

Comportamento dos Quimiorreflexos Central e Periférico na Insuficiência Cardíaca

Behavior of Central and Peripheral Chemoreflexes in Heart Failure

Guilherme Veiga Guimarães^{1,2}, Juliana Fernanda Canhadas Belli^{1,2}, Fernando Bacal¹, Edimar Alcides Bocchi¹

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo¹; Laboratório de Atividade Física e Saúde do Centro de Práticas Esportivas da Universidade de São Paulo², São Paulo, SP - Brasil

Resumo

A síndrome da insuficiência cardíaca (IC) pode ser definida como via final de qualquer forma de doença cardíaca. Os reflexos cardiovasculares simpatoinibitórios como o reflexo arterial barorreceptor estão significativamente suprimidos na IC. Pacientes com IC apresentam maior ventilação para determinada carga de trabalho quando comparados a indivíduos normais. Esse fato gera baixa eficiência ventilatória e relaciona-se com maior ventilação relativa à produção de gás carbônico, que é um preditor de mau prognóstico, além de ser um fator limitante ao exercício. Há evidências de que o desequilíbrio autonômico contribua para a patogênese e a progressão da insuficiência cardíaca. Os quimiorreflexos são os principais mecanismos de controle e regulação das respostas ventilatórias às mudanças de concentração do oxigênio e gás carbônico arterial. A ativação do quimiorreflexo causa aumento da atividade simpática, frequência cardíaca, pressão arterial e volume minuto. No entanto, o aumento do volume minuto e da pressão arterial, pelo *feedback* negativo provocam inibição da resposta simpática à ativação do quimiorreflexo. Apesar das alterações funcionais dos reflexos, seu comportamento em condições normais e patológicas, especialmente sua contribuição para o estado simpatoexcitatório encontrado na IC, não tem sido amplamente estudado. Dessa forma, esta revisão tem por objetivo integrar os conhecimentos a respeito dos quimiorreflexos central e periférico na síndrome da insuficiência cardíaca, bem como esclarecer a influência da terapêutica medicamentosa da insuficiência cardíaca nos quimiorreflexos.

Introdução

A síndrome da insuficiência cardíaca (IC) pode ser definida como a via final de qualquer forma de doença cardíaca¹, na

Palavras-chave

Insuficiência cardíaca/terapia, sistema nervoso autônomo, barorreflexo/efeitos de drogas.

qual desordens estrutural, funcional e neuro-humoral do coração levam à diminuição da capacidade do ventrículo de ejetar e/ou de se encher de sangue nas pressões de enchimento fisiológicas^{1,2}. Essas alterações resultam em disfunção cardíaca sistólica, diastólica ou ambas e, conseqüentemente, perda da capacidade funcional, diminuição da qualidade de vida e aumento da morbidade e mortalidade^{3,4}.

A síndrome de insuficiência cardíaca associa-se a distúrbios hemodinâmicos seguidos de alterações sistêmicas, disfunção endotelial, ativação neuro-hormonal, com aumento na liberação de catecolaminas, maiores níveis de peptídeo natriurético cerebral (BNP-B)⁵ e liberação de fatores pró-inflamatórios que contribuem para a dilatação cardíaca e menor desempenho frente ao exercício físico^{5,6}. Pacientes com IC apresentam maior ventilação para determinada carga de trabalho quando comparados a indivíduos normais⁷. Esse fato gera baixa eficiência ventilatória e relaciona-se com maior ventilação relativa à produção de gás carbônico que é um importante preditor de mau prognóstico, além de ser um fator limitante ao exercício^{8,9}.

A hiperventilação pode ocorrer por diversas causas, dentre elas a hiperatividade dos reflexos advindos de quimiorreceptores, uma das diversas anormalidades no controle reflexo cardiovascular relacionado ao tônus simpático aumentado na IC^{7,10}. A hiperativação dos sinais originados dos receptores localizados nos músculos esqueléticos (mecnocorreceptores - metaborreceptores) é uma hipótese proposta recentemente para explicar a origem dos sintomas de intolerância ao esforço físico⁶.

Os reflexos cardiovasculares simpatoinibitórios como o reflexo arterial barorreceptor estão significativamente suprimidos na IC. Por sua vez, os reflexos simpatoexcitatórios, incluindo o reflexo dos quimiorreceptores arteriais e os reflexos cardíacos simpático-aférentes, estão aumentados na IC. Apesar das alterações funcionais dos reflexos terem sido usadas de maneira independente para ilustrar a excitação simpática observada na IC, a interação entre esses reflexos em condições normais e patológicas, especialmente sua contribuição para o estado simpatoexcitatório encontrado na IC, não tem sido amplamente estudados¹¹. Assim, o objetivo deste artigo é fazer uma revisão a respeito do mecanismo de ação dos quimiorreflexos periférico e central.

Regulação cardiopulmonar

Os receptores cardiopulmonares localizam-se, basicamente, em associação com os grandes vasos arteriais

Correspondência: Guilherme Veiga Guimarães •

Rua Dr. Baeta Neves, 98 - Pinheiros - 05444-050 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: gvuima@usp.br

Artigo recebido em 23/06/09; revisado recebido em 20/08/09; aceito em 07/10/09.

do tórax e do pescoço e transmitem estímulos para o centro respiratório, para ajudar a regular a atividade respiratória. A maioria deles se encontra nos corpúsculos aórticos e carotídeos, ao longo de suas conexões nervosas aferentes com o centro respiratório. Os corpúsculos carotídeos se localizam bilateralmente nas bifurcações das artérias carótidas principais e suas fibras aferentes passam através dos nervos de Hering para os nervos glossofaríngeos e daí ao bulbo. Os corpúsculos aórticos se localizam ao longo da croça da aorta e suas fibras nervosas passam para o bulbo através do nervo vago e para a medula espinhal via nervos simpáticos¹² (fig. 1). Três conjuntos de receptores cardiopulmonares podem ser identificados: 1) aferentes cardíacos vagais não mielinizados, que são pequenas terminações nervosas espalhadas nas câmaras cardíacas, sensíveis à distensão mecânica por alterações na pressão atrial ou na pressão diastólica final, e por provocarem repostas semelhantes aos barorreceptores arteriais supõe-se que ambos utilizem as mesmas vias neuronais; 2) aferentes cardíacos vagais mielinizados, localizados especialmente na junção das grandes veias e átrios, espontaneamente ativos durante a sístole e a diástole, e que fornecem informações ao sistema nervoso central sobre o grau de enchimento atrial e a frequência cardíaca. Em situações de aumento da volemia, provocam redução na atividade nervosa simpática renal e, conseqüentemente, diminuição na liberação de vasopressina pela neuro-hipófise. Nessa condição, ocorre também aumento nos níveis de peptídeo natriurético atrial, o que induz a elevações na diurese e na natriurese, além de inibição da liberação de renina e aldosterona; e 3) aferentes espinhais que trafegam junto com o simpático e estão distribuídos ao longo das artérias coronárias, das câmaras cardíacas e dos grandes vasos torácicos. Assim, suas fibras aferentes caminham junto aos nervos cardíacos simpáticos até a medula espinhal e seus corpos celulares estão presentes nos gânglios da raiz dorsal. Embora sejam ativados por estímulos mecânicos, como quedas na pressão de perfusão das coronárias, induzindo vasodilatação em situações isquêmicas, e por substâncias químicas que atuam diretamente no epicárdio, tais como bradicinina, ácidos orgânicos e cloreto de potássio, exercem um papel protetor importante na sinalização de sensações dolorosas, como nas crises de angina⁵. Na IC, o controle reflexo cardiopulmonar está sensivelmente alterado em razão de a resposta nervosa simpática reflexa desencadeada pelo enchimento cardíaco estar significativamente diminuída nesses pacientes^{13,14}.

Controle quimiorreflexo

O sistema nervoso autônomo permite ao organismo ajustar sua circulação e ventilação para manter o aporte de oxigênio para os tecidos. O equilíbrio autonômico é mantido pela complexa interação do barorreflexo arterial, quimiorreflexo central e periférico, ergorreflexo e reflexo de estiramento pulmonar (fig. 2). Há evidências de que o desequilíbrio autonômico contribua para a patogênese e progressão da insuficiência cardíaca¹⁵.

Os quimiorreflexos são os principais mecanismos de controle e regulação das respostas ventilatórias às mudanças de concentração do oxigênio e gás carbônico arterial¹⁶. Os quimiorreceptores periféricos localizados nos corpos carotídeos

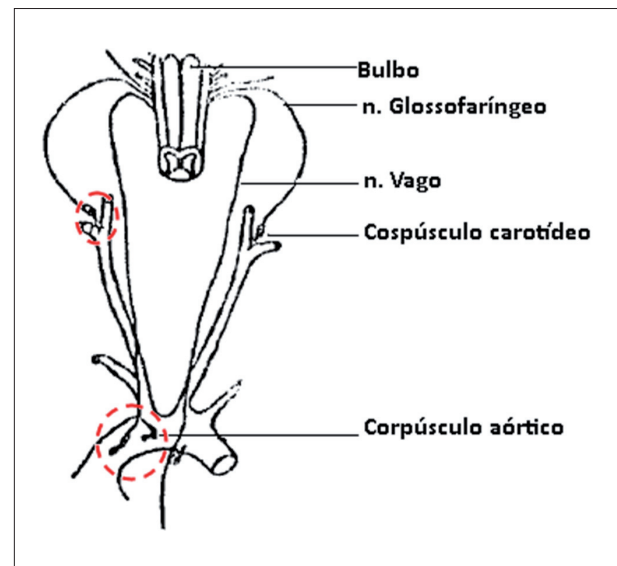


Fig. 1 - Quimiorreceptores que se localizam fora do sistema nervoso central, responsivos às alterações da concentração do oxigênio, dióxido de carbono e ion hidrogênio. Localizam-se em associação com os grandes vasos arteriais do tórax e do pescoço. Aqui representados pelos corpúsculos aórticos e carotídeos, ao longo de suas conexões nervosas aferentes, via nervos vago e glossofaríngeo, respectivamente, com o centro respiratório no bulbo. Adaptado de Guyton AC e Hall JE¹².

e aórtico, com aferências para o centro respiratório no bulbo e para o núcleo do trato solitário, respondem primariamente à hipóxia^{16,17}. Os quimiorreceptores centrais, localizados na superfície ventral da medula espinhal, respondem primariamente à hipercapnia¹⁸. Ambas as respostas às alterações da concentração de O₂ e CO₂ respectivamente, aumentam a ventilação pulmonar. Quase simultaneamente, outro conjunto de neurônios que chega ao núcleo do trato solitário induz aumento na atividade nervosa simpática. Ambos os mecanismos quimiorreceptores exercem grande influência no controle neural da circulação, especialmente em situações envolvendo mudanças marcantes na concentração arterial de oxigênio e/ou CO₂. A ativação do quimiorreflexo causa aumento da atividade simpática, frequência cardíaca, pressão arterial e volume minuto. No entanto, o aumento do volume minuto e da pressão arterial, pelo *feedback* negativo, provoca inibição da resposta simpática à ativação do quimiorreflexo. Dessa forma, quimiorreflexos desencadeiam diversas respostas cardiovasculares e respiratórias, com interações complexas entre suas respostas. Para definir qualquer anormalidade na função quimiorreflexa é essencial considerar a contribuição individual de cada componente que integra essa resposta. Em pacientes com IC, a estimulação dos quimiorreceptores centrais e periféricos provoca aumento exagerado na ventilação pulmonar e na atividade nervosa simpática caracterizada por uma potencialização seletiva dessas respostas^{14,19}.

Contribuição dos quimiorreflexos sob condições de normóxia

Os quimiorreflexos (centrais e periféricos) exercem um papel essencial no controle da ventilação alveolar para garantir

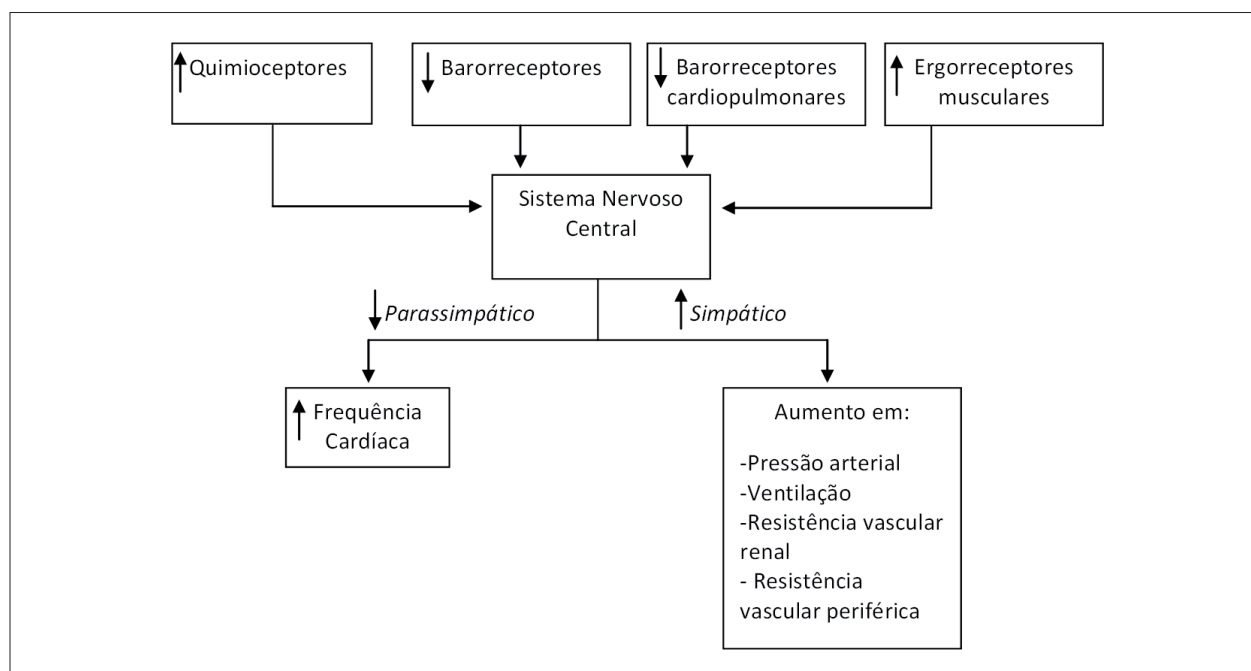


Fig. 2 - Mecanismos de controle autonômico na insuficiência cardíaca. A sensibilidade dos barorreceptores arteriais e receptores cardiopulmonares está diminuída, enquanto a sensibilidade dos quimiorreceptores está aumentada. A resposta a esse balanço alterado inclui aumento generalizado na atividade simpática resultando em aumento da pressão arterial, ventilação, resistência vascular renal e resistência vascular periférica, enquanto há diminuição na atividade parassimpática, resultando em aumento da frequência cardíaca.

que as taxas de troca gasosa nos pulmões continuamente supram a demanda metabólica pela captação de oxigênio e remoção de CO_2 . Frequentemente superestimado, entretanto, é o fato de que esses reflexos também exercem importantes influências no controle cardíaco e vascular para regular o fluxo sanguíneo e então os níveis teciduais de troca gasosa. Um componente importante para ativação do quimiorreflexo é um aumento na atividade simpática nos leitos vasculares. Essa resposta ajuda na manutenção da pressão arterial em face dos efeitos diretos vasodilatadores da hipoxemia ou hipercapnia, e então auxilia na manutenção da pressão adequada para o fluxo sanguíneo e troca gasosa nos tecidos.

A ideia de que os quimiorreflexos contribuem para a atividade simpática de repouso em estados patológicos tem sido a hipótese que os quimiorreflexos não estariam ativados no repouso (normóxia e isocapnia) e então deveriam ter pequena influência no tônus simpático sob condições normais. No entanto, essa hipótese mostra-se controversa. Em indivíduos normais em repouso, a hiperóxia, que inibe a atividade de quimiorreceptores periféricos, diminui a atividade nervosa simpática²⁰. Entretanto, indivíduos com apneia do sono têm uma atividade quimiorreflexa aumentada em condições de normóxia. Assim, pode-se sugerir que os quimiorreflexos contribuem para o tônus simpático aumentado na insuficiência cardíaca, mesmo na ausência de hipóxia²¹.

Quimiorreflexos e anormalidades ventilatórias

A respiração é estimulada pelos quimiorreflexos que incluem os receptores centrais e periféricos, o sistema nervoso central

e os músculos respiratórios. Os quimiorreflexos compõem a parte de *feedback* negativo de um ciclo de retroalimentação. O ciclo é completado pela progressão na qual a ventilação alveolar controla a extração de O_2 e eliminação de CO_2 . A progressão do ciclo relaciona a dependência da PCO_2 e da PO_2 na ventilação²². A estimulação dos quimiorreceptores resulta em uma ventilação alveolar aumentada que leva a uma eliminação aumentada de CO_2 e queda na PCO_2 , estimulando os quimiorreceptores por meio do aumento da concentração de íons H^+ ; dessa forma, concluindo a designação de retroalimentação negativa do sistema²³ (fig. 3).

A sensibilidade aumentada dos quimiorreflexos central e periférico pode exercer um importante papel no controle ventilatório alterado na insuficiência cardíaca, sendo encontrada correlação significativa entre a resposta ventilatória ao exercício e a quimiossensibilidade hipoxêmica ao repouso²⁴. A inibição do quimiorreflexo periférico tem mostrado aumentar o desempenho ante o exercício e diminuir a resposta ventilatória em pacientes com IC. Essas observações sugerem que a hiperpneia exacerbada ante o exercício pode ser influenciada pelo aumento da atividade quimiorreflexa periférica nesses pacientes^{25,26}. Uma correlação positiva significativa foi encontrada entre a responsividade central ventilatória hipercápnica e a porcentagem do tempo de sono em pacientes com IC e respiração de Cheyne-Stokes. O fato de O_2 e CO_2 suplementares durante o sono aumentarem a respiração de Cheyne-Stokes sugere uma contribuição da quimiossensibilidade aumentada nessa desordem. Esse aumento também pode explicar a tendência de PaCO_2 menores do que o normal ser observada durante o sono e a vigília nos indivíduos com respiração de Cheyne-Stokes²⁶.

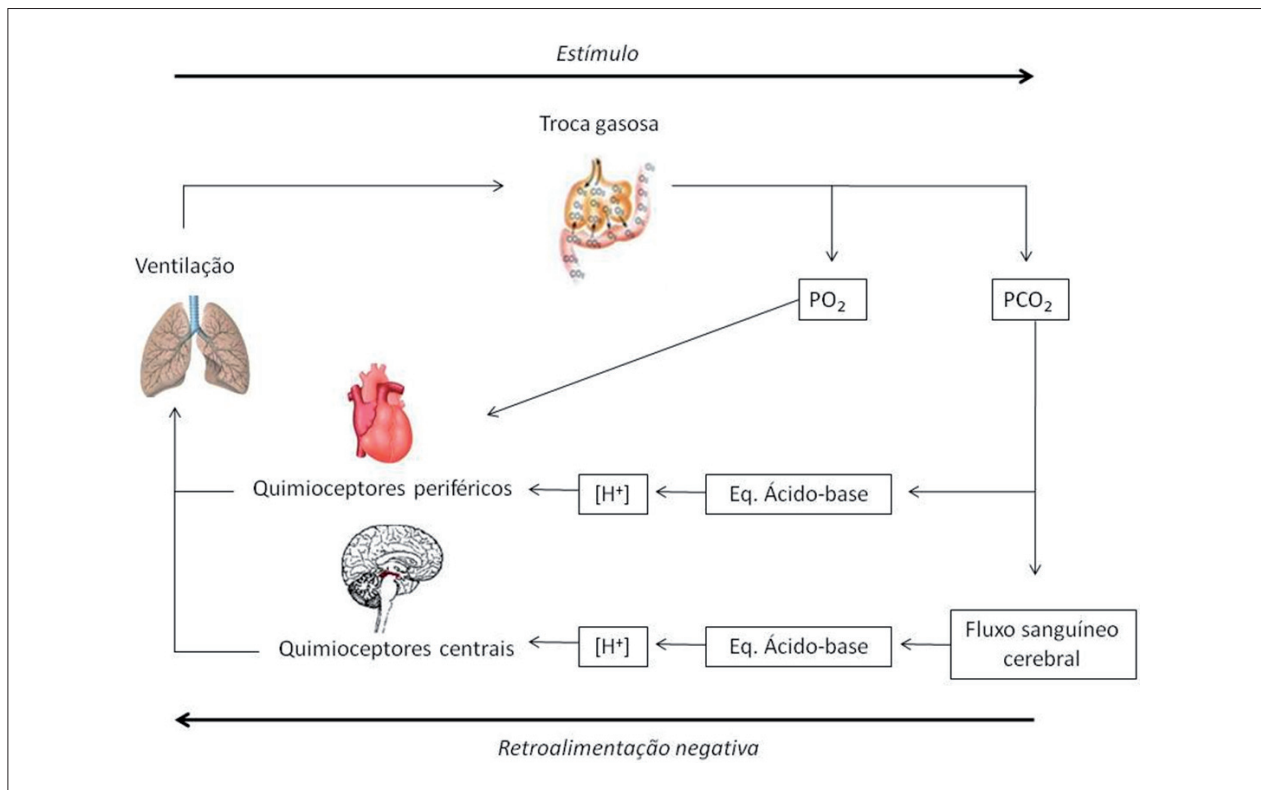


Fig. 3 - Fluxograma ilustrando a influência dos quimiorreflexos no controle da ventilação. A ventilação pulmonar controla a PCO_2 e a PO_2 ; parte de estímulo do ciclo. A concentração arterial e central de ion hidrogênio ($[H^+]$) são determinados pelos seus respectivos PCO_2 , diferença iônica, concentração de albumina ($[Alb]$) e de fosfato ($[PO_4^{3-}]$). A concentração de ions H^+ e a PO_2 controlam a ventilação através do estímulo ventilatório dos quimiorreceptores, a parte de retroalimentação negativa do ciclo.

Na insuficiência cardíaca de etiologia chagásica as respostas ventilatória e autonômica foram aumentadas com a estimulação do quimiorreflexo periférico. Em contrapartida, as respostas ventilatória e autonômica diminuíram durante a hipercapnia, associada à ativação dos quimiorreceptores centrais nesse grupo de pacientes^{27,28}.

Além disso, é importante ressaltar que ao lado da doença de Chagas, o diabetes é uma doença que pode cursar com neuropatia autonômica levando à disautonomia e muitas vezes pacientes com IC apresentam o diabetes como comorbidade. Existem poucos estudos que relacionam o diabetes e a função quimiorreflexa. Em modelos experimentais, estudos mostram que o quimiorreflexo encontra-se diminuído²⁹. Já em humanos, observa-se diminuição do quimiorreflexo periférico em indivíduos com diabetes tipo 2, especialmente em relação à resposta a hipóxia³⁰.

Influência da terapêutica medicamentosa nos quimiorreflexos central e periférico

A terapêutica medicamentosa é fundamental para melhor prognóstico na IC. O tratamento contemporâneo da IC inclui betabloqueadores (BB), inibidores da enzima da conversão da angiotensina (I-ECA), inibidores da enzima da conversão da angiotensina II (BRA). A terapêutica com betabloqueadores modificou de forma importante a morbidade e mortalidade dos doentes com IC, como foi evidenciado nos estudos

COPERNICUS³¹, CIBIS-II³² e MERIT-HF³³. Os betabloqueadores diminuem a progressão da disfunção ventricular esquerda, diminuem atividade simpática e assim melhoram o prognóstico dos pacientes com IC³⁴. Seus efeitos benéficos são evidentes independentemente da idade ou do risco baixo, intermediário ou alto que os pacientes se encontram para IC³⁵. Entretanto isso não se traduz em melhora da capacidade de exercício tanto em esforço submáximo quanto máximo.

Os betabloqueadores podem atuar nos receptores beta 1 e/ou beta 2 adrenérgicos. O sistema respiratório é caracterizado por prevalência de receptores beta 2 que são caracterizados por regular o tônus brônquico enquanto os receptores beta alveolares regulam a reabsorção de fluidos que afeta a difusão dos gases; entretanto, mais de 90% dos receptores beta localizam-se nos alvéolos, nos quais o tipo beta 2 predomina (70%)^{36,37}. Apesar de a terapêutica com betabloqueadores ser um tratamento efetivo para a IC, até o presente momento, apenas alguns estudos avaliaram os efeitos de betabloqueadores na hiperventilação induzida pelo exercício³⁸. Além disso, não existem dados a respeito do efeito dos betabloqueadores durante o exercício sob condições de hipóxia, quando a hipoxemia arterial aumenta a atividade dos quimiorreceptores³⁹.

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) inibem a conversão de angiotensina I (AI) em angiotensina II (AII), diminuindo os níveis dessa no sangue. A formação da AII envolve uma clivagem sequencial do angiotensinogênio.

Artigo de Revisão

Pela ação da renina, sintetizada pelo rim, o angiotensinogênio é desdobrado em angiotensina I, que é então hidrolizada em angiotensina II, pela ação da enzima de conversão da angiotensina (ECA). O sistema renina-angiotensina-aldosterona pode ser bloqueado em diferentes locais e por mecanismos diversos. A atividade da enzima de conversão de angiotensina é predominantemente encontrada no endotélio dos vasos dos pulmões. A angiotensina II promove liberação de aldosterona pela suprarrenal. Os agentes que inibem a ECA interferem na conversão da AI em AII, essa considerada um dos mais importantes hormônios sistêmicos, entre os quais incluem noradrenalina, vasopressina e endotelina.

Já os bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) são fármacos que atuam nos receptores AT1, responsáveis por todas as ações conhecidas da AII, incluindo vasoconstrição, liberação de aldosterona e efeitos no miocárdio e na vasculatura (fig. 4). Existem hipóteses para explicar sua influência na dinâmica dos quimiorreflexos central e periféricos. Apesar de os mecanismos celulares e moleculares envolvidos no aumento da sensibilidade dos quimiorreceptores carotídeos durante a IC ainda estarem pouco elucidados, existem evidências de que o aumento da

concentração da angiotensina II no sistema nervoso central acentua a sensibilidade quimiorreflexa periférica e aumenta a atividade nervosa simpática periférica.

Os níveis plasmáticos e teciduais de angiotensina II estão aumentados na IC e, além disso, alguns estudos relacionam a hipersensibilidade dos quimiorreceptores na IC ao aumento nas concentrações de AII e à diminuição nas concentrações de óxido nítrico^{42,43}. Estudos recentes demonstraram que concentração endógena de AII e a expressão dos receptores AT1 estão aumentados nos corpúsculos carotídeos em modelos animais de IC, e que isso medeia o aumento da sensibilidade dos quimiorreceptores à hipóxia. Dessa forma, o tratamento medicamentoso com BRA poderia afetar os quimiorreflexos na IC, mas os estudos são, em sua maioria, experimentais em modelos animais, o que limita a conclusão do comportamento desses mecanismos em humanos^{41,44}.

Perspectivas

Apesar de resultados divergentes, atualmente grande número de evidências aponta para que haja um aumento na atividade dos quimiorreflexos centrais e periféricos na

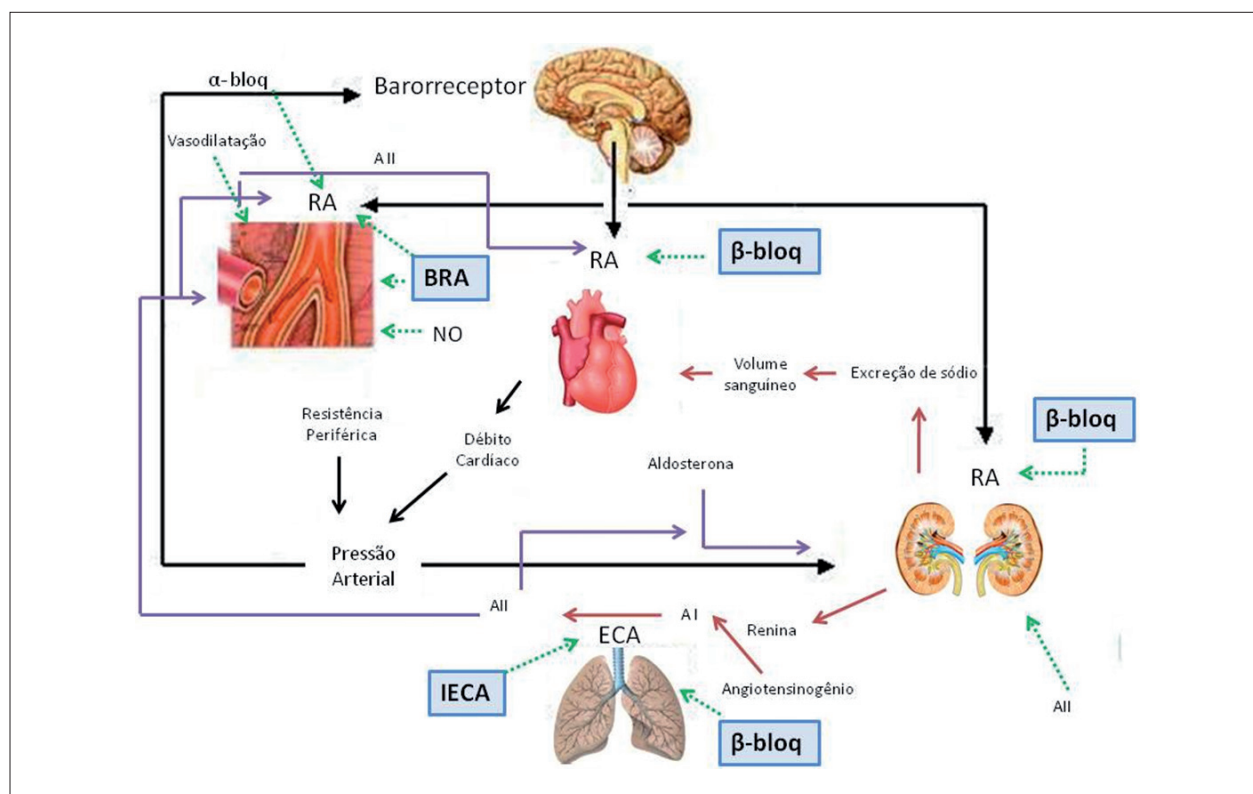


Fig. 4 - Os beta-bloqueadores (β -bloq), e os bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) podem atuar nos receptores adrenérgicos (RA) cardíacos, renais, vasculares ou centrais. A formação da angiotensina II (AII) envolve uma clivagem sequencial do angiotensinogênio. Pela ação da renina, sintetizada pelo rim, o angiotensinogênio é desdobrado em angiotensina I, que é então hidrolizada em angiotensina II, pela ação da enzima de conversão da angiotensina (ECA), encontrada predominantemente nos pulmões. O sistema renina-angiotensina-aldosterona pode ser bloqueado em diferentes locais e por mecanismos diversos. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) inibem a conversão de angiotensina I (AI) em angiotensina II (AII), diminuindo os níveis desta no sangue. Já os bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) são fármacos que atuam nos receptores AT1, responsáveis por todas as ações conhecidas da angiotensina II, incluindo vasoconstrição, liberação de aldosterona e efeitos no miocárdio e na vasculatura. Em última instância, haverá diminuição da ativação simpática. Os níveis plasmáticos e teciduais de angiotensina II estão aumentados na IC e, além disso, alguns estudos relacionam a hipersensibilidade dos quimiorreceptores na IC ao aumento nas concentrações de AII e à diminuição nas concentrações de óxido nítrico (NO). A concentração endógena de AII e a expressão dos receptores AT1 medeia o aumento da sensibilidade dos quimiorreceptores à hipóxia.

insuficiência cardíaca, o que se correlaciona com a gravidade da doença. Apesar de os mecanismos responsáveis pela sensibilidade quimiorreflexa central alterada ainda serem obscuros, as alterações resultantes podem ser responsáveis, em parte, pelo aumento da resposta ventilatória ante exercício, dispnéia, respiração de Cheyne-Stokes e hiperativação simpática observados na insuficiência cardíaca. Os fármacos utilizados no manejo clínico da insuficiência cardíaca, apesar de diminuírem hiperestimulação simpática e a sensibilidade dos quimiorreflexos central e periférico, não melhoram o desempenho ante o exercício, mesmo amenizando sintomas como a dispnéia. Dessa forma, a gênese dos sinais e sintomas da síndrome da insuficiência cardíaca requer maiores esclarecimentos para que se possa intervir e tratar essa síndrome de modo a melhorar

prognóstico, qualidade de vida e desempenho ante atividades cotidianas.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. American College of Cardiology / American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005; 112 (12): e154-235.
- Felker GM, Adams KF Jr, Konstam MA, O'Connor CM, Gheorghiadu M. The problem of decompensated heart failure: nomenclature, classification, and risk stratification. *Am Heart J*. 2003;145 (Suppl 2):18-25.
- Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med*. 2003; 348 (20): 2007-18.
- Ramos RB, Fabri Jr, Mansur AP. A insuficiência cardíaca no Brasil e no mundo e avaliação de sua influência socioeconômica. In: Nobre F, Serrano Jr CV. *Tratado de cardiologia SOCESP*. São Paulo: Manole; 2005.
- Guimarães JI, Mesquita ET, Bocchi EA, Vilas-Boas F, Montera MW, Moreira MC, et al. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 79 (supl. 4): 1-30.
- Piepoli MF, Dimopoulos K, Concu A, Crisafulli A. Cardiovascular and ventilatory control during exercise in chronic heart failure: role of muscle reflexes. *Int J Cardiol*. 2008; 130 (1): 3-10.
- Agostoni P, Contini M, Magini A, Apostolo A, Cattadori G, Bussotti M, et al. Carvedilol reduces exercise-induced hyperventilation: a benefit in normoxia and a problem with hypoxia. *Eur J Heart Fail*. 2006; 8 (7): 729-35.
- Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD, Bauer U, Opitz C, Wensel R, et al. Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact. *Circulation*. 2000; 101 (24): 2803-9.
- Agostoni P, Pellegrino R, Conca C, Rodarte JR, Brusasco V. Exercise hyperpnea in chronic heart failure: relationships to lung stiffness and expiratory flow limitation. *J Appl Physiol*. 2002; 92 (4): 1409-16.
- Ponikowski P, Chua TP, Francis DP, Capucci A, Coats AJS, Piepoli MF. Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. *Circulation*. 2001; 104 (19): 2324-30.
- Wang WZ, Gao L, Wang HJ, Zucker IH, Wang W. Interaction between cardiac sympathetic afferent reflex and chemoreflex is mediated by the NTS AT1 receptors in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008; 295 (3): H1216-H1226.
- Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiologia médica*. 11ª. ed. São Paulo: Elsevier; 2006.
- Dibner-Dunlap ME, Smith ML, Kinugawa T, Thames MD. Enalaprilat augments arterial and cardiopulmonary baroreflex control of sympathetic nerve activity in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27 (2): 358-64.
- Corrêa LMA, Santos TSNP, Moura THP, Negrão CE. Alterações autonômicas na insuficiência cardíaca: benefícios do exercício físico. *Rev SOCERJ*. 2008; 21 (2): 106-11.
- Abboud FM, Thames MD. Interaction of cardiovascular reflexes in circulatory control. In: Sheperd JT, Abboud FM, Geiger SR. (editors). *Handbook of physiology section 2: the cardiovascular system*. Bethesda: American Physiological Society; 1983. p. 557-622.
- Wade JG, Larson CP Jr, Hickey RF, Ehrenfeld WK, Severinghaus JW. Effect of carotid endarterectomy on carotid chemoreceptor and baroreceptor function in man. *N Engl J Med*. 1970; 282 (15): 823-9.
- Lugliani RB, Whipp BJ, Seard C, Wasserman K. Effect of bilateral carotid-body resection on ventilatory control at rest and during exercise in man. *N Engl J Med*. 1971; 285 (20): 1105-11.
- Gelfand R, Lambertsen CJ. Dynamic respiratory response to abrupt change of inspired CO2 at normal and high PO2. *J Appl Physiol*. 1973; 35 (6): 903-13.
- Narkiewicz K, Pesek CA, van de Borne PJH, Kato M, Somers VK. Enhanced sympathetic and ventilatory responses to central chemoreflex activation in heart failure. *Circulation*. 1999; 100 (3): 262-7.
- Seals DR, Johnson DG, Fregosi RF. Hyperoxia lowers sympathetic nerve activity at rest but not during exercise in humans. *Am J Physiol*. 1991; 260 (5 Pt 2): R873-8.
- Schultz HD, Sun SY. Chemoreflex function in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2000; 5 (1): 45-56.
- Duffin J. Role of acid-base balance in the chemoreflex control of breathing. *J Appl Physiol*. 2005; 99 (6): 2255-65.
- Ainslie PN, Duffin J. Integration of cerebrovascular CO2 reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement and interpretation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009; 296 (5): R1473-95.
- Barrett KM, Ackerman RH, Gahn G, Romero JM, Candia M. Basilar and middle cerebral artery reserve: a comparative study using transcranial Doppler and breathholding techniques. *Stroke*. 2001; 32 (12): 2793-6.
- Atkinson JL, Anderson RE, Sundt TM Jr. The effect of carbon dioxide on the diameter of brain capillaries. *Brain Res*. 1990; 517 (12): 333-40.
- Hanly P, Zuberi N, Gray R. Pathogenesis of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure: relationship to arterial PCO2. *Chest*. 1993; 104 (4): 1079-84.

Artigo de Revisão

27. Barreto-Filho JAS, Consolim-Colombo FM, Lopes HF, Martins Sobrinho CR, Guerra-Riccio GM, Krieger EM. Dysregulation of peripheral and central chemoreflex responses in chagas' heart disease patients without heart failure. *Circulation*. 2001; 104 (15): 1792-8.
28. Barreto Filho JA. Quimiorreflexo na cardiopatia da doença de Chagas. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1998.
29. De Angelis K, Schaan BA, Rodrigues B, Malfitano C, Irigoyen MC. Disfunção autonômica cardiovascular no diabetes mellitus experimental. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007; 51: 2.
30. Weisbrod CJ, Eastwood PR, O'Driscoll G, Green DJ. Abnormal ventilatory responses to hypoxia in Type 2 diabetes. *Diab Med*. 2005; 22 (5): 563-8.
31. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) Study. *Circulation*. 2002; 106 (17): 2194-9.
32. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) a randomized trial. *Lancet*. 1999; 353 (9146): 9-13.
33. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999; 353 (9169): 2001-7.
34. Greenberg B. Nonselective versus selective beta-blockers in the management of chronic heart failure: clinical implications of the carvedilol or metoprolol European Trial. *Rev Cardiovasc Med*. 2004; 5 (Suppl 1): S10-7.
35. Remme WJ. Beta-blockade as first-line therapy in the elderly heart failure patient - the proper approach or asking for trouble? *Cardiovasc Ther*. 2008; 22 (5): 347-50.
36. Agostoni P, Contini M, Cattadori G, Apostolo A, Sciomer S, Bussotti M, et al. Lung function with carvedilol and bisoprolol in chronic heart failure: is beta selectivity relevant? *Eur J Heart Fail*. 2007; 9 (8): 827-33.
37. Puri S, Dutka DP, Baker BL, Hughes JMB, Cleland JGF. Acute saline infusion reduces alveolar-capillary membrane conductance and increases airflow obstruction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1999; 99 (9): 1190-6.
38. Witte KKA, Thackray SRD, Nikitin NP, Cleland JGF, Clark AL. The effects of alpha and beta blockade on ventilatory responses to exercise in chronic heart failure. *Heart*. 2003; 89 (10): 1169-73.
39. Prabhakar NR, Peng YJ. Peripheral chemoreceptors in health disease. *J Appl Physiol*. 2004; 96 (1): 359-66.
40. Reid IA. Interactions between ANG II, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure. *Am J Physiol*. 1992; 262 (6 Pt 1): E763-78.
41. Li YL, Xia XH, Zheng H, Gao L, Li YF, Liu D, et al. Angiotensin II enhances carotid body chemoreflex control of sympathetic outflow in chronic heart failure rabbits. *Cardiovasc Res*. 2006; 71 (1): 129-38.
42. Liu JL, Irvine S, Reid IA, Patel KP, Zucker IH. Chronic exercise reduces sympathetic nerve activity in rabbits with pacing-induced heart failure: a role for angiotensin II. *Circulation*. 2000; 102 (15): 1854-62.
43. van deWal RM, Plokker HW, Lok DJ, Boomsma F, van der Horst FA, van Veldhuisen DJ, et al. Determinants of increased angiotensin II levels in severe chronic heart failure patients despite ACE inhibition. *Int J Cardiol*. 2006; 106 (3): 367-72.
44. Li YL, Schultz HD. Enhanced sensitivity of Kv channels to hypoxia in the rabbit carotid body in heart failure: role of angiotensin II. *J Physiol*. 2006; 575 (1): 215-27.