbx1, que apresentam propriedades marcapasso dependentes de correntes iônicas específicas (DEL NEGRO; FUNK; FELDMAN, 2018). Além de sua função ritmogênica, o pré-BötC apresenta elevada sensibilidade a neuromoduladores associados ao estado emocional, como serotonina, substância P e opioides, sugerindo que sua atividade pode ser diretamente influenciada por alterações no estado afetivo.

Estudos experimentais demonstram que projeções descendentes oriundas de regiões límbicas podem modular a excitabilidade do pré-BötC, alterando o padrão respiratório em resposta a estímulos emocionais (YANG; FELDMAN, 2018; MENUET *et al.,* 2020). Em contextos de ansiedade, essas modulações podem resultar em aumento da frequência respiratória, irregularidade ventilatória e redução da estabilidade do ritmo inspiratório, fenômenos frequentemente observados em indivíduos com transtornos ansiosos.

A interação funcional entre NTS e pré-BötC constitui a base neural do acoplamento cardiorrespiratório. O NTS, ao integrar aferências viscerais, projeta-se para redes respiratórias ventrolaterais, incluindo o pré-BötC, permitindo que informações hemodinâmicas e químicas sejam incorporadas ao controle do ritmo respiratório (DEL NEGRO; FUNK; FELDMAN, 2018). Essa via bidirecional possibilita a coordenação entre respiração e frequência cardíaca, sendo essencial para a geração da arritmia sinusal respiratória e para a manutenção da coerência cardiorrespiratória.

Sob a perspectiva funcional, a modulação do eixo NTS-pré-BötC durante estados de ansiedade pode ser compreendida como um processo de reconfiguração dinâmica das redes bulbares. A ativação límbica aumenta a excitabilidade de circuitos respiratórios e reduz o controle vagal cardíaco, promovendo uma dissociação parcial entre os ritmos respiratório e cardíaco.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Esse fenômeno pode explicar a redução da VFC frequentemente observada em indivíduos ansiosos (SHAFFER; GINSBERG, 2017; LABORDE; MOSLEY; THAYER, 2017).

A VFC constitui um dos principais marcadores não invasivos da regulação autonômica cardiovascular, refletindo a interação dinâmica entre mecanismos neurais, humorais, respiratórios e hemodinâmicos envolvidos no controle da frequência cardíaca (TASK FORCE, 1996). Sob uma perspectiva integrativa, a VFC representa a expressão periférica da capacidade adaptativa do sistema nervoso autônomo, emergindo da interação entre reflexos cardiovasculares, circuitos respiratórios e centros neurais distribuídos ao longo do eixo cérebro–tronco encefálico–coração (BERNTSON *et al.,* 1997).

Nesse contexto, o NTS desempenha papel central na gênese da VFC por atuar como principal centro integrador das aferências provenientes dos barorreceptores arteriais, quimiorreceptores e fibras vagais viscerais. As informações processadas pelo NTS são retransmitidas para o núcleo ambíguo, núcleo motor dorsal do vago e demais estruturas autonômicas bulbares, influenciando continuamente a modulação do intervalo RR. Dessa forma, alterações funcionais no NTS podem repercutir diretamente sobre a variabilidade dos batimentos cardíacos, comprometendo a flexibilidade autonômica frente às demandas fisiológicas e emocionais.

Na análise no domínio do tempo, índices como SDNN, RMSSD e pNN50 refletem diferentes aspectos da modulação autonômica. O SDNN representa a variabilidade global do sistema, sendo influenciado por mecanismos simpáticos e parassimpáticos, enquanto RMSSD e pNN50 são considerados marcadores mais específicos da atividade vagal cardíaca (TASK FORCE, 1996; FOSTER; MAUD, 2009; VANDERLEI *et al*., 2009). Considerando que o NTS constitui a principal estação integradora das aferências vagais, alterações em sua atividade podem reduzir a eficiência dos reflexos cardiovasculares e contribuir para diminuições desses índices frequentemente observadas em indivíduos com ansiedade.

A análise espectral da VFC fornece informações complementares sobre a dinâmica autonômica. A componente de alta frequência (HF) está intimamente relacionada à arritmia sinusal respiratória e à modulação vagal cardíaca, enquanto a banda de baixa frequência (LF) reflete a participação conjunta de mecanismos simpáticos, parassimpáticos e barorreflexos. Embora a interpretação da razão LF/HF permaneça controversa na literatura recente, especialmente quanto à sua validade como indicador exclusivo de balanço autonômico, dada sua influência por fatores respiratórios, metodológicos e contextuais, alterações nesses componentes podem indicar modificações na integração entre os sistemas cardiovascular e respiratório (BERNTSON *et al.,* 1997). Nesse cenário, o complexo pré-BötC assume papel

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

relevante, uma vez que sua atividade ritmogênica influencia diretamente a geração da arritmia sinusal respiratória, principal determinante fisiológica da componente HF.

O pré-BötC é reconhecido como o principal gerador do ritmo inspiratório em mamíferos e estabelece conexões com diferentes núcleos bulbares envolvidos na regulação autonômica.

Estudos anatômicos demonstram que neurônios excitatórios e inibitórios desse complexo se projetam para regiões relacionadas ao controle cardiovascular, permitindo que oscilações respiratórias sejam continuamente transmitidas aos circuitos vagais cardíacos (GRAY *et al.,* 2010; YANG; FELDMAN, 2018; GU *et al.,* 2024; KHALILPOUR *et al*., 2024). Consequentemente, a sincronização entre a atividade do pré-BötC e as redes autonômicas integradas pelo NTS constitui um dos principais substratos neurais do acoplamento cardiorrespiratório.

Além dos índices temporais e espectrais, os índices geométricos da VFC, como o índice triangular (RRtri), o TINN (Triangular Interpolation of NN Interval Histogram) e a análise do gráfico de Poincaré (SD1 e SD2), fornecem informações relevantes sobre a organização global da modulação autonômica. O SD1 está associado predominantemente à variabilidade de curto prazo e à atividade vagal, enquanto o SD2 reflete oscilações de longo prazo relacionadas à regulação autonômica global (VANDERLEI *et al*., 2009). Reduções desses parâmetros têm sido observadas em condições caracterizadas por aumento do estresse emocional e menor flexibilidade fisiológica, sugerindo comprometimento da integração entre os sistemas cardiovascular e respiratório.

Sob essa perspectiva, a redução da VFC observada em estados de ansiedade não deve ser interpretada apenas como consequência de hiperatividade simpática ou retirada vagal. A ativação persistente de circuitos corticolímbicos pode modificar a atividade do NTS e influenciar indiretamente a excitabilidade do pré-BötC, promovendo alterações na sensibilidade barorreflexa, na arritmia sinusal respiratória e na coerência cardiorrespiratória. Como resultado, observa-se diminuição dos índices vagais no domínio do tempo (RMSSD, pNN50), redução da potência HF, alterações em parâmetros geométricos como SD1 e RRtri, além de menor complexidade da dinâmica autonômica.

Estudos recentes corroboram essa interpretação ao demonstrarem associação consistente entre ansiedade, estresse e redução da VFC. Lima et al. (2024) identificaram que situações de elevado estresse estão associadas à diminuição de índices vagais e à redução da capacidade adaptativa autonômica. De forma semelhante, Pando (2024) descreveu associações entre distúrbios emocionais, hipertensão arterial e redução da VFC, sugerindo participação de mecanismos autonômicos compartilhados. Adicionalmente, Bezerra et al. (2025) demonstraram que intervenções voltadas à redução da ansiedade e do estresse foram acompanhadas por

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

melhora de parâmetros da VFC, reforçando a estreita relação entre regulação emocional e controle autonômico cardiovascular.

Dessa forma, a VFC pode ser compreendida como um marcador funcional da integridade do eixo NTS–pré-BötC. Alterações em seus índices temporais, espectrais e geométricos refletem não apenas modificações do balanço autonômico, mas também perturbações na integração entre os sistemas respiratório, cardiovascular e emocional. Essa interpretação fortalece o modelo de integração neurovisceral e sustenta a hipótese de que a desorganização funcional do eixo NTS–pré-BötC constitui um dos mecanismos centrais envolvidos na redução da VFC observada em estados de ansiedade.

Do ponto de vista mecanístico, a desorganização do acoplamento cardiorrespiratório em estados ansiosos pode resultar da interferência simultânea em múltiplos níveis da rede: (1) alteração da entrada aferente no NTS; (2) modulação da ritmogênese no pré-BötC; e (3) impacto sobre núcleos vagais e simpáticos adjacentes. Essa visão integrada reforça a ideia de que a VFC não deve ser interpretada isoladamente, mas como expressão sistêmica de uma rede neural distribuída (BERNTSON *et al*., 1997).

Embora grande parte das evidências derive de estudos indiretos ou modelos experimentais, há crescente suporte para a existência de uma via funcional que conecta estados emocionais à modulação cardiorrespiratória por meio de circuitos bulbares. No entanto, permanece limitada a demonstração direta dessa interação em humanos, especialmente no que se refere à atividade do pré-BötC, cuja investigação é dificultada por limitações técnicas em neuroimagem do tronco encefálico (BENARROCH, 2018).

Importante destacar que, embora condições como a apneia obstrutiva do sono também envolvam alterações no acoplamento cardiorrespiratório, os mecanismos subjacentes diferem parcialmente daqueles observados na ansiedade. Enquanto na hipóxia intermitente há predominância de estímulos periféricos e remodelamento quimiorreflexo, nos estados ansiosos a modulação é predominantemente central, mediada por circuitos límbicos. Essa distinção é fundamental para evitar extrapolações indevidas e reforça a necessidade de abordagens específicas para cada contexto fisiopatológico.

Do ponto de vista translacional, os achados desta revisão sugerem que intervenções que modulam a respiração como técnicas de respiração lenta, *biofeedback* e treinamento de coerência cardíaca podem atuar diretamente sobre o eixo NTS–pré-BötC, promovendo restauração do tônus vagal e melhora da VFC (SHAFFER; GINSBERG, 2017; VITA; VIANELLO; VITA, 2023; MIZUKAMI, 2023; MIR *et al.,* 2025). Esses efeitos reforçam a relevância clínica da respiração como ferramenta terapêutica na regulação emocional.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Adicionalmente, o avanço de técnicas de neuroimagem funcional de alta resolução e análises de conectividade poderá permitir a investigação mais precisa da interação entre estruturas límbicas e núcleos bulbares em humanos. A integração entre dados de VFC, parâmetros respiratórios e atividade cerebral representa uma abordagem promissora para elucidar os mecanismos centrais do acoplamento cardiorrespiratório em estados emocionais.

Apesar das contribuições apresentadas, esta revisão possui limitações que devem ser consideradas. A heterogeneidade dos estudos incluídos, a predominância de evidências indiretas e a escassez de investigações focadas especificamente na interação entre NTS e pré-BötC em ansiedade limitam a generalização dos achados. Além disso, a ausência de métodos padronizados para avaliação simultânea de atividade respiratória, autonômica e neural dificulta comparações entre estudos.

Em síntese, os resultados analisados sustentam que a modulação funcional do eixo NTS–complexo pré-BötC desempenha papel relevante na integração entre estados emocionais, respiração e regulação cardiovascular. A ansiedade, ao atuar por meio de circuitos límbicos descendentes, promove reconfiguração dessas redes, resultando em alterações no padrão respiratório e redução da VFC. A consolidação desse modelo integrativo amplia a compreensão da fisiologia autonômica e abre novas perspectivas para intervenções terapêuticas baseadas na modulação da respiração.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa sugere que a modulação do eixo Núcleo do Trato Solitário–complexo pré-BötC pode desempenhar um papel relevante na interface entre estados emocionais e regulação cardiorrespiratória. Os achados analisados indicam que a ansiedade, mediada por circuitos límbicos como a amígdala e o hipotálamo, possivelmente exerce influência descendente sobre núcleos bulbares, contribuindo para alterações funcionais nas redes autonômicas envolvidas no controle respiratório e cardiovascular.

Essas interações são associadas a modificações no padrão respiratório, redução da coerência cardiorrespiratória e diminuição da VFC, o que reforça a hipótese de participação da integração neurovisceral na expressão fisiológica da ansiedade. Nesse contexto, a VFC pode ser compreendida como um marcador periférico emergente de uma rede neural distribuída, embora não específico de circuitos centrais isolados.

O estudo propõe um modelo integrativo que articula níveis emocional, bulbar e autonômico, destacando o eixo NTS–pré-BötC como um possível ponto de convergência funcional com relevância translacional, especialmente em abordagens baseadas na modulação respiratória.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Entretanto, a predominância de evidências indiretas, a heterogeneidade metodológica e a escassez de investigações em humanos limitam a confirmação direta do modelo proposto. Assim, trata-se de uma construção interpretativa integrativa, ainda dependente de validação empírica mais robusta. Estudos futuros envolvendo neuroimagem funcional do tronco encefálico, análise da VFC e parâmetros respiratórios poderão contribuir para o fortalecimento e refinamento desses mecanismos.

REFERÊNCIAS

BENARROCH, Eduardo E. Brainstem integration of arousal, sleep, cardiovascular, and respiratory control. **Neurology**, v. 91, n. 21, p. 958-966, 2018.

BERNTSON, Gary G. et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. **Psychophysiology**, v. 34, n. 6, p. 623-648, 1997.

BEZERRA, Mayara Raíssa de Miranda et al. Efeitos da dança na qualidade do sono, no nível de ansiedade, depressão e estresse e na variabilidade da frequência cardíaca em mulheres da cidade de São João dos Patos–MA. 2025.

COŞKUN, Gözde Narin. Autonomic Dysregulation in Anxiety Disorders. **Psychiatry and Clinical Psychopharmacology**, v. 27, p. 265, 2017.

DAMPNEY, Roger AL. Central neural control of the cardiovascular system: current perspectives. **Advances in physiology education**, v. 40, n. 3, p. 283-296, 2016.

DEL NEGRO, Christopher A.; FUNK, Gregory D.; FELDMAN, Jack L. Breathing matters. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 19, n. 6, p. 351-367, 2018.

FOSTER, C.; MAUD, P. J. Avaliação Fisiológica do Condicionamento Físico Humano. **Trad. Fabíola Medeiros. São Paulo: Phorte. 2ª edição**, 2009.

GRAY, Paul A. et al. Developmental origin of preBötzinger complex respiratory neurons. **Journal of Neuroscience**, v. 30, n. 44, p. 14883-14895, 2010.

GU, Jeffrey et al. Central amygdala-to-pre-Bötzinger complex neurotransmission is direct and inhibitory. **European Journal of Neuroscience**, v. 60, n. 11, p. 6799-6811, 2024.

KEMP, Andrew H.; QUINTANA, Daniel S. The relationship between mental and physical health: insights from the study of heart rate variability. **International journal of Psychophysiology**, v. 89, n. 3, p. 288-296, 2013.

KHALILPOUR, Jamal et al. The hypoxic respiratory response of the pre-Bötzinger complex. **Heliyon**, v. 10, n. 14, 2024.

LABORDE, Sylvain; MOSLEY, Emma; THAYER, Julian F. Heart rate variability and cardiac vagal tone in psychophysiological research–recommendations for experiment planning, data analysis, and data reporting. **Frontiers in psychology**, v. 8, p. 238557, 2017.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

LIMA, Gustavo de Sá Oliveira et al. Estresse e variabilidade da frequência cardíaca em ambientes extremos: uma revisão sistemática. **Boletim de Conjuntura (BOCA)**, v. 18, n. 54, p. 367-385, 2024.

MACHADO, Angelo; HAERTEL, Lucia Machado. **Neuroanatomia funcional**. Atheneu, 2013.

MENUET, Clément et al. PreBötzinger complex neurons drive respiratory modulation of blood pressure and heart rate. **Elife**, v. 9, p. e57288, 2020.

MIR, Mohd Yaqub et al. The Crucial Interplay Between the Lungs, Brain, and Heart to Understand Epilepsy-Linked SUDEP: A Literature Review. **Brain Sciences**, v. 15, n. 8, p. 809, 2025.

MIZUKAMI, Katsuyoshi. Autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies: focusing on cardiovascular and respiratory dysfunction. **Psychiatry and Clinical Neurosciences Reports**, v. 2, n. 3, p. e129, 2023.

PANDO, Karoline Genesis Astuhuaman. Associações entre hipertensão, distúrbios emocionais e variabilidade da frequência cardíaca: uma revisão integrativa. 2024.

PRABHAKAR, Nanduri R.; KUMAR, Ganesh K. Mechanisms of sympathetic activation and blood pressure elevation by intermittent hypoxia. **Respiratory physiology & neurobiology**, v. 174, n. 1-2, p. 156-161, 2010.

SHAFFER, Fred; GINSBERG, Jay P. An overview of heart rate variability metrics and norms. **Frontiers in public health**, v. 5, p. 290215, 2017.

SMITH, Jeffrey C. et al. Pre-Bötzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. **Science**, v. 254, n. 5032, p. 726-729, 1991.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*, 1996.

VANDERLEI, Luiz Carlos Marques et al. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 24, p. 205-217, 2009.

VITA, Giuseppe; VIANELLO, Andrea; VITA, Gian Luca. Autonomic control of breathing in health and disease. In: **Autonomic Disorders in Clinical Practice**. Cham: Springer International Publishing, 2023. p. 317-334.

YANG, Cindy F.; FELDMAN, Jack L. Efferent projections of excitatory and inhibitory preBötzinger Complex neurons. **Journal of Comparative Neurology**, v. 526, n. 8, p. 1389-1402, 2018.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.