

## Comportamento do Ergorreflexo na Insuficiência Cardíaca

### *Ergoreflex Activity in Heart Failure*

Juliana Fernanda Canhadadas Belli, Fernando Bacal, Edimar Alcides Bocchi, Guilherme Veiga Guimarães

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - InCor HC FMUSP, São Paulo, SP - Brasil

### Resumo

Grande número de evidências tem sugerido a existência de uma rede de reflexos que se tornam hiperativos secundariamente a alterações músculo-esqueléticas que ocorrem na síndrome da insuficiência cardíaca (IC). Estes, aliados aos reflexos cardiovasculares simpato-inibitórios, suprimidos na síndrome, podem contribuir para a intolerância ao exercício físico. A hiperativação dos sinais originados dos receptores localizados nos músculos esqueléticos (mecanorreceptores - metaborreceptores) é uma hipótese proposta recentemente para explicar a origem dos sintomas de fadiga e dispnéia e os efeitos benéficos do treinamento físico na síndrome da IC. Na IC, outras alterações nos sistemas de controle reflexo, que não são mutuamente exclusivos, contribuem para dispnéia. Estimulação inapropriada dos barorreceptores arteriais com consequente falta de inibição da descarga do metaborreflexo muscular e quimiorreflexo carotídeo e aumento da vasoconstrição renal com liberação de angiotensina II pode também ser considerada. 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 simpato-excitatório encontrado na IC, não tem sido amplamente estudados. Assim, o problema se ambos os receptores musculares (mecano e metaborreceptores) estão envolvidos na gênese da exacerbação do ergorreflexo observado na IC ainda fica a ser resolvido. Dessa forma, essa revisão tem por objetivo integrar os conhecimentos a respeito do mecano e metaborreflexo (ergorreflexo) na síndrome da insuficiência cardíaca bem como esclarecer a influência da terapêutica medicamentosa da IC no ergorreflexo.

### Palavras-chave

Hiperventilação, insuficiência cardíaca, fadiga muscular, exercício.

### Introdução

Grande número de evidências tem sugerido a existência de uma rede de reflexos que se tornam hiperativos secundariamente a alterações músculo-esqueléticas que ocorrem na síndrome da insuficiência cardíaca (IC)<sup>1</sup>. Estes reflexos hiperativos, aliados aos reflexos cardiovasculares simpato-inibitórios, suprimidos na síndrome, podem contribuir para a intolerância ao exercício físico<sup>2,3</sup>.

Durante a atividade física, pacientes com IC apresentam maior ventilação, para determinada carga de trabalho quando comparados a indivíduos normais<sup>4</sup>. Esse fato gera baixa eficiência ventilatória e relaciona-se com alta ventilação relativa à produção de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), que é forte preditor de mau prognóstico, além de ser um fator limitante ao exercício<sup>5-7</sup>. 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<sup>4,8</sup>. A hiperativação dos sinais originados dos receptores localizados nos músculos esqueléticos (mecanorreceptores - metaborreceptores) sustenta uma hipótese proposta recentemente para explicar a origem dos sintomas de fadiga e dispnéia e os efeitos benéficos do treinamento físico na síndrome da IC<sup>8</sup>.

Os reflexos cardiovasculares traduzem a atividade simpática aumentada nos indivíduos com IC. Apesar das alterações desses reflexos serem constantemente usadas para ilustrar a excitação simpática observada na IC, a interação entre esses reflexos em condições normais e patológicas, especialmente sua contribuição para o estado simpato-excitatório encontrado na IC, não tem sido amplamente estudados<sup>9</sup>. Dessa forma, essa revisão tem por objetivo integrar os conhecimentos a respeito do mecano e metaborreflexo (ergorreflexo) na síndrome da insuficiência cardíaca bem como esclarecer a influência da terapêutica medicamentosa da insuficiência cardíaca no ergorreflexo.

### Reflexos cardiovasculares

#### Controle cardiovascular e ventilatório durante o exercício: conceitos gerais

O sistema nervoso autônomo permite ao organismo ajustar sua circulação e ventilação para manter o aporte de oxigênio para os tecidos, assim, o equilíbrio autonômico é mantido pela complexa interação entre o barorreflexo arterial, quimiorreflexo central e periférico, ergorreflexo e reflexo de estiramento pulmonar<sup>10</sup>. Durante o exercício, a hemodinâmica central e as respostas ventilatórias estão sob controle do

Correspondência: Juliana Fernanda Canhadadas Belli •

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 / Bloco I, 1º Andar - Laboratório de Insuficiência Cardíaca e Transplante - 05403-900, São Paulo, SP - Brasil  
E-mail: jfcbelli@uol.com.br

Artigo recebido em 19/12/09; revisado recebido em 02/05/10; aceito em 13/07/10.

sistema nervoso autônomo, que depende da interação entre os receptores do córtex motor cerebral e aferências periféricas (barorreceptores, mecano e metaboceptores)<sup>11</sup>. Esse sistema regula o débito cardíaco, condutância vascular e ventilação na tentativa de ofertar o fluxo sanguíneo oxigenado adequado para eliminar subprodutos metabólicos musculares.

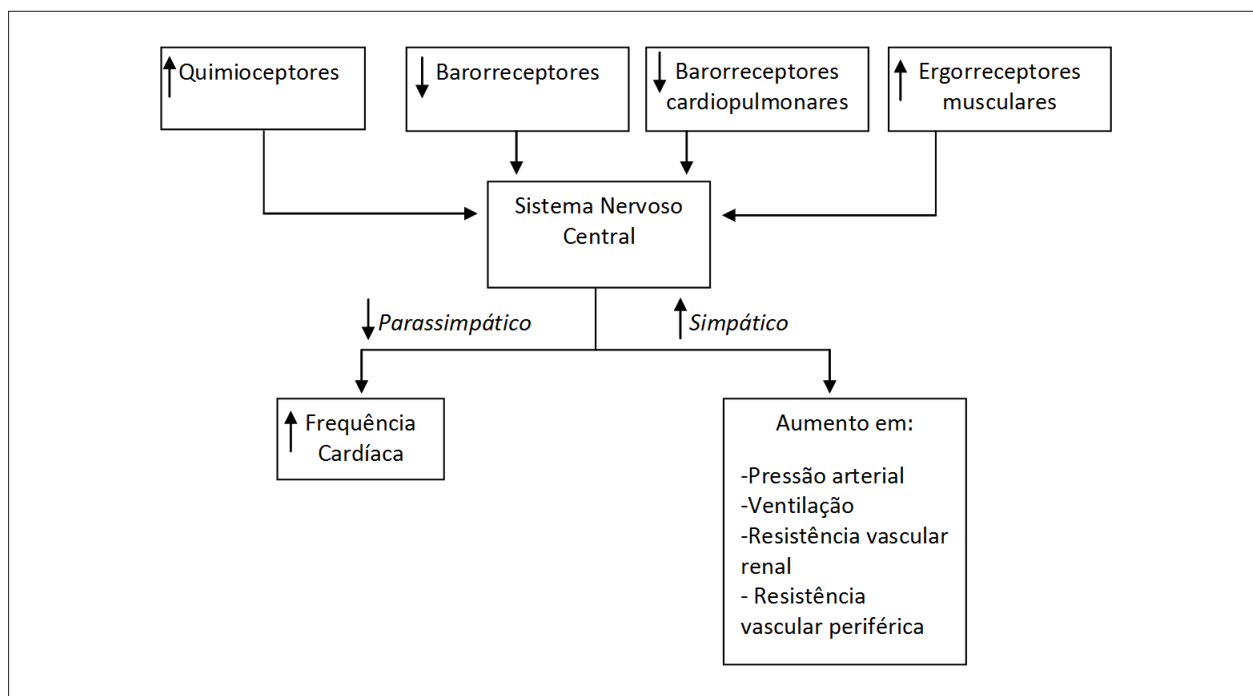
No início do exercício, o córtex motor estabelece um nível basal da atividade eferente simpática e parassimpática, que é, por sua vez, modulado pelos sinais originados dos barorreceptores arteriais e dos receptores articulares, tendíneos e musculares. Os barorreceptores trabalham controlando a vasodilatação muscular e a frequência cardíaca através de ativação simpática, mantendo assim a pressão arterial, contrabalanceando qualquer desbalanço entre resistência vascular e débito cardíaco. Por outro lado, receptores musculares ativam aferências nervosas que, por sua vez, induzem ajustes cardiovasculares simpático-mediados em resposta às condições mecânicas e metabólicas do músculo em trabalho<sup>8,11</sup>. Há evidências de que o desequilíbrio autônomo contribua para a patogênese e progressão da insuficiência cardíaca. Inicialmente, o desequilíbrio leva ao aumento da pressão arterial, ventilação, resistência vascular renal e resistência vascular periférica, e consequente aumento da frequência cardíaca, podendo ser esse desequilíbrio o responsável pela progressão da doença<sup>11</sup>. Uma síntese das alterações autonômicas encontradas na IC, bem como suas interações pode ser observada na Figura 1.

Duas classes de mecanismos neurais foram postuladas como sendo a origem no aumento da taxa de ventilação, frequência cardíaca, descarga nervosa simpática e contratilidade cardíaca

durante o exercício. A primeira é o sistema de comando central que envolve a ativação direta dos sistemas de locomoção, autônomo e circuitos ventilatórios através dos processos nervosos ocorridos no início do exercício<sup>12,13</sup>. A segunda classe de mecanismos é a rede de reflexos que pode ativar circuitos autônômicos e ventilatórios medulares através de sinais advindos da periferia, como os aferentes musculares dos tipos III e IV, que são ativados durante o exercício<sup>14</sup>. Evidências mostram funções para ambos os mecanismos neurais nas respostas cardiovasculares e respiratórias ao exercício<sup>15</sup>. Essas aferências musculares tipos III e IV são definidas como ergorreceptores, pois são estimuladas pelo trabalho muscular. Foram classificadas em mecanorreceptores, que são sensíveis ao movimento; e metaborreceptores que captam estímulos químicos relacionados ao trabalho muscular. A ativação dessas aferências pode afetar a frequência cardíaca, pressão arterial, débito cardíaco, volume sistólico, ventilação e atividade nervosa simpática captadas através da microneurografia<sup>1,16</sup>.

### Controle mecanorreflexo e metaborreflexo

O controle neural circulatório e respiratório dos eventos mecânicos e metabólicos que ocorrem nos músculos envolvidos no exercício físico são conhecidos como reflexo pressor do exercício. Durante a atividade física, a estimulação mecânica muscular associada à contração pode estimular terminações nervosas eferentes e determinar um reflexo cardiovascular, o mecanorreflexo. Os mecanorreceptores estimulam principalmente fibras aferentes mielinizadas tipo III que respondem, principalmente a estímulos mecânicos. As fibras aferentes do tipo III disparam no início da contração



**Fig. 1** - Mecanismos de controle autonômico na insuficiência cardíaca. A sensibilidade dos barorreceptores arteriais e dos receptores cardiopulmonares está diminuída, enquanto a sensibilidade dos quimiorreceptores está aumentada, bem como é observado o aumento da atividade de ergorreceptores musculares (que desencadeia o ergorreflexo). A resposta a esse balanço alterado inclui aumento generalizado na atividade simpática que resulta em aumento da pressão arterial, ventilação, resistência vascular renal e resistência vascular periférica, enquanto há diminuição na atividade parassimpática, que provoca aumento da frequência cardíaca.

(têm ativação precoce em relação aos metaborreceptores) e sua taxa de disparo tende a se adaptar caso a tensão muscular seja mantida constante.

Com a progressão do esforço metabólitos como ácido láctico, adenosina, fosfato, cininas e cátions são produzidos no músculo esquelético, além da produção o aporte sanguíneo para o músculo esquelético pode não ser suficiente prejudicando a cinética de remoção dos subprodutos do metabolismo como ácido láctico, íons hidrogênio, adenosina, potássio, íons fosfato, ácido aracdônico, entre outros. Essas substâncias se acumulam com o aumento do estresse e, quando a oferta de oxigênio não pode alcançar as demandas metabólicas do músculo em contração, os metaborreceptores musculares são ativados. Isso, por sua vez, leva à regulação reflexa do sistema cardiovascular, comumente chamado de metaborreflexo. Fibras aferentes não mielinizadas do tipo IV são sensíveis a metabólitos, especialmente à acidose, e também sensíveis a prostaglandinas e bradicininas<sup>17</sup>. Uma vez ativadas, estimulam diretamente o *drive* simpático, que leva a aumento da ventilação pulmonar e vasoconstrição nos músculos que não estão em exercício, efeito que, combinado, leva mais sangue oxigenado aos músculos esqueléticos em atividade. A estimulação das fibras aferentes tipo III e IV parece ser essencial para a resposta hemodinâmica normal ao exercício em indivíduos saudáveis. A maioria das fibras aferentes dos grupos III e IV entra na medula espinhal via corno dorsal; impulsos dessas fibras provavelmente apresentam diversos níveis de integração, o reflexo parece não necessitar do tronco cerebral apesar de haver um nível de integração supraespinhal.

Durante o exercício, há contração muscular seguida de acúmulo de metabólitos, dessa forma, mecano e metaborreflexo, sobrepõem-se. A medula espinhal é, provavelmente, a área controladora da resposta cardiovascular durante a ativação do mecano e metaborreflexo<sup>17,18</sup>. Dessa forma, mesmo em termos de diferenciação anatômica e quanto aos gatilhos fisiológicos, existe um grau de sobreposição entre “mecano” e “metaborreceptores” e observações mais recentes desafiam a descrição clássica desses receptores como estruturas distintas<sup>19,20</sup>. Dessa forma, utilizamos o termo “ergorreceptores”, que contempla ambos os tipos de aferências, e ergorreflexo, o reflexo desencadeado por ambos os tipos de receptores<sup>16,21-23</sup>.

### A hipótese muscular

A insuficiência cardíaca causa limitações às atividades habituais no que diz respeito às mudanças ocorridas no sistema de transporte do oxigênio desde o centro (o coração, pulmão e controle neural) até a periferia (circulação, *status* neuro-hormonal, reflexos, sistema nervoso autonômico e metabolismo muscular). Uma questão chave têm sido se esse desbalanço é mecanicamente importante ou é meramente o resultado da somação de fatores associados à má função cardíaca e consequente inatividade física. Nos últimos vinte anos se desenvolveu a hipótese muscular, que atribui às anormalidades no músculo periférico a origem dos sintomas e anormalidades nos reflexos vistos na insuficiência cardíaca. O músculo esquelético, ao se tornar anormal na insuficiência cardíaca, sinalizaria padrões alterados do controle

cardiorrespiratório resultando, assim em sintomas como a dispnéia, fadiga e a hiperpneia, comumente referidos pelos portadores de IC<sup>23</sup>.

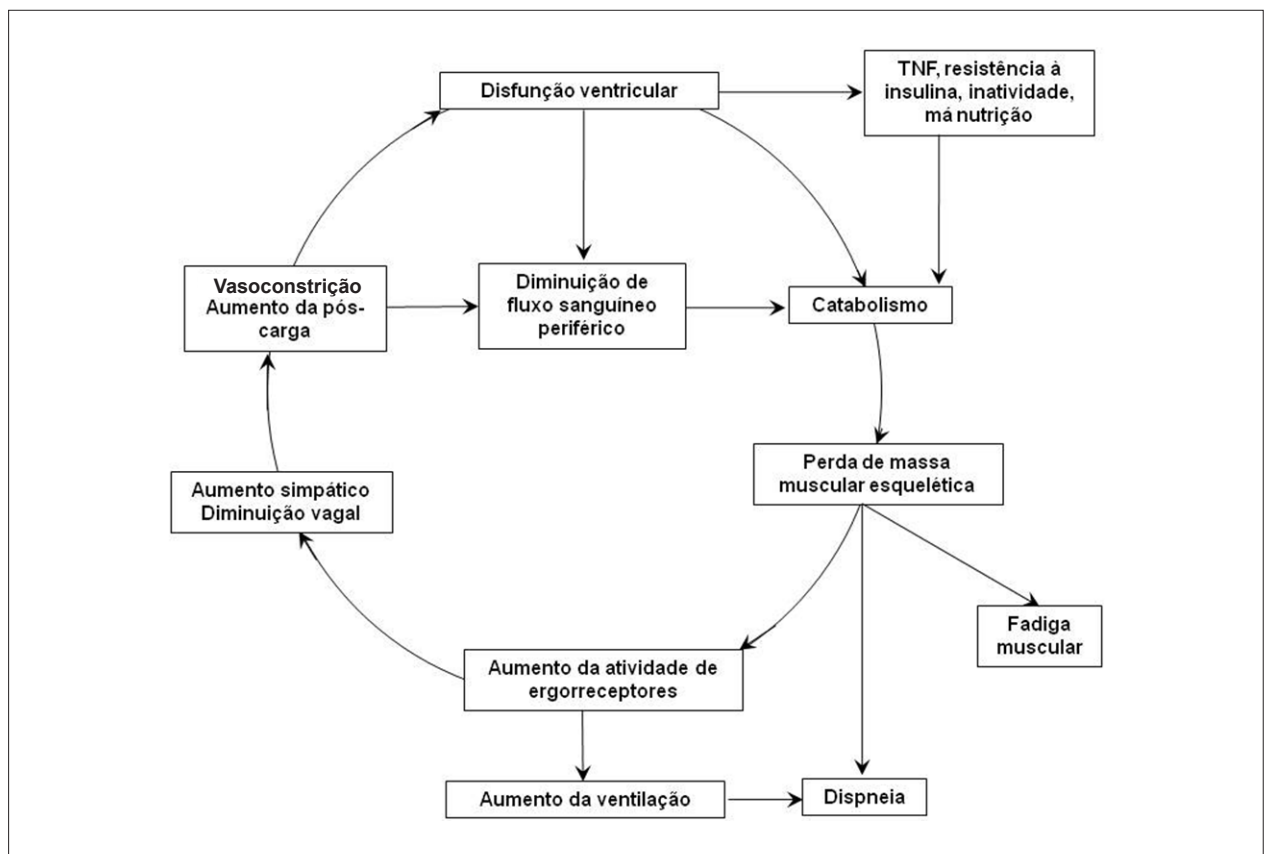
Essa hipótese propõe outro ciclo de deterioração similar aos de ativação neuroendócrina. A redução na função ventricular acarreta em efeitos metabólicos que deterioram, em última instância, o músculo esquelético e geram anormalidades no metabolismo e função muscular. Em resposta ao acúmulo precoce de metabólitos no músculo em exercício, ocorre ativação exacerbada do ergorreflexo, e isso é percebido pelo indivíduo tanto como fadiga muscular, quanto como dispnéia; além disso, há, reflexamente, aumento do tônus simpático, taquicardia, vasoconstrição de leitos vasculares à distância dos músculos que não estão em exercício além da resposta ventilatória excessiva ao exercício (Figura 2)<sup>1</sup>. Essas mudanças inicialmente são benéficas para manter a pressão arterial adequada e a perfusão em áreas mais nobres. Entretanto, a longo prazo, essa situação se torna danosa e causa vasoconstrição permanente, resposta vascular e endotelial, inflamação e necrose, que altera a função de outros órgãos, incluindo rins, pulmões e músculo cardíaco<sup>18</sup>.

As anormalidades dos músculos esqueléticos encontradas nos portadores de IC, descritas anteriormente, são principalmente o predomínio do metabolismo oxidativo sob o glicolítico e mudanças ultraestruturais na composição muscular (tipo de fibra, número de mitocôndrias e função endotelial). Dessa forma, ocorre acidose precoce, depleção dos compostos de alta energia desenvolvidos durante o exercício, que por sua vez desencadeariam outros mecanismos compensatórios que iriam, em indivíduos normais, manter o desempenho muscular esquelético. Esses mecanismos provocariam estimulação de vários aferentes, incluindo ergorreceptores musculares, que comunicam com o tronco cerebral sobre o nível de trabalho muscular, desencadeando, assim, o ergorreflexo<sup>16,21-23</sup>.

### Fatores desencadeantes do ergorreflexo

O ergorreflexo tem sido estudado desde a década de 90, quando a hipótese muscular propôs que a intolerância ao exercício estaria relacionada com as alterações dos músculos periféricos<sup>24</sup>. Desde então, o instrumento para avaliá-lo tem sido a oclusão circulatória regional (OCR) após contração muscular<sup>25,26</sup>.

De maneira geral, a técnica inclui duas sessões de exercício desenvolvidas de forma randomizada: (1) o exercício controle usando movimentos repetitivos, seja de membros superiores ou inferiores, (ergômetro de braço ou perna, *handgrip*), em intensidade submáxima. (2) um manguito de pressão é posicionado em um dos membros em exercício; o mesmo protocolo de exercícios do controle deve ser feito, entretanto, aproximadamente dez segundos antes do final do esforço, o manguito de pressão do membro em exercício começa a ser insuflado e então se faz 3 minutos de oclusão circulatória regional, através de uma pressão de pelo menos 30 mmHg acima da pressão sistólica obtida na última mensuração da pressão arterial. Após o manguito insuflado, solicita-se que o sujeito relaxe, o exercício então cessa e a contribuição dos ergorreceptores é avaliada pelo aprisionamento dos



**Fig. 2** - Na hipótese muscular, a redução inicial da função ventricular e consequente inatividade ativam o estado catabólico e reduzem os fatores anabólicos, o que leva à perda de massa muscular e à disfunção musculoesquelética. Isso, por sua vez, sensibiliza os ergorreceptores musculares, que levam à intolerância ao exercício e à excitação simpática. Em consequência, os efeitos combinados do estado catabólico e da inatividade pioram ainda mais a estrutura e função do músculo esquelético e podem, eventualmente, levar à progressão da doença (Adaptado de Piepoli, M. e cols., *Circulation* 1996;93:940-9521).

metabólitos produzidos durante o exercício. Durante a avaliação da atividade do ergorreflexo, os sujeitos devem respirar ar através de uma peça bucal, com *clip* nasal e, os gases expirados e a ventilação devem ser coletados, assim como valores de pressão arterial e frequência cardíaca. Esse protocolo têm mostrado fixar o estado metabólico do músculo e prolongar a ativação dos ergorreceptores<sup>1,23,27</sup>.

Duas abordagens podem ser utilizadas para se estudar o ergorreflexo: durante o esforço, pela redução do fluxo sanguíneo ao músculo ou ao final do esforço reduzindo o fluxo sanguíneo e causando isquemia pós-exercício, o que aprisiona os metabólitos produzidos previamente durante a contração muscular. A última abordagem, de se causar isquemia pós-exercício, isola o comando central e o mecanorreflexo do metaborreflexo. A avaliação do ergorreflexo contempla tanto mecano quanto metaborreceptores muscular e como explicado anteriormente, suas funções se sobrepõem no exercício. Entretanto, no início do exercício, alguns autores consideram a avaliação apenas dos mecanorreceptores, testando assim o mecanorreflexo. A técnica consiste em três minutos de exercício passivo seguido de 3 minutos de exercício ativo, separados por um período de repouso de 3 minutos. Em geral, o movimento é descrito em ergômetro de membros inferiores tanto na movimentação passiva quanto na ativa.

Para quantificar a resposta ventilatória atribuída ao trabalho muscular é mensurada a razão entre o aumento da ventilação (VE) pela unidade de aumento de  $VO_2$  ( $dVE/dVO_2$ ) tanto nos movimentos passivos quanto ativos. A contribuição do mecanorreflexo ao exercício é quantificada como a diferença na elevação da razão  $dVE/dVO_2$  entre o exercício passivo e o ativo<sup>28,29</sup>. Entretanto, a literatura acerca da avaliação de mecanorreceptores de maneira isolada, como descrito, é escassa e, além disso, Scott e cols.<sup>28,29</sup> não encontraram resposta significativa dos mecanorreceptores traduzida pelo aumento na ventilação seja em pacientes com IC ou em controles normais. Isso pode ser atribuído ao fato da ativação isolada ser pouco usual uma vez que a maioria das atividades cotidianas é de natureza submáxima, havendo acúmulo de metabólitos no músculo esquelético, ativando, assim, não só mecanorreceptores, como também metaborreceptores. Dessa forma, a avaliação do ergorreflexo, que contempla tanto mecano quanto metaborreceptores é mais frequente na literatura e mais reprodutível<sup>1,18,20,23</sup>.

A maioria dos autores preconiza o uso de exercícios submáximos para o teste de ergorreflexo (entre 50 e 70% do  $VO_2$  pico). Em estudo realizado pelo nosso grupo em pacientes portadores de IC beta-bloqueados, foi demonstrado na OCR em um dos membros inferiores após o teste de

caminhada de seis minutos em esteira, que representa atividades cotidianas, não ocorreu ativação dos mecanismos de ergorreflexo, sugerindo que esses mecanismos estariam ativados apenas aos esforços mais intensos e/ou máximos<sup>29,30</sup>. Ainda não consta na literatura a avaliação do ergorreflexo durante ou após a atividade de caminhada, no entanto, essa seria a atividade física mais comumente realizada pelos pacientes com insuficiência cardíaca. Essa atividade pode ser reproduzida pelo teste de caminhada dos seis minutos, pois há correspondência com a demanda metabólica das atividades diárias<sup>31,32</sup>.

Em relação ao membro a ser testado, se a oclusão circulatória regional será feita no membro superior ou inferior, há estudos utilizando tanto um quanto outro, entretanto estudos prévios utilizaram protocolos de exercícios localizados de braço, e observaram uma variação da ventilação após OCR<sup>1,22,33,34</sup>. No entanto, esta técnica envolve um grupo pequeno de músculos e talvez o metabolismo anaeróbio seja predominante nesse tipo de exercício, superestimando os resultados. Outros estudos utilizaram protocolos com dorsiflexão de tornozelo e em cicloergômetro, encontrando resultados similares<sup>35</sup>. Ainda permanece controverso na literatura o método mais adequado para testar fidedignamente esse reflexo. Em estudo que comparou o ergorreflexo em diferentes grupos musculares no mesmo paciente com insuficiência cardíaca, observou-se que os resultados que se atribuem à maior ou menor atividade do ergorreflexo são dependentes do grupo muscular, tipo de fibra e metabolismo oxidativo ou glicolítico envolvidos no exercício<sup>36</sup>.

### Ergorreflexo na insuficiência cardíaca

A fadiga muscular mesmo diante de exercícios físicos moderados é um problema comum associado a sujeitos que sofrem de insuficiência cardíaca (IC). Durante o exercício na IC, o débito cardíaco é diminuído e o controle da pressão arterial se dá mais por respostas vasculares periféricas resultantes do aumento da atividade nervosa simpática e aumento da secreção de hormônios vasoativos. Além disso, o fluxo sanguíneo para o músculo esquelético ativo é reduzido, o que pode levar a isquemia relativa<sup>37</sup>. Alguns estudos mostram que parte do aumento do tônus simpático que ocorre durante exercício moderado em portadores de IC resulta da ativação do ergorreflexo<sup>38,39</sup>. Durante o exercício físico, a habilidade da vasculatura periférica dilatar relaciona-se com o maior nível de débito cardíaco e nesse processo a pressão arterial é mantida. Entretanto, se a capacidade do fluxo sanguíneo periférico for maior do que o DC, como foi sugerido recentemente<sup>40</sup>, a influência de outro controle deve estar interposta entre o coração e os vasos dos músculos-esqueléticos para manter a pressão arterial, garantindo assim que o fluxo sanguíneo cerebral e cardíaco esteja preservado. A relação entre o sistema nervoso simpático e a vasoconstrição ajuda nessa função regulatória. (Figura 3) A principal consequência hemodinâmica da ativação do ergorreflexo é o aumento da pressão arterial. Essa resposta é atingida primariamente pelo aumento da resistência vascular sistêmica devido à vasoconstrição periférica resultante do aumento da atividade simpática, enquanto o efeito na frequência cardíaca é variável.

A estimulação neuromuscular de metaborreceptores por meio de mudanças físico-químicas locais provoca hiperpneia reflexa. Em animais, a perfusão isolada de membro inferior com sangue em acidose, hipercapnia ou hipóxia bem como, perfusão com sangue venoso colhido previamente de membro inferior em exercício produz aumento na ventilação<sup>41</sup>. Similarmente ao que tem sido relatado para o metaborreflexo, o mecanorreflexo tem demonstrado ter a capacidade de produzir reflexos cardiovasculares. A distorção mecânica de campos receptores de terminações nervosas em músculos contráteis pode ativar os mecanoreceptores que tonicamente ativados, parecem ser os principais responsáveis pela elevação reflexa da pressão arterial induzida pelo exercício (mecanorreflexo)<sup>18,42</sup>.

Em estudo experimental, a ativação do metaborreflexo muscular causou aumento significativo na frequência cardíaca sem alterações no volume sistólico, resultando em grande aumento do débito cardíaco e pressão arterial média. Após redução da fração de ejeção de ventrículo esquerdo induzida nesses animais, ocorreram aumentos muito menores no débito cardíaco com a ativação do metaborreflexo muscular e, apesar de a frequência cardíaca aumentar, o volume sistólico diminuiu. Além disso, quando a FC manteve-se constante, não foi observado aumento do débito cardíaco com a ativação do metaborreflexo muscular, embora a pressão venosa central tenha aumentado substancialmente. Após bloqueio beta-adrenérgico, o débito cardíaco (DC) e o volume sistólico diminuíram com a ativação do metaborreflexo muscular, dessa forma, os autores concluíram que na IC, a habilidade do metaborreflexo muscular em aumentar a função ventricular pelos aumentos na contratilidade e na pressão de enchimento, está evidentemente diminuída<sup>43</sup>.

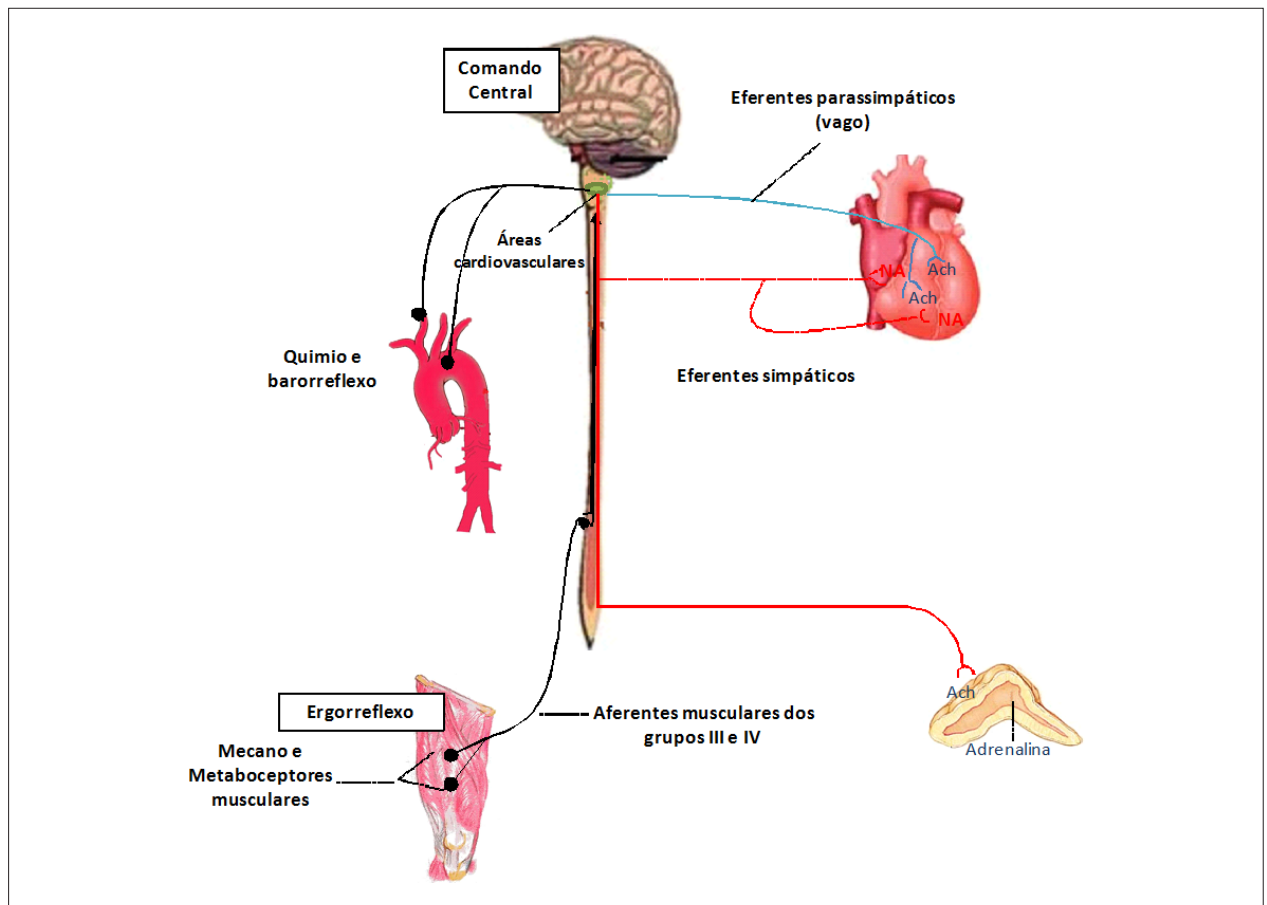
Scott e cols.<sup>29</sup> observaram em pacientes com insuficiência cardíaca moderada e grave, durante exercício de perna em cicloergômetro, ativação do ergorreflexo mostrado pela resposta ventilatória aumentada ao exercício, quando comparados a indivíduos normais e sugerem que essa hiperativação pode ser a origem da dispneia e fadiga frente ao exercício.

Piepoli e cols.<sup>23</sup> avaliaram 107 pacientes com IC e, comparados aos controles normais, observaram maior atividade do ergorreflexo na ventilação além de diminuição de massa muscular sendo que o ergorreflexo foi particularmente hiperativo nos pacientes caquéticos e sugeriram uma forte correlação entre depleção de massa muscular e hiperativação do ergorreflexo<sup>23</sup>.

### Influência da terapêutica medicamentosa no ergorreflexo

Na IC, outras alterações nos sistemas de controle reflexo, que não são mutuamente exclusivas, contribuem para dispneia. Uma baixa estimulação inapropriada dos barorreceptores arteriais com conseqüente falta de inibição da descarga do metaborreflexo muscular e quimiorreflexo carotídeo e aumento da vasoconstrição renal com liberação de angiotensina II pode também ser considerada<sup>23</sup>.

Os beta-bloqueadores, usados pela maioria dos pacientes com IC (83%), são uma terapêutica bem reconhecida e efetiva na sobrevivência desses pacientes, mas têm efeitos controversos na tolerância ao exercício. Não há informação sobre seu efeito no ergorreflexo. Considerando que o ergorreflexo é mediado



**Fig. 3** - Controle neural cardiovascular durante o exercício. Sinais neurais originados no cérebro (comando central), na aorta e nas artérias carótidas (químico e barorreflexo) e nos músculos esqueléticos (ergorreflexo) são conhecidos por modular a atividade simpática e parassimpática durante o exercício. As alterações no tônus autonômico induzem mudanças na frequência cardíaca e na contratilidade, além de alterações no diâmetro dos vasos e liberação de adrenalina pela medula da glândula adrenal. Como resultado, mudanças na frequência cardíaca, débito cardíaco e resistência vascular sistêmica medeiam alterações na pressão arterial média apropriada para determinada intensidade de exercício. ACh - acetilcolina; NA - Noradrenalina.

pelo sistema nervoso simpático e os beta-bloqueadores são bloqueadores adrenérgicos, podemos sugerir que estes podem afetar sua hiperativação pela redução do tônus simpático. Além disso, nos estudos da ativação do ergorreflexo em IC, foram incluídos, em média, apenas 30% de pacientes em uso de beta bloqueador<sup>1,8,22,28</sup>. Assim, não existem estudos que tenham avaliado o efeito da terapêutica com beta-bloqueadores em pacientes com IC e novas pesquisas são necessárias para esclarecer essa interrelação.

### Perspectivas

Conforme exposto, muitos estudos mostraram que o mecanorreflexo medeia a desregulação hemodinâmica observada na insuficiência cardíaca. Dessa forma, o problema se ambos os receptores musculares (mecano e metaborreceptores) estão envolvidos na gênese da exacerbação do ergorreflexo observado na IC ainda fica a ser resolvido. De uma perspectiva clínica, seria útil verificar se o bloqueio químico dos receptores que medeiam o metaborreflexo podem limitar a hiperatividade simpática observada nos pacientes com IC.

De acordo com a hipótese muscular seria mais apropriado e efetivo tratar a causa, as anormalidades músculo-esqueléticas, em vez de tratar as consequências da ativação do ergorreflexo como vasoconstrição periférica e ativação simpática. Ensaios randomizados e controlados têm mostrado que o treinamento físico aumenta o consumo de oxigênio e melhora o equilíbrio neuro-hormonal na IC<sup>44</sup>. Em particular, aumenta a densidade mitocondrial e atividade de enzimas oxidativas, aumenta a densidade capilar e desloca em direção ao metabolismo aeróbio associado com a redução na ativação do metaborreflexo na IC. De certa forma, a hipótese muscular se assemelha a outros ciclos viciosos na insuficiência cardíaca, nas quais muitas das respostas fisiológicas parecem ser adaptativas a princípio e, ao longo do tempo, são adaptações deletérias.

Ao compreendermos as bases fisiológicas dos sintomas dos pacientes com insuficiência cardíaca e ao desenvolvermos estratégias para melhorar esses sintomas, devemos começar a solucionar os complexos processos fisiológicos que determinam a incapacidade ao exercício. Aparentemente, os músculos periféricos, o endotélio, pulmões e os reflexos

de controle ventilatório representam um papel central nos fatores limitantes ao exercício.

Em tempos de intervenções agressivas na cardiologia clínica e de foco nas bases moleculares na doença cardiovascular, deve-se ter em mente que mecanismos regulatórios complexos e coordenados governam as funções integradas do sistema cardiovascular por intermédio do sistema nervoso autonômico<sup>18</sup>. Quando essa coordenação é perdida, a intolerância ao exercício talvez seja o precursor de muitos problemas que certamente surgirão. Dessa forma, hábitos saudáveis de vida, que devem incluir exercício físico regular, contribuem para quebrar esse ciclo vicioso e promover prevenção primária e secundária com sucesso.

## Referências

1. Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, Adamopoulos S, Sleight P, Coats AJS. Contribution of muscle afferents to hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1996; 93 (5): 940-52.
2. 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. Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with The International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009; 119 (14): e391-479.
3. Felker GM, Adams KF Jr, Konstam MA, O'Connor CM, Gheorghiade M. The problem of decompensated heart failure: nomenclature, classification, and risk stratification. *Am Heart J*. 2003; 145 (Suppl 2): 18-25.
4. 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.
5. 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.
6. Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M, Ondusova D, Webb-Peploe K, Harrington D, et al. Augmented peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart failure. *Circulation*. 1997; 96 (8): 2586-94.
7. Agostoni P, Pellegrino R, Conca C, Rodarte J, Brusasco V. Exercise hyperpnea in chronic heart failure: relation to lung stiffness and exercise flow limitation. *J Appl Physiol*. 2002; 92 (4): 1409-16.
8. 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.
9. 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.
10. Malliani A, Montano N. Emerging excitatory role of cardiovascular sympathetic afferents in pathophysiological conditions. *Hypertension*. 2002; 39 (1): 63-8.
11. Crisafulli A, Orrù V, Melis F, Tocco F, Concu A. Hemodynamics during active and passive recovery from a single bout of supramaximal exercise. *Eur J Appl Physiol*. 2003; 89 (2): 209-16.
12. Krogh A, Lindhard J. The regulation of respiration and circulation during the initial stages of muscular work. *J Physiol*. 1913; 47 (1-2): 112-36.
13. Goodwin GE, MacCloskey DL, Mitchell JH. Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension. *J Physiol*. 1972; 226 (1): 173-90.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela FAPESP.

## Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Juliana Fernanda Canhadas Belli pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

14. Coote JH, Hilton SM, Perez-Gonzalez JF. The reflex nature of the pressor response to muscular exercise. *J Physiol*. 1971; 215 (3): 789-804.
15. Kaufman MP, Hayes SC, Adreani CM, Pickar JG. Discharge properties of group III and IV muscle afferents. *Adv Exp Med Biol*. 2002; 508: 25-32.
16. Mark AL, Victor RG, Nerhed C, Wallin BG. Microneurographic studies of the mechanisms of the sympathetic nerve response to static exercise in humans. *Circ Res*. 1985; 57 (3): 461-9.
17. Adreani CM, Hill JM, Kaufman MP. Responses of group III and IV afferents to dynamic exercise. *J Appl Physiol*. 1997; 82 (6): 1811-7.
18. 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.
19. Kniffki KD, Mense S, Schmidt RF. Muscle receptors with fine afferent fibers which may evoke circulatory reflexes. *Circ Res*. 1981; 48 (6 pt 2): 15-31.
20. Khan MH, Sinoway LI. Muscle reflex control of sympathetic nerve activity in heart failure: the role of physical conditioning. *Heart Fail Rev*. 2000; 5 (1): 87-100.
21. Scott AC, Wensel R, Davos CH, Georgiadou P, Kemp M, Hooper J, et al. Skeletal muscle reflex in heart failure patients: role of hydrogen. *Circulation*. 2003; 107 (2): 300-6.
22. Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, Davies LC, Chua TP, Davos CH, et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation*. 2001; 103 (7): 967-72.
23. Piepoli MF, Kaczmarek A, Francis DP, Davies LC, Rauchhaus M, Jankowska FA, et al. Reduced peripheral skeletal muscle mass and abnormal reflex physiology in chronic heart failure. *Circulation*. 2006; 114 (2): 126-34.
24. Piepoli M, Ponikowski P, Clark AL, Banasiak W, Capucci A, Coats AJ. A neural link to explain the "muscle hypothesis" of exercise intolerance in chronic heart failure. *Am Heart J*. 1999; 137 (6): 1050-6.
25. Schmidt H, Francis DP, Rauchhaus M, Werdan K, Piepoli MF. Chemo- and ergorreflexes in health, disease and ageing. *Int J Cardiol*. 2005; 98 (3): 369-78.
26. Rodman JR, Hederson KS, Smith CA, Dempsey JA. Cardiovascular effects of the respiratory muscle metaboreflex in dogs: rest and exercise. *J Appl Physiol*. 2003; 95 (3): 1159-69.
27. Piepoli M, Clark AL, Coats AJ. Muscle metaboreceptor in the hemodynamic, autonomic and ventilatory responses to exercise in men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1995; 38 (4 pt 2): H1428-36.
28. Scott AC, Francis DP, Coats AJS, Piepoli MF. Reproducibility of the measurement of the muscle ergoreflex activity in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2003; 5 (4): 453-61.

29. Scott AC, Francis DP, Davies LC, Ponikowski P, Coats AJS, Piepoli MF. Contribution of skeletal muscle 'ergoreceptors' in the human leg to respiratory control in chronic heart failure. *J Physiol.* 2000; 529 (Pt 3): 863-70.
30. Guimarães GV, Ferreira SA, Issa VS, Chizzola P, Souza G, Nery LE, et al. Muscle ergoreflex did not contribute to ventilatory response during sub-maximal exercise in chronic heart failure with beta-blocker optimized treatment. [Abstract]. *Eur J Heart Fail Suppl.* 2009; 8: 11.
31. Guimarães GV, Belloti G, Bacal F, Mocelin A, Bocchi EA. Can the cardiopulmonary 6-minute walk teste reproduce the usual activities of patients with heart failure? *Arq Bras Cardiol.* 2002; 78 (6): 553-60.
32. Radke KJ, King KB, Blair ML, Kitzpatrick PG, Eldredge DH. Hormonal responses to the 6-minute test in women and men with coronary heart disease: a pilot study. *Heart Lung.* 2005; 34 (2): 126-35.
33. Scott AC, Wensel R, Davos CH, Kemp M, Kaczmarek A, Hooper J, et al. Chemical mediators of the muscle ergoreflex in chronic heart failure: a putative role for prostaglandins in reflex ventilatory control. *Circulation.* 2002; 106 (2): 214-20.
34. Scott AC, Wensel R, Davos CH, Georgiadou P, Davies LC, Coats AJS, et al. Putative contribution of prostaglandin and bradykinin to muscle reflex hyperactivity in patients on Ace-inhibitor therapy for chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2004; 25 (20): 1806-13.
35. Grieve DAA, Clark AL, Mc Cann GP, Hillis WS. The ergoreflex in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 1999; 68 (2): 157-64.
36. Carrington CA, Fisher JP, Davies MK, White MJ. Muscle afferents inputs to cardiovascular control during isometric exercise vary with muscle group in patients with chronic heart failure. *Clin Sci.* 2004; 107 (2): 197-204.
37. Hammond RL, Augustyniak RA, Rossi NF, Lapanowski K, Dunbar JC, O'Leary DS. Alteration of humoral and peripheral vascular responses during graded exercise in heart failure. *J Appl Physiol.* 2001; 90 (1): 55-61.
38. Ansonge EJ, Augustyniak RA, Perinot RL, Hammond RL, Kim JK, Sala-Mercado JA, et al. Altered muscle metaboreflex control of coronary blood flow and ventricular function in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 288 (3): H1381-8.
39. Hammond RL, Augustyniak RA, Rossi NF, Churchill PC, Lapanowski K, Heart failure alters the strength and mechanisms of the muscle metaboreflex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000; 278: H818-28.
40. Mitchell JH, Payne FC, Saltin B, Schibye B. The role of muscle mass in the cardiovascular response to static contractions. *J Physiol.* 1980; 309: 45-54.
41. Ramsay AG. Effects of metabolism and anesthesia on pulmonary ventilation. *J Appl Physiol.* 1959; 14 (1): 102-4.
42. Gallagher KM, Fadel PJ, Smith SA, Norton KH, Query RG, Olivencia-Yurvati A, et al. Increases in intramuscular pressure raise arterial blood pressure during dynamic exercise. *J Appl Physiol.* 2001; 91 (5): 2351-8.
43. Sala-Mercado JA, Hammond RL, Kim JK, McDonald PJ, Stephenson LW, O'Leary DS. Heart failure attenuates muscle metaboreflex control of ventricular contractility during dynamic exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007; 292 (5): H2159-66.
44. Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, McCance A, Meyer TE, Bernardi L, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation.* 1992; 85 (6): 2119-31.