

Influência da Massa Muscular Esquelética sobre as Variáveis Ventilatórias e Hemodinâmicas ao Exercício em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica

Ricardo Vivacqua Cardoso Costa, Antonio Claudio Lucas da Nóbrega, Salvador Manoel Serra, Salete Rego, Mauricio Wajngarten

São Paulo, SP - Rio de Janeiro, RJ

Objetivo - Avaliar a influência da massa muscular esquelética sobre as variáveis ventilatórias e hemodinâmicas ao exercício em portadores de insuficiência cardíaca crônica (ICC).

Métodos - Foram realizados testes ergoespirométricos máximos, com protocolo de rampa em esteira rolante e medidas da massa muscular esquelética de coxas pela ressonância magnética em 25 homens, clinicamente estáveis, não caquéticos, avaliados e comparados com 14 indivíduos saudáveis (S), pareados por faixa etária e índice de massa corporal, submetidos aos mesmos exames.

Resultados - Verificaram-se valores semelhantes da massa muscular em ambos os grupos (ICC: 3863 ± 874 g; S: 3743 ± 540 g; $p = 0,32$) e suas correlações significativas com o consumo de oxigênio no limiar anaeróbico (ICC: $r = 0,39$ $p = 0,02$; S: $r = -0,14$; $p = 0,31$), e com o pulso de oxigênio também no limiar anaeróbico (ICC: $r = 0,49$ $p = 0,01$; S: $r = 0,12$; $p = 0,36$), apenas nos pacientes com insuficiência cardíaca.

Conclusão - Os resultados obtidos indicam que a massa muscular esquelética pode influenciar a capacidade desses pacientes em sustentar esforços submáximos, relacionando-se à limitação da condição física, mesmo mantendo valor semelhante a dos indivíduos normais, sugerindo alterações qualitativas dessa musculatura.

Palavras-chave: músculo esquelético, insuficiência cardíaca crônica, ergoespirometria.

Apesar da acentuada redução da mortalidade e morbidade das doenças cardiovasculares nas últimas décadas, a incidência e a prevalência da insuficiência cardíaca (IC) têm se intensificado de maneira importante, tanto em países desenvolvidos como nos em desenvolvimento¹.

A insuficiência cardíaca, em sua forma crônica, manifesta-se com diversos sinais e sintomas, porém a sua característica clínica mais evidente é a incapacidade de sustentar esforços físicos, progressivamente menores, constituindo um balizador da gravidade da própria insuficiência cardíaca². Tem sido demonstrado que os parâmetros hemodinâmicos em repouso nos portadores de insuficiência cardíaca não se correlacionam com os do esforço³, os quais apresentam poder prognóstico independente para mortalidade global e cardiovascular⁴. Além disto, sintomas habitualmente referidos pelos pacientes, subestimam a verdadeira capacidade física que pode ser melhor avaliada pela ergoespirometria^{5,6}, que permite uma avaliação da função integrada cardiopulmonar^{7,8}.

Na gênese da síndrome da insuficiência cardíaca, anormalidades hemodinâmicas centrais estão presentes, assim como alterações na função muscular esquelética, consideradas por alguns investigadores como responsáveis pela fadiga e conseqüente limitação do exercício^{9,10}. Essas alterações musculares ativam reflexamente o sistema nervoso autônomo, desempenhando um papel importante não só na origem dos sintomas limitantes do exercício, como também na progressão da insuficiência cardíaca^{11,12}.

Muito embora existam estudos investigando a influência da musculatura esquelética na capacidade funcional em pacientes com insuficiência cardíaca, não existem publicações sobre a relação entre a massa muscular esquelética e variáveis ventilatórias e hemodinâmicas consideradas como importantes marcadores funcionais e de risco nesta síndrome, como limiar anaeróbico e pulso de oxigênio. Assim, o presente estudo tem como proposta avaliar a influência da massa muscular esquelética sobre diferentes variáveis ventilatórias e hemodinâmicas em pacientes com insuficiência cardíaca crônica durante o exercício.

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP e Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro
Correspondência: Ricardo Vivacqua C. Costa - Av. Afrânio de Melo Franco, 365/101
Cep 22430-060 - Rio de Janeiro, RJ - E-mail: vivacqua@cardiol.br
Recebido para publicação em 4/11/02
Aceito em 31/3/03

Métodos

Foram selecionados 25 homens, portadores de insuficiência cardíaca crônica em classe funcional III (NYHA) com as seguintes etiologias: idiopática (44%), hipertensão arterial (32%) e alcoolismo (24%). Foram excluídos indivíduos com internação hospitalar e/ou modificação da terapêutica há menos de três meses; portadores de afecção neurológica, locomotora ou outra doença que pudesse interferir nos testes a serem executados; episódios de taquicardia ventricular não sustentada em repouso; trombo intracavitário com potencial emboligênico e estado de caquexia.

Todos estavam usando inibidores da enzima convertora de angiotensina, digoxina e furosemida, acrescidos dos medicamentos: carvedilol: (24%), espironolactona: (40%), amiodarona: (20%) e warfarina sódica (12%).

O eletrocardiograma de repouso apresentou alterações de: bloqueio de ramo esquerdo (36%), sobrecarga ventricular esquerda (32%), bloqueio divisional anterior do ramo esquerdo (12%), fibrilação atrial (12%) e sobrecarga atrial esquerda (8%).

Para comparação, recrutamos um grupo controle, pareado por idade e índice de massa corporal, composto de 14 indivíduos sadios, segundo resultados do exame clínico, eletrocardiograma, ecocardiograma e teste ergoespirométrico, sem uso de qualquer medicação e não engajados em programas formais de exercício físico, cujas características encontram-se na tabela I.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética Para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Procardíaco (Rio de Janeiro) e todos os voluntários assinaram o termo de consentimento após receber os esclarecimentos necessários.

Todos os indivíduos foram avaliados por meio da ergometria realizada em esteira rolante (ATL 10200, Inbramed, Brasil) com análise simultânea da ventilação pulmonar e gases expirados através de analisador metabólico (TEEM100, Aerosport, USA) e com registro eletrocardiográfico das 12 derivações (sistema *Mason Likar*) e pressão arterial por esfigmomanometria. Utilizamos o protocolo de rampa sempre ajustado às condições clínicas e biomecânicas dos pacientes, com incremento de intensidade de esforço progressivo e duração estimada entre 8 e 12min interrompido por cansa-

ço ou dispnéia. Considerando-se a ocorrência de adaptação natural ao teste de esforço, realizamos dois testes separados por, aproximadamente, uma semana, utilizando-se os resultados do segundo teste para análise.

O limiar anaeróbio foi determinado por três examinadores experientes e definido quando ocorria concordância de, pelo menos dois deles, obtido em todos os casos. Os critérios utilizados foram^{13,14}: aumento não linear da ventilação, ou seja, exponenciação da curva de ventilação, ponto de início da elevação consistente da curva do equivalente ventilatório de oxigênio e elevação da curva referente à fração expirada de oxigênio.

A determinação da massa muscular de coxas foi realizada por meio da ressonância magnética com o paciente em decúbito dorsal. Os exames foram executados em um equipamento Signa 1,5 T Horizon LX 8.2, General Electric, com bobina de torso, EUA. As sequências processadas foram T1 *spin-echo*, em cortes axiais com 5,0mm de espessura e 8,0mm de intervalo, sendo realizado topograma no plano coronal. A massa muscular esquelética das coxas, direita e esquerda (MM) foi medida na sequência T1 *spin-echo* através de cursor irregular, contornando-se os grupamentos musculares e excluindo tecido gorduroso e osso^{15,16}. Foi estabelecido como reparo anatômico para o primeiro corte da coxa, a articulação coxo-femoral e o último corte imediatamente antes da patela. Todos os valores da massa muscular obtidos foram somados e multiplicados por 13mm e pela densidade do músculo 1,05 e, em sequência, calculada a média do volume muscular¹⁷.

Todas as variáveis apresentaram distribuição normal e homogeneidade das variâncias. Portanto, utilizamos procedimentos paramétricos para todas as análises. Utilizou-se o teste t de Student para amostras independentes na comparação dos resultados entre pacientes e controles. O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para medir o grau de associação entre cada par de variáveis, tendo como valor crítico para o número de pacientes estudados 0,323 e para o grupo controle 0,426. A análise de regressão linear pelo método dos mínimos quadrados foi empregada para determinar a equação do primeiro grau, que descreve a relação entre VE e VCO₂. Em todos os casos, o coeficiente de correlação foi >0,95. O coeficiente angular (*slope*), assim calculado, foi utilizado para análise da correlação com a massa muscular. O critério de determinação de significância foi o nível de 5%.

Resultados

Os resultados das variáveis obtidas na ergoespirometria e ressonância magnética encontram-se na tabela II. Conforme esperado, os resultados indicam menor capacidade funcional nos pacientes comparados aos sadios, embora não tenha sido encontrada diferença em relação à massa muscular esquelética. A figura 1 exemplifica o comportamento de ventilação pulmonar em relação à produção de CO₂ em um paciente e um indivíduo sadio.

A tabela III apresenta as correlações lineares entre massa muscular e as variáveis ventilatórias e hemodinâmicas durante o exercício nos pacientes e indivíduos controle.

| Tabela I - Características (média ± dp) de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e normais | | | |
|--|--------------|-------------------|---------|
| | IC n = 25 | Normais n = 14 | p |
| Idade (anos) | 48 ± 12 | 47 ± 11 | 0,41 |
| Peso (kg) | 73 ± 12 | 75 ± 11 | 0,36 |
| Altura (metros) | 1,71 ± 0,1 | 1,73 ± 0,1 | 0,29 |
| IMC (kg/m ²) | 25 ± 3 | 25 ± 3 | 0,42 |
| Questionário VSAQ (METs) | 5,5 ± 2 | 12 ± 3 | < 0,001 |
| Fração de ejeção (%) | 26 ± 8 | 63 ± 4 | < 0,001 |

IMC - índice de massa corporal; VSAQ - "veterans specific activity questionnaire"; MET - equivalente metabólico: 3,5 ml O₂/kg/min.

| Tabela II - Resultados (média ± dp) de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e normais | | | |
|--|--------------|-------------------|---------|
| | IC n = 25 | Normais n = 14 | p |
| Variáveis Metabólicas | | | |
| VO ₂ pico (l/min) | 1,3 ± 0,5 | 3,1 ± 0,9 | < 0,001 |
| VO ₂ lim. (l/min) | 0,8 ± 0,3 | 2,1 ± 0,7 | < 0,001 |
| Variáveis Derivadas | | | |
| VE/VCO ₂ pico | 35 ± 8 | 24,1 ± 4,5 | < 0,001 |
| VE/VCO ₂ lim. | 33 ± 7 | 23,8 ± 4,1 | < 0,001 |
| Coefficiente angular «slope» VE x VCO ₂ | 32 ± 9 | 21 ± 3 | < 0,001 |
| VE/VO ₂ pico | 36 ± 7 | 25 ± 5 | < 0,001 |
| VE/VO ₂ lim. | 29 ± 6 | 21 ± 5 | < 0,001 |
| Pulso O ₂ pico (ml/bat) | 8,6 ± 2,7 | 18,4 ± 5 | < 0,001 |
| Pulso O ₂ lim (ml/bat) | 6,4 ± 2 | 15,2 ± 3,9 | < 0,001 |
| Massa musc. coxas (g) (RM) | 3863 ± 874 | 3743 ± 540 | 0,32 |
| VO ₂ lim. anaeróbio (% do pico) | 62 ± 9 | 66 ± 10 | 0,10 |
| Escala de Borg pico (escore) | 18 ± 2 | 19 ± 3 | 0,09 |
| Quociente respiratório | 1 ± 0,09 | 1,1 ± 0,1 | 0,21 |

VO₂ pico - consumo de oxigênio no pico do esforço; VO₂ lim. - consumo de oxigênio no limiar anaeróbio; VE/VCO₂ - equivalente ventilatório de gás carbônico; VE/VO₂ - equivalente ventilatório de oxigênio; VE x VCO₂ - relação linear entre o volume expiratório e o equivalente ventilatório de gás carbônico; Pulso O₂ - pulso de oxigênio.

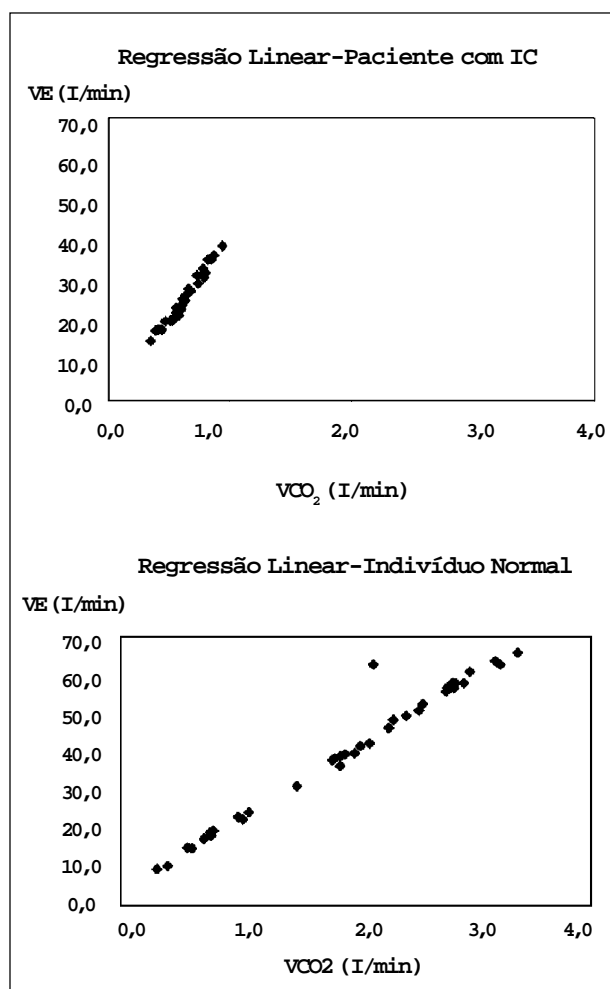


Fig. 1 - Exemplos de coeficiente angular (slope) VE x VCO₂ IC = 41 normal = 19. Relação entre a ventilação por minuto e a produção de gás carbônico em paciente com insuficiência cardíaca e indivíduo normal. Observa-se que a ventilação necessária para eliminação do gás carbônico aumenta precocemente no paciente com IC em relação ao normal.

| Tabela III - Correlações das variáveis ventilatórias hemodinâmicas com massa muscular de coxas em portadores de insuficiência cardíaca (IC) e indivíduos normais | | | | |
|--|--------------|------|-------------------|------|
| Variáveis | IC n = 25 | | Normais n = 14 | |
| | r | p | r | p |
| VO ₂ pico x MM | 0,36 | 0,04 | 0,14 | 0,32 |
| VO ₂ lim. anaeróbio x MM | 0,39 | 0,02 | -0,14 | 0,31 |
| VE/VCO ₂ pico x MM | -0,33 | 0,05 | -0,15 | 0,30 |
| VE/VCO ₂ lim. x MM | -0,36 | 0,04 | -0,08 | 0,39 |
| Coefficiente angular x MM | -0,40 | 0,02 | -0,07 | 0,40 |
| «slope» VExVCO ₂ | | | | |
| VE/VO ₂ pico x MM | -0,42 | 0,02 | -0,07 | 0,30 |
| VE/VO ₂ lim. x MM | -0,38 | 0,03 | -0,11 | 0,36 |
| Pulso O ₂ pico x MM | 0,47 | 0,01 | 0,12 | 0,36 |
| Pulso O ₂ lim x MM | 0,49 | 0,01 | 0,12 | 0,68 |

MM - massa muscular esquelética de coxas.

Foram observadas correlações positivas e negativas com significância somente nos pacientes. A figura 2 mostra os gráficos com resultados individuais e reta de regressão linear entre massa muscular esquelética e consumo de oxigênio no momento do limiar anaeróbio nos pacientes e indivíduos controle.

Discussão

Em nosso estudo houve uma correlação entre a massa muscular esquelética de coxas e as variáveis obtidas no teste ergoespirométrico em portadores de insuficiência cardíaca. Houve, também, correlação entre massa muscular e variáveis, não só no pico do esforço, mas inclusive no limiar anaeróbio.

Verificamos semelhanças quantitativas da massa muscular obtida pela ressonância magnética nos portadores de

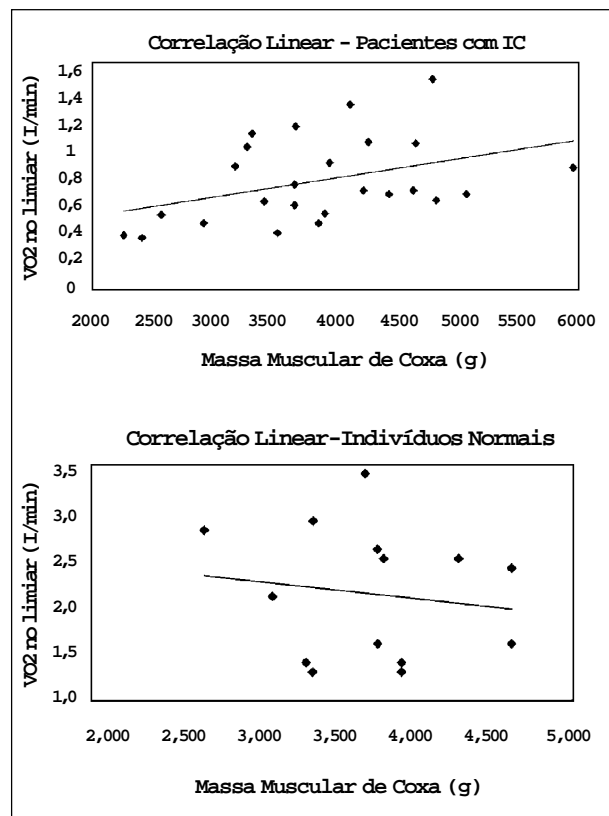


Fig. 2 - Correlação linear entre VO₂ lim. x MM. IC: r=0,39 p=0,02 Normais: r=-0,14 p=0,31.

insuficiência cardíaca e no grupo controle. Achado que pode ser explicado pelo fato dos pacientes serem estáveis e não caquéticos.

O limiar anaeróbio foi utilizado na avaliação funcional dos pacientes e apresentou valores mais elevados no grupo controle ($p < 0,001$). Consiste em um parâmetro obtido em intensidades submáximas de esforço que acompanham a maioria das atividades cotidianas dos pacientes e é utilizada para programação de atividade física^{18,19}.

Merece atenção, na presente pesquisa, o comportamento do coeficiente angular *slope* VExVCO₂, relacionado com ineficiência ventilatória e com a intolerância ao exercício, constituindo uma variável independente para estimar prognóstico nos portadores de insuficiência cardíaca²⁰. Os valores médios do *slope* VExVCO₂ nos pacientes estudados, 32 ± 9 , acham-se abaixo do valor 34, que caracteriza gravidade e mau prognóstico, comprovado num estudo de Chua e cols.²¹.

Outros estudos obtiveram uma relação inversa e significativa da massa muscular e o *slope* VExVCO₂, comprovando esta relação com acentuação do ergorreflexo^{12,13}, com valores equivalentes aos obtidos neste estudo.

A participação dos fatores hemodinâmicos nesta pesquisa, foi avaliada pelo pulso de O₂^{22,23}, que se correlaciona com o volume sistólico²⁴. Encontramos, no grupo dos portadores de insuficiência cardíaca, uma relação direta e significativa do pulso de oxigênio com a massa muscular no pico do esforço e no limiar anaeróbio. O comportamento desta variável hemodinâmica, correlacionada à musculatura es-

quelética, não foi encontrado na literatura pesquisada. Pode-se admitir que os valores reduzidos do pulso de oxigênio durante o exercício, obtidos em todos os pacientes, ocasionem modificações hemodinâmicas secundárias que interferem na massa muscular com elevação da diferença arteriovenosa de oxigênio.

Uma relação direta e significativa da massa muscular esquelética com o consumo de oxigênio no pico do esforço foi obtida no nosso estudo, cujos valores são similares aos demonstrados por outros autores^{25,26}.

De acordo com a hipótese muscular²⁷, a limitação funcional desses pacientes teria sido atribuída à ação de fatores metabólicos e estruturais na musculatura esquelética, que desencadeia o ergorreflexo, com elevação da atividade simpática, conseqüente vasoconstrição periférica, conduzindo a disfunções ventilatórias²⁸.

Outra pesquisa sobre a massa muscular esquelética foi a de Toth e cols.²⁹, avaliando 14 pacientes com insuficiência cardíaca, classe funcional III (NYHA), estáveis e não caquéticos, e 52 normais, obtendo valores da massa muscular de insuficiência cardíaca, 3200 ± 400 g e indivíduos normais, 3300 ± 600 g (NS), e relação significativa com o consumo de oxigênio no pico do esforço. Nesse trabalho foi aplicada a mesma metodologia do nosso estudo, com resultados, praticamente, superpostos. Toth e cols. concluíram que fatores qualitativos e não quantitativos na musculatura esquelética interferem na condição funcional desses pacientes, porém, não foram estudados os fatores ao nível do limiar anaeróbio.

As alterações intrínsecas da musculatura esquelética que exercem influência na atividade física foram demonstradas em vários estudos, como o de Massie e cols.³⁰ que encontraram uma mudança metabólica na musculatura esquelética com redução da atividade oxidativa das enzimas, avaliando 18 pacientes, classe funcional III (NYHA) com relação inversa e significativa da relação das fibras musculares tipo II ab com o VO₂ pico.

Vale citar o estudo de Okita e cols.³¹ que relacionou a tolerância ao exercício, avaliada no VO₂ pico, com a depleção da fosfocreatina e a redução do pH na musculatura esquelética de 12 pacientes com insuficiência cardíaca e sete controles. A forte relação do consumo de oxigênio no pico do esforço com a acidose celular comprovou que essas alterações intrínsecas constituem um importante fator limitante do exercício.

Um aspecto avaliado no nosso estudo e não encontrado nas publicações pesquisadas foi a relação da massa muscular com o consumo de oxigênio no momento do limiar anaeróbio. Nos portadores de insuficiência cardíaca esta relação foi direta e significativa, sem significância nos indivíduos normais. Este achado demonstra que quanto mais alterada a massa muscular, menor a tolerância à lactoacidemia durante o exercício, com redução da capacidade funcional nesses pacientes.

Em conclusão, verificamos que portadores de insuficiência cardíaca apresentam uma correlação entre massa muscular esquelética de coxas e variáveis ventilatórias e hemodinâmicas no limiar anaeróbio e no pico do esforço, participando dos mecanismos que reduzem a capacidade física.

Referências

1. Eriksson H. Heart failure: a growing public health problem. *J Intern Med* 1995; 237: 135-41.
2. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Revisão das II Diretrizes para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 2002; 79 (suppl.IV): 1-30.
3. Remme WJ, Swedberg K. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22:1527-60.
4. Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation* 1982; 65:1213-23.
5. Wright DJ, Tan L.B. The role of exercise testing in the evaluation and management of heart failure. *Postgrad Med J* 1999; 75:453-8.
6. Myers JN, Gullestad L, Vagelos R, et al. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in severe heart failure: 14mL/kg/min revisited. *Am Heart J* 2000; 139:78-84.
7. Itoh H, Taniguchi K, Koike A, Doi M. Evaluation of severity of heart failure using ventilatory gas analysis. *Circulation* 1990; 81(suppl.II): II 31-7.
8. Wajngarten M, Kalil LM, Negrão CE, et al. Cardiopulmonary exercise test in the evaluation of healthy elderly men. *Arq Bras Cardiol* 1994; 63:27-33.
9. Wilson JR. Exercise intolerance in heart failure – importance of skeletal muscle. *Circulation* 1995; 91:559-60.
10. Coats AJS, Clark AL, Peipoli M, Volterrani M, Poole-Wilson PA. Symptoms and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis. *Br Heart J* 1994; 72 (suppl):S36-9.
11. Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C, et al. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation* 2002; 106: 3079-84.
12. Ponikowski PP, Francis DP, Piepoli MF, et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance. *Circulation* 2001;103:967- 72.
13. Wasserman K, McIlroy MB. Detecting the threshold of anaerobic metabolism in cardiac patients during exercise. *Am J Cardiol* 1964;14:844-52.
14. Shimizu M, Myers J, Buchanan N, et al. The ventilatory threshold: method, protocol, and evaluator agreement. *Am Heart J* 1991;122:509-16.
15. Murphy WA, Totty WG, Caroll JE. MRI of normal and pathologic skeletal muscle. *Am J Roentoenol* 1986;146:565-74.
16. Shellock FG, Fukunaga T, Mink JH, Edgerton VR. Acute effects of exercise on MR imaging of skeletal muscle: concentric vs eccentric actions. *Am J Roentoenol* 1991;156:765-8.
17. Anderson MW. Muscle. In: Higgins CB, Hricak H, Helm CA. *Magnetic Resonance Imaging of the Body*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 3rd ed, 1997:1321-41.
18. Piña IL, Karalis DG. Comparison of four exercise protocols using anaerobic threshold measurement of functional capacity in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 65:1269-71.
19. Hambrecht R, Gielen S, Linke A, et al. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure. *JAMA* 2000; 283: 3095-101.
20. Francis DP, Shmim W, Ceri DL. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE X VCO₂ slope and peak VO₂. *Eur Heart J* 2000; 21: 154-61.
21. Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, et al. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1585-90.
22. Agostini PG, Wasserman K, Perego GB, et al. Non-invasive measurement of stroke volume during exercise in heart failure patients. *Clin Sci* 2000; 98: 545-51.
23. Whipp BJ, Higgenbotham MB, Cobb FC. Estimating exercise stroke volume from asymptotic oxygen pulse in humans. *J Appl Physiol* 1996; 81:2674- 9.
24. Metra M, Faggiano P, D'aloia A, et al. Use of cardiopulmonary exercise testing with hemodynamic monitoring in the prognostic assessment of ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 4: 943-50.
25. Cicoira M, Zanolla L, Franceschini L, et al. Skeletal muscle mass independently predicts peak oxygen consumption and ventilatory response during exercise in noncachectic patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37: 2080-5.
26. Sunnerhagen KS, Cider A, Schaufelberger M, Hedberg M, Grimby G. Muscular performance. *J Card Fail* 1998;4:97-104.
27. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1092-102.
28. Scott AC, Wensel R, Davos CH, et al. Skeletal muscle reflex in heart failure patients: role of hydrogen. *Circulation* 2003;107:300-6.
29. Toth MJ, Gottlieb SS, Fisher ML, Poehlman ET. Skeletal muscle atrophy and peak oxygen consumption in heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 79:1267-9.
30. Massie BM, Simonini A, Sahgal P, Wells L, Dudley GA. Relation of systemic and local muscle exercise capacity to skeletal muscle characteristics in men with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:140-5.
31. Okita K, Yonezawa K, Nishijima H, et al. Skeletal muscle metabolism limits exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98:1886-91.