

Artigo de  
Atualização

## Alterações Autonômicas na Insuficiência Cardíaca: benefícios do exercício físico

Autonomics Alterations in Heart Failure: benefits of physical exercise

Lígia de Moraes Antunes Corrêa<sup>1</sup>, Thaís Simões Nobre Pires Santos<sup>1</sup>,  
Thais Helena Peron Moura<sup>1</sup>, Carlos Eduardo Negrão<sup>1,2</sup>

### Resumo

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome caracterizada por exacerbação neuro-humoral e aumento na atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Apesar de os mecanismos envolvidos nessas alterações ainda não serem totalmente conhecidos, há evidências de que elas se devem, em parte, às disfunções nos controles barorreflexo arterial, quimiorreflexo central e periférico, reflexo cardiopulmonar e sistema nervoso central. A IC diminui a sensibilidade do controle barorreflexo e do reflexo cardiopulmonar e aumenta a sensibilidade do quimiorreflexo central e periférico. Alterações nos níveis de angiotensina II, óxido nítrico e espécies reativas de oxigênio também têm sido descritas. Estudos mais recentes evidenciam que o exercício físico praticado regularmente melhora expressivamente a sensibilidade dos controles barorreflexo, cardiopulmonar e quimiorreflexo central e periférico. Além disso, essas ações corretivas do exercício nesses sistemas de controle autonômico parecem explicar boa parte da diminuição da atividade nervosa simpática e da melhora na qualidade de vida em pacientes com IC.

**Palavras-chave:** Controle autonômico, Insuficiência cardíaca, Exercício físico

### Abstract

Heart Failure (HF) is a syndrome characterized by neurohumoral excitation and an increase in the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system. Although the mechanisms involved in these alterations are still not fully known, there is evidence that they are mediated – at least partially – by dysfunctions in the arterial baroreflex, central and peripheral chemoreflex, cardiopulmonary reflex and central nervous system controls. HF reduces baroreflex sensitivity and cardiopulmonary reflex, while increasing central and peripheral chemoreflex sensitivity. Alterations in the levels of angiotensin II, nitric oxide and oxygen-reactive species have also been described. Recent studies show that regular exercise significantly improves baroreflex, cardiopulmonary reflex, central and peripheral chemoreflex control sensitivity. Moreover, these corrective actions to these autonomic reflex control systems seem to explain much of the drop in the sympathetic nerve activity and enhanced quality of life for patients with HF.

**Keywords:** Autonomic control, Heart failure, Exercise training

### Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome complexa de mau prognóstico, caracterizada por dispnéia e intolerância ao exercício, em consequência de um débito cardíaco insuficiente para suprir as necessidades metabólicas do organismo. Um dos marcadores mais expressivos de IC é a exacerbação neuro-humoral.

Pacientes com IC têm hiperativação simpática, aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona e elevados níveis de vasopressina<sup>1</sup>. Essas alterações que, no início da disfunção ventricular, compensam o baixo débito cardíaco e garantem uma pressão de perfusão sanguínea adequada, em longo prazo, agravam a disfunção ventricular, contribuindo para a progressão da IC<sup>2,3</sup>. Os mecanismos envolvidos

<sup>1</sup> Instituto do Coração (InCor) - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo (USP) - São Paulo (SP), Brasil

<sup>2</sup> Escola de Educação Física e Esporte - Universidade de São Paulo (USP) - São Paulo (SP), Brasil

Correspondência: cndnegrao@incor.usp.br

Carlos Eduardo Negrão | Instituto do Coração (InCor) - Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício - São Paulo (SP), Brasil | Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - Cerqueira César - São Paulo (SP), Brasil | CEP: 05403-000

Recebido em: 08/03/2008 | Aceito em: 23/03/2008

na exacerbação neuro-humoral ainda não são totalmente conhecidos. No entanto, há evidências de que alterações nos controles barorreflexo arterial, reflexo cardiopulmonar, quimiorreflexo central e periférico, e sistema nervoso central contribuem, sobremaneira, para essa exacerbação.

## **Controle Barorreflexo na Insuficiência Cardíaca**

Os barorreceptores são receptores de estiramento, localizados nas paredes das grandes artérias (arco aórtico e seio carotídeo), que respondem a mudanças nos níveis de pressão arterial<sup>4,5</sup>. Durante o processo de elevação da pressão arterial, ocorre distensão vascular e aumento na atividade do nervo depressor aórtico e nervo sinusal que se projetam para o núcleo do trato solitário (NTS). Uma vez estimulados, os neurônios desse núcleo trafegam em direção ao núcleo dorso-motor do vago e núcleo ambíguo, aumentando o tônus vagal no coração. O resultado dessa ação é a redução da frequência cardíaca. Ao mesmo tempo, outros neurônios do NTS se projetam no bulbo ventrolateral caudal (BVLc) que, por sua vez, inibe o bulbo ventrolateral rostral (BVLr), diminuindo o tônus simpático no coração e vasos sanguíneos. A desativação simpática no coração causa redução adicional na frequência cardíaca e diminuição na contratilidade miocárdica, cujo resultado é a diminuição no volume sistólico e no débito cardíaco. Em relação aos vasos sanguíneos, a diminuição na atividade nervosa simpática provoca queda na resistência periférica, o que contribui para a redução da pressão arterial. O inverso ocorre durante quedas da pressão arterial; nesse caso, os barorreceptores aórticos e carotídeos são menos distendidos e a atividade aferente dos nervos depressor aórtico e sinusal é momentaneamente reduzida ou mesmo suprimida. Os neurônios do NTS deixam de excitar os neurônios pré-ganglionares parassimpáticos localizados no núcleo dorso-motor do vago e núcleo ambíguo, reduzindo o tônus vagal sobre o coração. Paralelamente, o NTS deixa de estimular os neurônios depressores do BVLc, o que potencializa a atividade dos neurônios do BVLr, aumentando a atividade nervosa simpática. Como consequência, observa-se o aumento da frequência cardíaca, do retorno venoso, do volume sistólico e da resistência vascular periférica, restabelecendo assim, os níveis normais de pressão arterial<sup>6</sup>.

Estudos prévios não deixam dúvidas de que a IC provoca redução na sensibilidade barorreflexa<sup>7,8</sup>. Embora os mecanismos envolvidos nessa redução de sensibilidade dos barorreceptores na presença de IC ainda não sejam plenamente conhecidos, há evidências de que o aumento da atividade da bomba de Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATPase exerce um papel importante nessa alteração

autônômica. Além disso, níveis elevados de angiotensina II (Ang II) central e espécies reativas de oxigênio (EROs) contribuem para a diminuição da sensibilidade do barorreflexo<sup>5</sup>. O envolvimento da Ang II pode ser claramente demonstrado pela administração de antagonistas de receptores AT<sub>1</sub> no sistema nervoso central. Esse procedimento restabelece a sensibilidade barorreflexa, bem como diminuiu a atividade nervosa simpática renal em modelos experimentais de IC<sup>9,10</sup>. As EROs, por sua vez, modulam uma ampla variedade de efeitos biológicos agudos e crônicos no sistema cardiovascular<sup>11</sup>, podendo inclusive alterar o controle autônômico em algumas condições patológicas. O papel das EROs pode ser evidenciado pela redução na atividade nervosa simpática em suínos após a infusão de superóxido dismutase no BVLr<sup>12</sup>. Alguns estudos têm demonstrado também que as EROs estão associadas aos efeitos da Ang II em condições patológicas<sup>13,14</sup>. A produção do ânion superóxido somada à redução da atividade da superóxido dismutase contribui tanto para a ativação quanto para a sensibilização do BVLr na IC<sup>15</sup>.

## **Controle Cardiopulmonar na Insuficiência Cardíaca**

Os receptores cardiopulmonares, localizados nos átrios, ventrículos e vasos pulmonares, projetam aferências para o bulbo via nervo vago e à medula espinhal via nervos simpáticos. Três conjuntos de receptores cardiopulmonares podem ser identificados: 1) aferentes cardíacos vagais não-mielinizados, que são pequenas terminações nervosas espalhadas nas câmaras cardíacas. Essas terminações são sensíveis à distensão mecânica por alterações na pressão atrial ou na pressão diastólica final e como provocam repostas semelhantes aos barorreceptores arteriais, supõe-se que ambos utilizem as mesmas vias neuronais; 2) aferentes cardíacos vagais mielinizados, que estão localizados principalmente na junção das grandes veias e átrios. São espontaneamente ativos durante a sístole e a diástole, e fornecem informações ao sistema nervoso central sobre o grau de enchimento atrial e a frequência cardíaca. Em situações de aumento da volemia, eles 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 elevações na diurese e 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, câmaras cardíacas e grandes vasos torácicos. Suas fibras aferentes caminham junto aos nervos cardíacos simpáticos até a medula espinhal e seus corpos celulares estão presentes nos gânglios da

raiz dorsal. Eles são 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, exercendo um papel protetor importante na sinalização de sensações dolorosas, como por exemplo, nas de crises de angina<sup>6,16</sup>.

Na IC, o controle reflexo cardiopulmonar está sensivelmente alterado. Alguns autores demonstraram que a resposta nervosa simpática reflexa desencadeada pelo enchimento cardíaco está significativamente diminuída nesses pacientes<sup>17</sup>. Esses resultados foram confirmados recentemente por outros investigadores, sugerindo que a diminuição na sensibilidade cardiopulmonar possa explicar o curso temporal e a magnitude da ativação nervosa simpática na IC crônica<sup>18</sup>.

## Controle Quimiorreflexo na Insuficiência Cardíaca

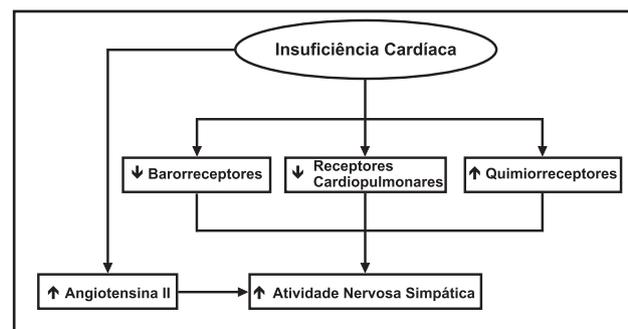
Os quimiorreceptores centrais, localizados no bulbo, são sensíveis primariamente ao aumento da pressão parcial de dióxido de carbono ( $PCO_2$ ) e dos níveis de pH no líquido intersticial do tronco encefálico. Quando a  $PCO_2$  aumenta, os quimiorreceptores centrais desencadeiam aumento na frequência respiratória para eliminar o excesso de dióxido de carbono do organismo<sup>19</sup>. Os quimiorreceptores periféricos, sensíveis primariamente à queda da  $PO_2$  (hipóxia), estão localizados nos corpúsculos carotídeos e aórticos, com aferências para o centro respiratório no bulbo e para o NTS. Esses corpúsculos apresentam dois tipos de células distintos: tipo I ou Glomus e tipo II<sup>20</sup>. As primeiras são repletas de canais de potássio que, na presença de oxigênio, são abertos. O inverso ocorre nas quedas de  $PO_2$ , isto é, esses canais se fecham, despolarizando a célula<sup>21</sup>. O centro respiratório é o primeiro a ser estimulado, desencadeando aumento na ventilação pulmonar<sup>22</sup>. Quase que simultaneamente, outro conjunto de neurônios que chega ao NTS induz aumento na atividade nervosa simpática, provocando taquicardia, aumento na resistência vascular e, conseqüentemente, na pressão de perfusão<sup>23-25</sup>.

O controle quimiorreflexo pode ser profundamente alterado na IC<sup>26</sup>. Em pacientes acometidos por essa síndrome, a estimulação dos quimiorreceptores centrais provoca um aumento exagerado na ventilação pulmonar e na atividade nervosa simpática<sup>24,25</sup>. Resposta semelhante ocorre com a ativação dos quimiorreceptores periféricos. Resultados recentes deste grupo mostram que a hipóxia provoca aumento exacerbado na atividade nervosa simpática muscular e na ventilação pulmonar em pacientes com IC<sup>27</sup>, embora outros investigadores

tenham somente verificado alteração na função dos quimiorreceptores centrais em pacientes com IC<sup>24</sup>. Alguns investigadores relacionam a hipersensibilidade dos quimiorreceptores na IC ao aumento nas concentrações de Ang II e à diminuição nas concentrações de óxido nítrico (NO). O aumento da concentração Ang II no sistema nervoso central acentua a sensibilidade quimiorreflexa periférica e aumenta a atividade nervosa simpática periférica<sup>28</sup>. Além disso, a alta concentração de Ang II ativa a NADPH oxidase, aumentando a concentração de EROs<sup>29</sup>, e altera a sensibilidade dos canais de potássio das células Glomus à hipóxia<sup>30</sup>. O resultado dessas alterações é um aumento ainda maior na atividade nervosa simpática<sup>31</sup>. Ao contrário da Ang II, a atividade da enzima óxido-nítrico-sintase (NOS) e a concentração de NO estão diminuídos na IC<sup>32</sup>. Isso implica em redução nos níveis de NO no corpo carotídeo e aumento na sensibilidade dos quimiorreceptores<sup>33</sup>. Encontra-se descrito também que a diminuição no número de células positivas de NOS no núcleo paraventricular (NPV) pode exercer um efeito aditivo na atividade nervosa simpática<sup>34</sup>.

Como os controles barorreflexo e quimiorreflexo convergem em áreas comuns do tronco encefálico, é possível imaginar que a diminuição da sensibilidade barorreflexa possa contribuir para o aumento da atividade quimiorreflexa, enquanto a hipersensibilidade quimiorreflexa possa contribuir para a diminuição do controle barorreflexo na integração central, exercendo assim efeitos aditivos na hiperativação simpática na IC<sup>35</sup>. De fato isso acontece: Ponikowski et al.<sup>36</sup> demonstraram que a inibição dos quimiorreceptores periféricos, com a inspiração de 100% de oxigênio, melhora a função barorreflexa em pacientes com IC.

Uma síntese das alterações autonômicas provocadas pela IC pode ser observada na Figura 1.



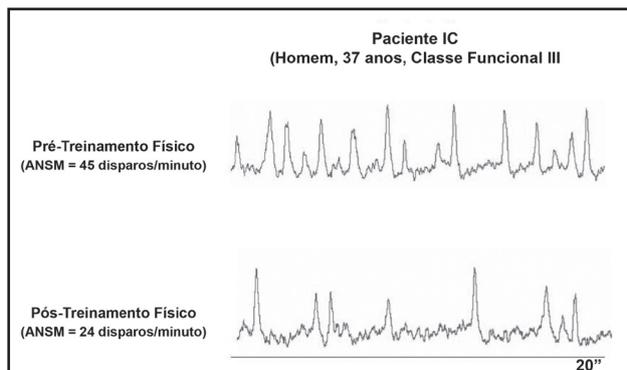
**Figura 1**

Controle autonômico na insuficiência cardíaca. Observe que a sensibilidade dos barorreceptores arteriais e receptores cardiopulmonares está diminuída, enquanto a sensibilidade dos quimiorreceptores está aumentada na insuficiência cardíaca. Essa síndrome também se caracteriza por níveis elevados de Ang II. Em conjunto, essas alterações contribuem para a exacerbção nervosa simpática na insuficiência cardíaca.

## Benefícios do Exercício Físico

Estudos realizados nas últimas duas décadas demonstram que o exercício físico é uma importante conduta não-farmacológica no tratamento de pacientes com IC. Ocorre melhora na capacidade funcional, no estado clínico e, conseqüentemente, na qualidade de vida desses pacientes. O efeito benéfico da prática regular de exercício físico se estende às alterações autonômicas em pacientes com IC. Coats et al.<sup>37</sup> mostraram melhora no balanço simpato-vagal no coração, com significativo aumento no tônus parassimpático e expressiva redução no tônus simpático. Toepfer et al.<sup>38</sup> verificaram aumento na variabilidade da frequência cardíaca após um programa de exercício físico e Radaelli et al.<sup>39</sup> observaram queda de 16% no *spillover* de noradrenalina. Estudos mais recentes demonstram diminuição nos níveis plasmáticos de noradrenalina e redução na atividade nervosa simpática renal em animais com IC<sup>40,41</sup>.

Dados do presente grupo mostraram que o exercício físico diminui a atividade nervosa simpática muscular medida diretamente no nervo fibular em pacientes com IC<sup>42-44</sup> (Figura 2). O treinamento físico aplicado consistiu em três sessões semanais com 60 minutos cada, durante quatro meses. No primeiro mês, as sessões foram compostas de 5 minutos de aquecimento, 25 minutos de exercício aeróbio em cicloergômetro, 10 minutos de exercício muscular localizado e 5 minutos de alongamento e relaxamento final. Nos últimos três meses, o tempo de exercício aeróbio passou para 40 minutos por sessão. A intensidade do exercício foi prescrita pela frequência cardíaca obtida no teste cardiopulmonar, entre o limiar anaeróbio e 10% abaixo do ponto de compensação respiratória<sup>42</sup>.



**Figura 2**

Registro da atividade nervosa simpática muscular em um paciente com insuficiência cardíaca antes e após um período de quatro meses de treinamento físico. Observe que o treinamento físico diminuiu dramaticamente a atividade nervosa simpática muscular.

ANSM=atividade nervosa simpática muscular

A redução da atividade nervosa simpática após treinamento físico na presença de IC tem sido associada à alteração nos controles reflexos autonômicos e seus mecanismos de regulação no sistema nervoso central. Dados da literatura mostram que o exercício físico provoca melhora significativa no controle barorreflexo da frequência cardíaca e da atividade nervosa simpática renal<sup>10,45</sup>. Recentemente, os mesmos pesquisadores verificaram diminuição nos níveis plasmáticos de Ang II e na expressão de receptores AT<sub>1</sub> no hipotálamo e NTS em coelhos com IC, induzida por marca-passo de alta frequência, após treinamento físico<sup>46</sup>.

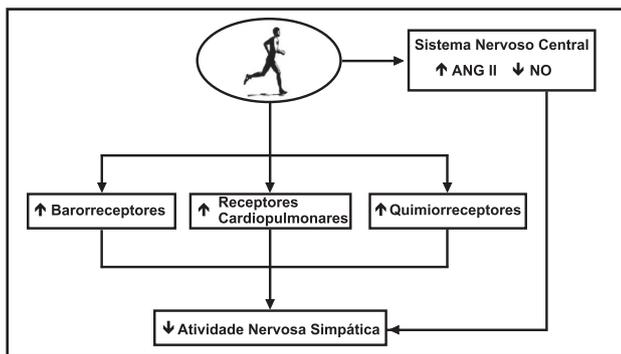
A experiência deste grupo mostra que o exercício físico, realizado por um período de quatro meses, melhora a sensibilidade do nervo depressor aórtico e diminui significativamente a atividade nervosa simpática renal em ratos com IC, provocada por ligadura da artéria coronária descendente anterior. O treinamento dos animais foi composto por exercícios de baixa intensidade, com cinco sessões semanais, sendo as primeiras quatro semanas com velocidade e duração aumentadas progressivamente até 55% do VO<sub>2</sub> pico e 60 minutos de duração, respectivamente<sup>41</sup>.

Recentemente, Mousa et al.<sup>2</sup> verificaram que a melhora no controle barorreflexo arterial e a redução na atividade nervosa simpática renal dependem da manutenção de Ang II, da expressão do RNAm e da concentração de proteínas dos receptores AT<sub>1</sub> em níveis normais. Além disso, Gao et al.<sup>47</sup> verificaram que o exercício físico normaliza o controle barorreflexo e a atividade nervosa simpática renal. Esses benefícios estão associados à queda na expressão proteica da NADPH oxidase e ao aumento na produção de superóxido dismutase no BVLr, relacionando portanto, a diminuição na atividade nervosa simpática à redução do estresse oxidativo no sistema nervoso central.

Quanto ao controle reflexo cardiopulmonar, Pliquett et al.<sup>40</sup> verificaram que um programa de exercício físico, por um período de quatro meses, melhora a aferência cardiopulmonar no sistema nervoso central e diminui a atividade nervosa simpática renal em coelhos com IC crônica.

O exercício físico também tem um papel importante no controle quimiorreflexo na IC. Schultz et al.<sup>35</sup> verificaram que o exercício normaliza a sensibilidade quimiorreflexa periférica, provavelmente relacionada ao aumento da síntese de NO<sup>35,48,49</sup>. E recentemente, Zheng et al.<sup>34</sup> mostraram que o exercício restaurou os níveis de óxido-nítrico-sintase-neuronal (nNOS) no NPV, diminuiu a atividade nervosa simpática renal e o tônus simpático que controla o coração em modelo experimental de IC.

A Figura 3 resume os efeitos do exercício físico nos controles autonômicos e no sistema nervoso central na IC. A prática de exercício físico aumenta a sensibilidade barorreflexa e cardiopulmonar, e diminui a sensibilidade quimiorreflexa central e periférica. Em relação ao sistema nervoso central, o exercício físico provoca diminuição na expressão de receptores  $AT_1$  no NPV e NTS<sup>46</sup>. Além disso, ocorre aumento na síntese de NO e na expressão de NOS no PVN<sup>10</sup>, acompanhados de redução na expressão de NADPH oxidase e nas EROs<sup>34</sup>. Em conjunto, essas modificações contribuem para a melhora do controle autonômico e diminuição da atividade nervosa simpática, melhorando a capacidade funcional e a qualidade de vida em pacientes com IC<sup>50</sup>.



**Figura 3**

Benefícios do exercício físico na insuficiência cardíaca. Observe que o treinamento físico melhora a sensibilidade dos barorreceptores e dos receptores cardiopulmonares, e diminui a hipersensibilidade dos quimiorreceptores. Além disso, o treinamento físico diminui os níveis de Ang II e aumenta a síntese de NO no sistema nervoso central. Todas essas alterações agem em conjunto para reduzir a atividade nervosa simpática.

NO=óxido nítrico; Ang II=angiotensina II

## Considerações Finais

Os resultados aqui apresentados evidenciam que o exercício físico praticado regularmente tem importantes implicações clínicas. Ele é seguro e indiscutivelmente beneficia o paciente com IC. Portanto, deve ser recomendado como uma conduta não-medicamentosa no tratamento da IC. O que ainda precisa ser respondido é se o exercício físico pode mudar o prognóstico de pacientes acometidos por esta síndrome.

## Referências

1. Negrao CE, Middlekauff HR. Adaptations in autonomic function during exercise training in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2008;13(1):51-60.
2. Mousa TM, Liu D, Cornish KG, et al. Exercise training enhances baroreflex sensitivity by an angiotensin II dependent mechanism in chronic heart failure. *J Appl Physiol.* 2008;104(3):616-24.
3. Negrao CE, Middlekauff HR. Exercise training in heart failure: reduction in angiotensin II, sympathetic nerve activity and baroreflex control. *J Appl Physiol.* 2008;104(3):577-78.
4. Gademan MG, Swenne CA, Verwey HF, et al. Effect of exercise training on autonomic derangement and neurohumoral activation in chronic heart failure. *J Card Fail.* 2007;13(4):294-303.
5. Wang W, Zhu GQ, GAO L, et al. Baroreceptor reflex in heart failure. *Acta Physiol Sinica.* 2004;56(3):269-81.
6. Micheline LC. Regulação da pressão arterial: mecanismos neuro-hormonais. In: Aires MM. *Fisiologia.* 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2008:571-93.
7. Zucker IH, Wang W, Pliquet RU, et al. The regulation of sympathetic outflow in heart failure. The roles of angiotensin II, nitric oxide, and exercise training. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;940:431-43.
8. Iellamo F, Sala-Mercado JA, Ichinose M, et al. Spontaneous baroreflex control of heart rate during exercise and muscle metaboreflex activation in heart failure. *Am J Physiol.* 2007;293:H1929-936.
9. DiBona GF, Jones SY, Brooks VL. ANG II receptor blockade and arterial baroreflex regulation of renal nerve activity in cardiac failure. *Am J Physiol.* 1995;269:R1189-196.
10. Liu JL, Irvine S, Reid IA, et al. Chronic exercise reduces sympathetic nerve activity in rabbits with pacing-induced heart failure: a role for angiotensin II. *Circulation.* 2000;102:1854-862.
11. Touyz RM. Reactive oxygen species and angiotensin II signaling in vascular cells-implications in cardiovascular disease. *Braz J Med Biol Res.* 2004;37:1263-273.
12. Zanzinger J, Czachurski J. Chronic oxidative stress in the RVLM modulates sympathetic control of circulation in pigs. *Pflugers Arch.* 2000;439:489-94.
13. Han Y, Zhang Y, Wang HJ, et al. Reactive oxygen species in paraventricular nucleus modulates cardiac sympathetic afferent reflex in rats. *Brain Res.* 2005;1058:82-90.
14. Campese VM, Shaohua Y, Huiquin Z. Oxidative stress mediates angiotensin II-dependent stimulation of sympathetic nerve activity. *Hypertension.* 2005;46:533-39.
15. Zucker IH. Novel mechanisms of sympathetic regulation in chronic heart failure. *Hypertension.* 2006;48:1005-1011.
16. Levy MN. A circulação periférica e o seu controle. In: Berne RM. *Fisiologia.* 5a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004:399-413.
17. Dibner-Dunlap ME, Smith ML, Kinugawa T, et al. Enalaprilat augments arterial and cardiopulmonary baroreflex control of sympathetic nerve activity in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:358-64.
18. Modesti PA, Polidori G, Bertolozzi I, et al. Impairment of cardiopulmonary receptor sensitivity in the early phase of heart failure. *Heart.* 2004;90:30-36.

19. Okada Y, Chen Z, Jiang W, et al. Anatomical arrangement of hypercapnia-activated cells in the superficial ventral medulla of rats. *J Appl Physiol.* 2002;93:427-39.
20. Prabhakar NR, Peng YJ. Peripheral chemoreceptors in health and disease. *J Appl Physiol.* 2004;96(1):359-66.
21. Gonzalez C, Almaraz L, Obeso A, et al. Carotid body chemoreceptors: from natural stimuli to sensory discharges. *Physiol Rev.* 1994;74:829-98.
22. Somers VK, Zavala DC, Mark AL, et al. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol.* 1989;67:2101-2106.
23. Marshall JM. Peripheral chemoreceptors and cardiovascular regulation. *Physiol Rev.* 1994;74:543-94.
24. Narkiewicz K, Pesek CA, Van de Borne PJH, et al. Enhanced sympathetic and ventilatory responses to central chemoreflex activation in heart failure. *Circulation.* 1999;100:262-67.
25. Kara T, Narkiewicz K, Somers VK. Chemoreflexes-physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand.* 2003;177:377-84.
26. Schultz HD, Li YL. Carotid body function in heart failure. *Respir Physiol Neurobiol.* 2007;157:171-85.
27. Di Vanna A, Braga AM, Laterza MC, et al. Blunted muscle vasodilatation during chemoreceptor stimulation in patients with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293:H846-52.
28. Reid IA. Interaction between ANG II, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflex in regulation of blood pressure. *Am J Physiol.* 1992;262:E763-78.
29. Li YL, Gao L, Zucker IH, et al. NADPH oxidase-derived superoxide anion mediates angiotensin II-enhanced carotid body chemoreceptor sensitivity in heart failure rabbits. *Cardiovasc Res.* 2007;75:546-54.
30. Li YL, Xia XH, Zheng H, et al. Angiotensin II enhances carotid body chemoreflex control of sympathetic outflow in chronic heart failure rabbits. *Cardiovasc Res.* 2006;71:129-38.
31. Gao L, Pan YX, Wang W, et al. Cardiac sympathetic afferent stimulation augments the arterial chemoreceptor reflex in anesthetized rats. *J Appl Physiol.* 2007;102:37-43.
32. Li YL, Sun SY, Overholt JL, et al. Attenuated outward potassium currents in carotid body glomus cells of heart failure rabbit: involvement of nitric oxide. *J Physiol (Lond).* 2004;555:219-29.
33. Sun SY, Wang W, Zucker IH, et al. Enhanced activity of carotidbody chemoreceptors in rabbits with heart failure: role of nitric oxide. *J Appl Physiol.* 1999;86:1273-282.
34. Zheng H, Li YF, Kornish KG, et al. Exercise training improves endogenous nitric oxide mechanisms within the paraventricular nucleus in rats with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;288:H2332-341.
35. Schultz HD, Sun SY. Chemoreflex function in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2000;5:45-56.
36. Ponikowski PP, Chua TP, Piepoli M, et al. Augment peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart failure. *Circulation.* 1997;96:2586-594.
37. Coats AJ, Adamopoulos S, Radaeli A, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure Exercise performance, hemodynamics, ventilation and autonomic function. *Circulation.* 1992;85:2119-131.
38. Toepfer M, Meyer K, Maier P, et al. Influence of exercise training and restriction of activity on autonomic balance in patients with severe congestive heart failure. *Clin Sci (Lond).* 1996;91(suppl:116).
39. Radaelli A, Coats AJ, Leuzzi S, et al. Physical training enhances sympathetic and para sympathetic control of heart rate and peripheral vessels in chronic heart failure. *Clin Sci (Lond).* 1996;91:92-94.
40. Pliquet RU, Cornish KG, Patel KP, et al. Amelioration of depressed cardiopulmonary reflex control of sympathetic nerve activity by short-term exercise training in male rabbits with heart failure. *J Appl Physiol.* 2003;95:1883-888.
41. Rondon E, Brasileiro-Santos MS, Moreira ED, et al. Exercise training improves aortic depressor nerve. *Heart Circ Physiol.* 2006;291:H2801-806.
42. Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU, et al. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:854-60.
43. Mello Franco FG, Santos AC, Rondon MU, et al. Effects of home-based exercise training on neurovascular control in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2006;8:851-55.
44. Fraga R, Franco FG, Roveda F, et al. Exercise training reduces sympathetic nerve activity in heart failure patients treated with carvedilol. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:630-36.
45. Zucker IH, Wang W, Pliquet RU, et al. The regulation of sympathetic outflow in heart failure. The roles of angiotensin II, nitric oxide, and exercise training. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;940:431-43.
46. Zucker IH, Patel KP, Schultz HD, et al. Exercise training and sympathetic regulation in experimental heart failure. *Exerc Sport Sci Rev.* 2004;32:107-11.
47. Gao L, Wang W, Liu D, et al. Exercise training normalizes sympathetic outflow by central antioxidant mechanisms in rabbits with pacing-induced chronic heart failure. *Circulation.* 2007;115:3095-102.
48. Katz SD, Yuen J, Bijou R, et al. Training improves endothelium-dependent vasodilatation in resistance vessels of patients with heart failure. *J Appl Physiol.* 1997;82:1488-492.
49. Wang J, Yi GH, Knecht M, et al. Physical training alters the pathogenesis of pacing-induced heart failure through endothelium-mediated mechanisms in awake dogs. *Circulation.* 1997;96:2683-692.
50. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, et al. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life and clinical outcome. *Circulation.* 1999;99:1173-178.