

## Comportamiento de los Quimiorreflejos Central y Periférico en la Insuficiencia Cardíaca

Guilherme Veiga Guimarães<sup>1,2</sup>, Juliana Fernanda Canhadas Belli<sup>1,2</sup>, Fernando Bacal<sup>1</sup>, Edimar Alcides Bocchi<sup>1</sup>

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo<sup>1</sup>; Laboratório de Atividade Física e Saúde do Centro de Práticas Esportivas da Universidade de São Paulo<sup>2</sup>, São Paulo, SP - Brasil

### Resumen

El síndrome de insuficiencia cardíaca (IC) puede ser definido como vía final de cualquier forma de enfermedad cardíaca. Los reflejos cardiovasculares simpático-inhbitorios como el reflejo arterial barorreceptor están significativamente suprimidos en la IC. Pacientes con IC presentan mayor ventilación para determinada carga de trabajo cuando son comparados a individuos normales. Ese hecho genera baja eficiencia ventilatoria y se relaciona con mayor ventilación relativa a la producción de gas carbónico, que es un predictor de mal pronóstico, además de ser un factor limitante del ejercicio. Hay evidencias de que el desequilibrio autonómico contribuya a la patogénesis y la progresión de la insuficiencia cardíaca. Los quimiorreflejos son los principales mecanismos de control y regulación de las respuestas ventilatorias a los cambios de concentración del oxígeno y gas carbónico arterial. La activación del quimiorreflejo causa aumento de la actividad simpática, frecuencia cardíaca, presión arterial y volumen minuto. Mientras tanto, el aumento del volumen minuto y de la presión arterial, por el *feedback* negativo provocan inhibición de la respuesta simpática a la activación del quimiorreflejo. A pesar de las alteraciones funcionales de los reflejos, su comportamiento en condiciones normales y patológicas, especialmente su contribución al estado simpáticoexcitatorio encontrado en la IC, no ha sido ampliamente estudiado. De esa forma, esta revisión tiene por objetivo integrar los conocimientos respecto a los quimiorreflejos central y periférico en el síndrome de insuficiencia cardíaca, así como aclarar la influencia de la terapéutica medicamentosa de la insuficiencia cardíaca en los quimiorreflejos.

### Palabras clave

Insuficiencia cardíaca / terapia, sistema Nervioso Autónomo, Barorreflexo / efectos de drogas.

### Introducción

El síndrome de la insuficiencia cardíaca (IC) puede ser definido como la vía final de cualquier forma de enfermedad cardíaca<sup>1</sup>, en la cual desórdenes estructurales, funcionales y neurohumorales del corazón llevan a la disminución de la capacidad del ventrículo de eyectar y/o de llenarse de sangre en las presiones de llenado fisiológicas<sup>1,2</sup>. Esas alteraciones resultan en disfunción cardíaca sistólica, diastólica o ambas y, consecuentemente, pérdida de la capacidad funcional, disminución de la calidad de vida y aumento de la morbilidad y mortalidad<sup>3,4</sup>.

El síndrome de insuficiencia cardíaca se asocia a disturbios hemodinámicos seguidos de alteraciones sistémicas, disfunción endotelial, activación neurohormonal, con aumento en la liberación de catecolaminas, mayores niveles de péptido natriurético cerebral (BNP-B)<sup>5</sup> y liberación de factores proinflamatorios que contribuyen a la dilatación cardíaca y menor desempeño frente al ejercicio físico<sup>5,6</sup>. Pacientes con IC presentan mayor ventilación para determinada carga de trabajo cuando son comparados a individuos normales<sup>7</sup>. Ese hecho genera baja eficiencia ventilatoria y se relaciona con mayor ventilación relativa a la producción de gas carbónico que es un importante predictor de mal pronóstico, además de ser un factor limitante del ejercicio<sup>8,9</sup>.

La hiperventilación puede ocurrir por diversas causas, entre ellas la hiperactividad de los reflejos venidos de quimiorreceptores, una de las diversas anomalías en el control reflejo cardiovascular relacionado al tono simpático aumentado en la IC<sup>7,10</sup>. La hiperactivación de las señales originadas en los receptores ubicados en los músculos esqueléticos (mecanorreceptores – metaborreceptores) es una hipótesis propuesta recientemente para explicar el origen de los síntomas de intolerancia al esfuerzo físico<sup>6</sup>.

Los reflejos cardiovasculares simpático-inhbitorios como el reflejo arterial barorreceptor están significativamente suprimidos en la IC. A su vez, los reflejos simpáticoexcitatorios, incluyendo el reflejo de los quimiorreceptores arteriales y los reflejos cardíacos simpáticoaférentes, están aumentados en la IC. A pesar de que las alteraciones funcionales de los reflejos hayan sido usadas de manera independiente para ilustrar la excitación simpática observada en la IC, la interacción entre esos reflejos en condiciones normales y patológicas, especialmente su contribución al estado simpáticoexcitatorio encontrado en la IC, no han sido ampliamente estudiados<sup>11</sup>. Así, el objetivo este artículo es hacer una revisión respecto del mecanismo de acción de los quimiorreflejos periférico y central.

Correspondencia: Guilherme Veiga Guimarães •

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

E-mail: gvguima@usp.br

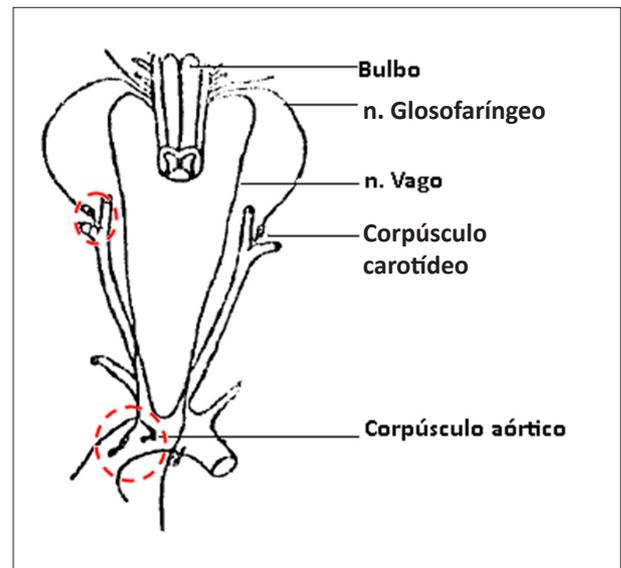
Artículo recibido el 23/06/09; revisado recibido el 20/08/09; aceptado el 07/10/09.

## Regulación cardiopulmonar

Los receptores cardiopulmonares se ubican, básicamente, en asociación con los grandes vasos arteriales del tórax y del cuello y transmiten estímulos al centro respiratorio, para ayudar a regular la actividad respiratoria. La mayoría de ellos se encuentra en los corpúsculos aórticos y carotídeos, a lo largo de sus conexiones nerviosas aferentes con el centro respiratorio. Los corpúsculos carotídeos se ubican bilateralmente en las bifurcaciones de las arterias carótidas principales y sus fibras aferentes pasan a través de los nervios de Hering hacia los nervios glosofaríngeos y de allí al bulbo. Los corpúsculos aórticos se ubican a lo largo del cayado de la aorta y sus fibras nerviosas pasan al bulbo a través del nervio vago y a la medula espinal vía nervios simpáticos<sup>12</sup> (Figura 1). Tres conjuntos de receptores cardiopulmonares pueden ser identificados: 1) aferentes cardíacos vagales no mielinizados, que son pequeñas terminaciones nerviosas dispersas en las cámaras cardíacas, sensibles a la distensión mecánica por alteraciones en la presión atrial o en la presión diastólica final, y por provocar respuestas semejantes a los barorreceptores arteriales se supone que ambos utilicen las mismas vías neuronales; 2) aferentes cardíacos vagales mielinizados, ubicados especialmente en la unión de las grandes venas y atrios, espontáneamente activos durante la sístole y la diástole, y que proveen informaciones al sistema nervioso central sobre el grado de llenado atrial y la frecuencia cardíaca. En situaciones de aumento de la volemia, provocan reducción en la actividad nerviosa simpática renal y, consecuentemente, disminución en la liberación de vasopresina por la neurohipófisis. En esa condición, ocurre también aumento en los niveles de péptido natriurético atrial, lo que induce elevaciones en la diuresis y en la natriuresis, además de inhibición de la liberación de renina y aldosterona; y 3) aferentes espinales que corren junto al simpático y están distribuidos a lo largo de las arterias coronarias, de las cámaras cardíacas y de los grandes vasos torácicos. Así, sus fibras aferentes caminan junto a los nervios cardíacos simpáticos hasta la medula espinal y sus cuerpos celulares están presentes en los ganglios de la raíz dorsal. Aunque sean activados por estímulos mecánicos, como caídas en la presión de perfusión de las coronarias, induciendo vasodilatación en situaciones isquémicas, y por sustancias químicas que actúan directamente en el epicardio, tales como bradisinina, ácidos orgánicos y cloruro de potasio, ejercen un papel protector importante en la señalización de sensaciones dolorosas, como en las de crisis de angina<sup>5</sup>. En la IC, el control reflejo cardiopulmonar está sensiblemente alterado en razón de la respuesta nerviosa simpática refleja desencadenada porque el llenado cardíaco está significativamente disminuido en esos pacientes<sup>13,14</sup>.

## Control quimiorreflejo

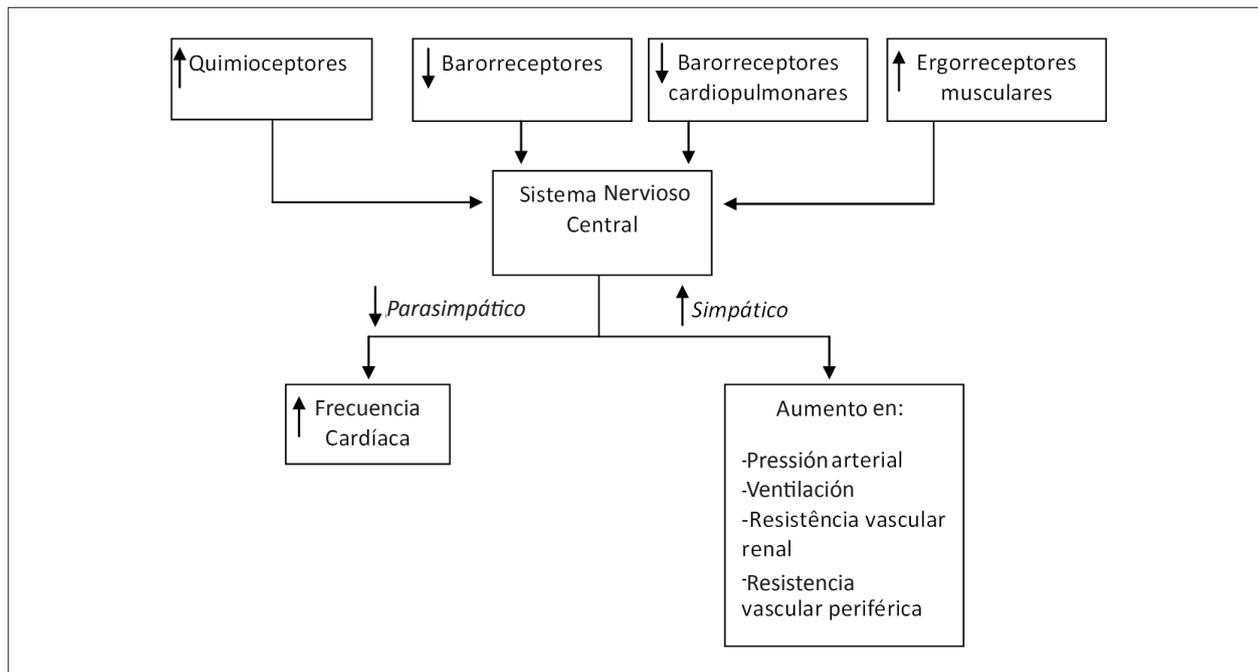
El sistema nervioso autónomo permite al organismo ajustar su circulación y ventilación para mantener el aporte de oxígeno a los tejidos. El equilibrio autonómico es mantenido por la compleja interacción del barorreflejo arterial, quimiorreflejo central y periférico, ergorreflexo y reflejo de estiramiento pulmonar (Figura 2). Hay evidencias de que el desequilibrio



**Figura 1** - Quimiorreceptores que se ubican fuera del sistema nervioso central, responsivos a las alteraciones de la concentración del oxígeno, dióxido de carbono e ión hidrógeno. Se ubican en asociación con los grandes vasos arteriales del tórax y del cuello. Aquí representados por los corpúsculos aórticos y carotídeos, al largo de sus conexiones nerviosas aferentes, vía nervios vago y glosofaríngeo, respectivamente, con el centro respiratorio en el bulbo. Adaptado de Guyton AC y Hall JE<sup>12</sup>.

autonómico contribuya a la patogénesis y progresión de la insuficiencia cardíaca<sup>15</sup>.

Los quimiorreflejos son los principales mecanismos de control y regulación de las respuestas ventilatorias a los cambios de concentración del oxígeno y gas carbónico arterial<sup>16</sup>. Los quimiorreceptores periféricos ubicados en los cuerpos carotídeos y aórticos, con aferencias hacia el centro respiratorio en el bulbo y hacia el núcleo del tracto solitario, responden primariamente a la hipoxia<sup>16,17</sup>. Los quimiorreceptores centrales, ubicados en la superficie ventral de la medula espinal, responden primariamente a la hipercapnia<sup>18</sup>. Ambas respuestas a las alteraciones de la concentración de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> respectivamente, aumentan la ventilación pulmonar. Casi simultáneamente, otro conjunto de neuronas que llega al núcleo del tracto solitario induce aumento en la actividad nerviosa simpática. Ambos mecanismos quimiorreceptores ejercen gran influencia en el control neural de la circulación, especialmente en situaciones envolviendo cambios significativos en la concentración arterial de oxígeno y/o CO<sub>2</sub>. La activación del quimiorreflejo causa aumento de la actividad simpática, frecuencia cardíaca, presión arterial y volumen minuto. Mientras tanto, el aumento del volumen minuto y de la presión arterial, por el *feedback* negativo, provoca inhibición de la respuesta simpática a la activación del quimiorreflejo. De esa forma, quimiorreflejos desencadenan diversas respuestas cardiovasculares y respiratorias, con interacciones complejas entre sus respuestas. Para definir cualquier anomalía en la función quimiorreflexa es esencial considerar la contribución individual de cada componente que integra esa respuesta. En pacientes con IC, la estimulación de los quimiorreceptores centrales y periféricos provoca aumento exagerado en la ventilación pulmonar y en la actividad



**Figura 2 -** Mecanismos de control autonómico en la insuficiencia cardíaca. La sensibilidad de los barorreceptores arteriales y receptores cardiopulmonares está disminuida, mientras que la sensibilidad de los quimiorreceptores está aumentada. La respuesta a ese balance alterado incluye aumento generalizado en la actividad simpática resultando en aumento de la presión arterial, ventilación, resistencia vascular renal y resistencia vascular periférica, mientras que hay disminución en la actividad parasimpática, resultando en aumento de la frecuencia cardíaca.

nerviosa simpática caracterizada por una potencialización selectiva de esas respuestas<sup>14,19</sup>.

### Contribución de los quimiorreflejos bajo condiciones de normoxia

Los quimiorreflejos (centrales y periféricos) ejercen un papel esencial en el control de la ventilación alveolar para garantizar que las tasas de intercambio gaseoso en los pulmones continuamente suplan la demanda metabólica por la captación de oxígeno y remoción de  $\text{CO}_2$ . Frecuentemente superestimado, entre tanto, es el hecho de que esos reflejos también ejercen importantes influencias en el control cardíaco y vascular para regular el flujo sanguíneo y entonces los niveles tisulares de intercambio gaseoso. Un componente importante para activación del quimiorreflejo es un aumento en la actividad simpática en los lechos vasculares. Esa respuesta ayuda a la manutención de la presión arterial frente a los efectos directos vasodilatadores de la hipoxemia o hipercapnia, y entonces auxilia en la manutención de la presión adecuada para el flujo sanguíneo e intercambio gaseoso en los tejidos.

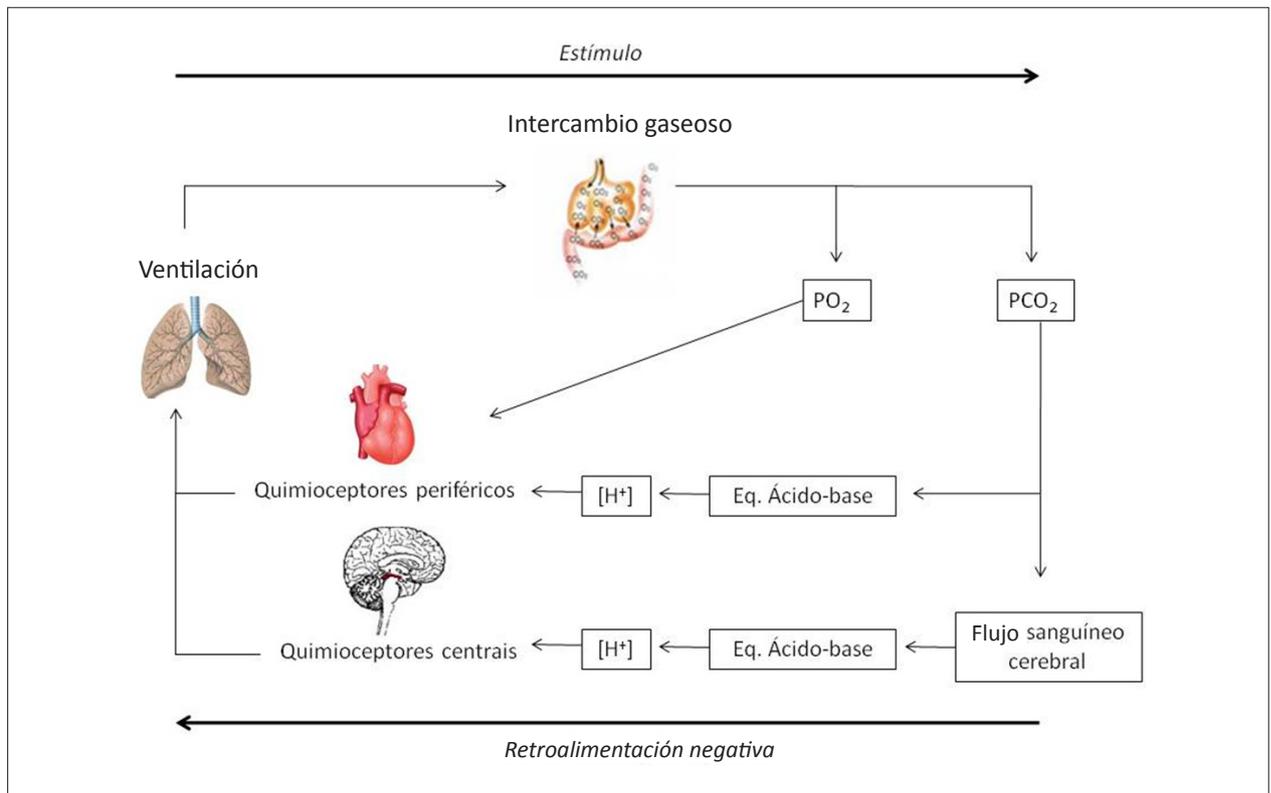
La idea de que los quimiorreflejos contribuyen a la actividad simpática de reposo en estados patológicos ha sido la hipótesis que los quimiorreflejos no estarían activados en el reposo (normoxia e isocapnia) y entonces deberían tener pequeña influencia en el tono simpático bajo condiciones normales. Mientras tanto, esa hipótesis se muestra controvertida. En individuos normales en reposo, la hiperoxia, que inhibe la actividad de quimiorreceptores periféricos, disminuye la actividad nerviosa simpática<sup>20</sup>. Entre

tanto, individuos con apnea del sueño tienen una actividad quimiorreflexa aumentada en condiciones de normoxia. Así, se puede sugerir que los quimiorreflejos contribuyen para el tono simpático aumentado en la insuficiencia cardíaca, aun en ausencia de hipoxia<sup>21</sup>.

### Quimiorreflejos y anomalías ventilatorias

La respiración es estimulada por los quimiorreflejos que incluyen los receptores centrales y periféricos, el sistema nervioso central y los músculos respiratorios. Los quimiorreflejos componen la parte de *feedback* negativo de un ciclo de retroalimentación. El ciclo es completado por la progresión en la cual la ventilación alveolar controla la extracción de  $\text{O}_2$  y eliminación de  $\text{CO}_2$ . La progresión del ciclo relaciona la dependencia de la  $\text{PCO}_2$  y de la  $\text{PO}_2$  en la ventilación<sup>22</sup>. La estimulación de los quimiorreceptores resulta en una ventilación alveolar aumentada que lleva a una eliminación aumentada de  $\text{CO}_2$  y caída en la  $\text{PCO}_2$ , estimulando los quimiorreceptores por medio del aumento de la concentración de iones  $\text{H}^+$ ; de esa forma, concluyendo la designación de retroalimentación negativa del sistema<sup>23</sup> (Figura 3).

La sensibilidad aumentada de los quimiorreflejos central y periférico puede ejercer un importante papel en el control ventilatorio alterado en la insuficiencia cardíaca, siendo encontrada correlación significativa entre la respuesta ventilatoria al ejercicio y la quimiosensibilidad hipoxémica al reposo<sup>24</sup>. La inhibición del quimiorreflejo periférico ha mostrado que aumenta el desempeño ante el ejercicio y



**Figura 3** - Flujograma ilustrando la influencia de los quimiorreflejos en el control de la ventilación. La ventilación pulmonar controla la  $PCO_2$  y la  $PO_2$ ; parte de estímulo del ciclo. La concentración arterial y central de ión hidrógeno ( $[H^+]$ ) son determinados por sus respectivos  $PCO_2$ , diferencia iónica, concentración de albúmina ( $[Alb]$ ) y de fosfato ( $[PO_4^{3-}]$ ). La concentración de iones  $H^+$  y la  $PO_2$  controlan la ventilación a través del estímulo ventilatorio de los quimiorreflejos, la parte de retroalimentación negativa del ciclo.

disminuye la respuesta ventilatoria en pacientes con IC. Esas observaciones sugieren que la hiperpnea exacerbada ante el ejercicio puede ser influenciada por el aumento de la actividad quimiorrefleja periférica en esos pacientes<sup>25,26</sup>. Una correlación positiva significativa fue encontrada entre la responsividad central ventilatoria hipercápnica y el porcentaje del tiempo de sueño en pacientes con IC y respiración de Cheyne-Stokes. El hecho de que  $O_2$  y  $CO_2$  suplementarios durante el sueño aumenten la respiración de Cheyne-Stokes sugiere una contribución de la quimiosensibilidad aumentada a ese desorden. Ese aumento también puede explicar la tendencia de que  $PaCO_2$  menores de lo normal sea observada durante el sueño y la vigilia en los individuos con respiración de Cheyne-Stokes<sup>26</sup>.

En la insuficiencia cardíaca de etiología chagásica las respuestas ventilatoria y autonómica fueron aumentadas con la estimulación del quimiorreflejo periférico. En contrapartida, las respuestas ventilatoria y autonómica disminuyeron durante la hipercapnia, asociada a la activación de los quimiorreceptores centrales en ese grupo de pacientes<sup>27,28</sup>.

Además de eso, es importante resaltar que al lado de la enfermedad de Chagas, la diabetes es una enfermedad que puede cursar con neuropatía autonómica llevando a la disautonomía y muchas veces pacientes con IC presentan diabetes como comorbilidad. Existen pocos estudios que

relacionan diabetes y la función quimiorreflexa. En modelos experimentales, estudios muestran que el quimiorreflejo se encuentra disminuido<sup>29</sup>. En humanos, se observa disminución del quimiorreflejo periférico en individuos con diabetes tipo 2, especialmente en relación a la respuesta a la hipoxia<sup>30</sup>.

### Influencia de la terapéutica medicamentosa en los quimiorreflejos central y periférico

La terapéutica medicamentosa es fundamental para mejor pronóstico en la IC. El tratamiento contemporáneo de la IC incluye betabloqueantes (BB), inhibidores de la enzima de la conversión de la angiotensina (I-ECA) y bloqueadores del receptor de la angiotensina II (BRA). La terapéutica con betabloqueantes modificó de forma importante la morbilidad y mortalidad de los enfermos con IC, como fue evidenciado en los estudios COPERNICUS<sup>31</sup>, CIBIS-II<sup>32</sup> y MERIT-HF<sup>33</sup>. Los betabloqueantes disminuyen la progresión de la disfunción ventricular izquierda, disminuyen actividad simpática y así mejoran el pronóstico de los pacientes con IC<sup>34</sup>. Sus efectos benéficos son evidentes independientemente de la edad o del riesgo bajo, intermedio o alto en que los pacientes se encuentran para IC<sup>35</sup>. Entre tanto eso no se traduce en mejora de la capacidad de ejercicio tanto en esfuerzo submáximo como máximo.

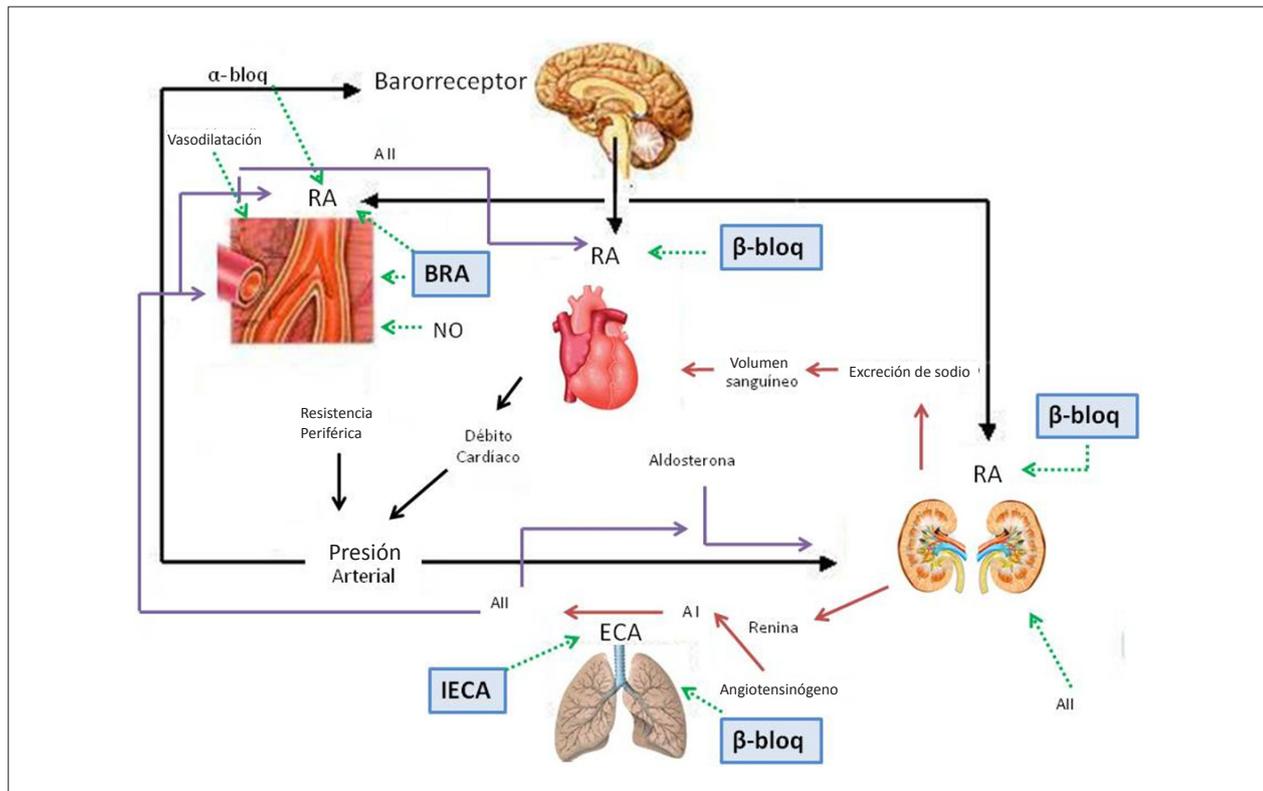
Los betabloqueantes pueden actuar en los receptores beta 1 y/o beta 2 adrenérgicos. El sistema respiratorio es

## Artículo de Revisión

caracterizado por prevalencia de receptores beta 2 que son caracterizados por regular el tono brónquico mientras que los receptores beta alveolares regulan la reabsorción de fluidos que afecta la difusión de los gases; entre tanto, más de 90% de los receptores beta se ubican en los alvéolos, en los cuales el tipo beta 2 predomina (70%)<sup>36,37</sup>. A pesar de que la terapéutica con betabloqueantes es un tratamiento efectivo para la IC, hasta el presente momento, apenas algunos estudios evaluaron los efectos de betabloqueantes en la hiperventilación inducida por el ejercicio<sup>38</sup>. Además de eso, no existen datos a respecto al efecto de los betabloqueantes durante el ejercicio bajo condiciones de hipoxia, cuando la hipoxemia arterial aumenta la actividad de los quimiorreceptores<sup>39</sup>.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) inhiben la conversión de angiotensina I (AI) en angiotensina II (AII), disminuyendo los niveles de esta en sangre. La formación de la AII envuelve un clivaje secuencial del angiotensinógeno. Por la acción de la renina, sintetizada por el riñón, el angiotensinógeno es desdoblado en angiotensina I, que es entonces hidrolizada en angiotensina

II, por la acción de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA). El sistema renina-angiotensina-aldosterona puede ser bloqueado en diferentes lugares y por mecanismos diversos. La actividad de la enzima de conversión de angiotensina es predominantemente encontrada en el endotelio de los vasos de los pulmones. La angiotensina II promueve liberación de aldosterona por la suprarrenal. Los agentes que inhiben la ECA interfieren en la conversión de la AI en AII, esta considerada una de las más importantes hormonas sistémicas, entre las cuales se incluyen noradrenalina, vasopresina y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II (BRA) son fármacos que actúan en los receptores AT1, responsables por todas las acciones conocidas de la AII, incluyendo vasoconstricción, liberación de aldosterona y efectos en el miocardio y en la vasculatura (Figura 4). Existen hipótesis para explicar su influencia en la dinámica de los quimiorreflejos central y periféricos. A pesar de que los mecanismos celulares y moleculares envueltos en el aumento de la sensibilidad de los quimiorreceptores carotídeos durante la IC aun están poco elucidados, existen evidencias de que el aumento de



**Figura 4** - Los betabloqueantes ( $\beta$ -bloq), y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA) pueden actuar en los receptores adrenérgicos (RA) cardíacos, renales, vasculares o centrales. La formación de la angiotensina II (AII) envuelve un clivaje secuencial del angiotensinógeno. Por la acción de la renina, sintetizada por el riñón, el angiotensinógeno es desdoblado en angiotensina I, que es entonces hidrolizada en angiotensina II, por la acción de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), encontrada predominantemente en los pulmones. El sistema renina-angiotensina-aldosterona puede ser bloqueado en diferentes lugares y por mecanismos diversos. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) inhiben la conversión de angiotensina I (AI) en angiotensina II (AII), disminuyendo los niveles de ésta en sangre. Los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II (BRA) son fármacos que actúan en los receptores AT1, responsables por todas las acciones conocidas de la angiotensina II, incluyendo vasoconstricción, liberación de aldosterona y efectos en el miocardio y en la vasculatura. En última instancia, habrá disminución de la activación simpática. Los niveles plasmáticos y tisulares de angiotensina II están aumentados en la IC y, además de eso, algunos estudios relacionan la hipersensibilidad de los quimiorreceptores en la IC al aumento en las concentraciones de AII y a la disminución en las concentraciones de óxido nítrico (NO). La concentración endógena de AII y la expresión de los receptores AT1 media el aumento de la sensibilidad de los quimiorreceptores a la hipoxia.

la concentración de la angiotensina II en el sistema nervioso central acentúa la sensibilidad quimiorrefleja periférica y aumenta la actividad nerviosa simpática periférica<sup>40,41</sup>.

Los niveles plasmáticos y tisulares de angiotensina II están aumentados en la IC y, además de eso, algunos estudios relacionan la hipersensibilidad de los quimiorreceptores en la IC al aumento en las concentraciones de AII y a la disminución en las concentraciones de óxido nítrico<sup>42,43</sup>. Estudios recientes demostraron que concentración endógena de AII y la expresión de los receptores AT1 están aumentados en los corpúsculos carotídeos en modelos animales de IC, y que eso media el aumento de la sensibilidad de los quimiorreceptores a la hipoxia. De esa forma, el tratamiento medicamentoso con BRA podría afectar los quimiorreflejos en la IC, pero los estudios son, en su mayoría, experimentales en modelos animales, lo que limita la conclusión del comportamiento de esos mecanismos en humanos<sup>41,44</sup>.

## Perspectivas

A pesar de resultados divergentes, actualmente gran número de evidencias apunta para que haya un aumento en la actividad de los quimiorreflejos centrales y periféricos en la insuficiencia cardíaca, lo que se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. A pesar de que los mecanismos responsables por la sensibilidad quimiorrefleja central alterada aun sean oscuros, las alteraciones resultantes

pueden ser responsables, en parte, por el aumento de la respuesta ventilatoria ante ejercicio, disnea, respiración de Cheyne-Stokes e hiperactivación simpática observados en la insuficiencia cardíaca. Los fármacos utilizados en el manejo clínico de la insuficiencia cardíaca, a pesar de que disminuyen hiperestimulación simpática y la sensibilidad de los quimiorreflejos central y periférico, no mejoran el desempeño ante el ejercicio, aun amenizando síntomas como la disnea. De esa forma, la génesis de las señales y síntomas del síndrome de la insuficiencia cardíaca requiere mayores esclarecimientos para que se pueda intervenir y tratar ese síndrome de modo de mejorar pronóstico, calidad de vida y desempeño ante actividades cotidianas.

## Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

## Fuentes de Financiamiento

El presente estudio no tuvo fuentes de financiamiento externas.

## Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

## Referencias

1. 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.
2. 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.
3. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med*. 2003; 348 (20): 2007-18.
4. Ramos RB, Fabri J 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.
5. Guimarães JI, Mesquita ET, Bocchi EA, Vilas-Boas F, Montera MW, Moreira MCV, 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
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.
10. 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.
11. 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.
12. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiologia médica. 11ª. ed. São Paulo: Elsevier; 2006.
13. 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.
14. Corrêa LMA, Santos TSNP, Moura THP, Negrão CE. Alterações autonômicas na insuficiência cardíaca: benefícios do exercício físico. *Rev SOCERJ*. 2008; 21 (2): 106-11.
15. 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.
16. 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.
17. 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.

## Artículo de Revisión

18. Gelfand R, Lambertsen CJ. Dynamic respiratory response to abrupt change of inspired CO<sub>2</sub> at normal and high PO<sub>2</sub>. *J Appl Physiol*. 1973; 35 (6): 903-13.
19. 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.
20. Seals DR, Johnson DG, Fregosi RE. Hyperoxia lowers sympathetic nerve activity at rest but not during exercise in humans. *Am J Physiol*. 1991; 260 (5 Pt 2): R873-8.
21. Schultz HD, Sun SY. Chemoreflex function in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2000; 5 (1): 45-56.
22. Duffin J. Role of acid-base balance in the chemoreflex control of breathing. *J Appl Physiol*. 2005; 99 (6): 2255-65.
23. Ainslie PN, Duffin J. Integration of cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement and interpretation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009; 296 (5): R1473-95.
24. 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.
25. 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.
26. Hanly P, Zuberi N, Gray R. Pathogenesis of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure: relationship to arterial PCO<sub>2</sub>. *Chest*. 1993; 104 (4): 1079-84.
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 Drugs 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.