

Oxigenação Muscular Periférica e Função Erétil em Indivíduos com Insuficiência Cardíaca

Peripheral Muscle Oxygenation and Erectile Function in Individuals with Heart Failure

Ana Inês Gonzáles^{1,4}, Anelise Sonza², Sabrina Weiss Sties³, Almir Schmitt Neto⁴, Daiane Pereira Lima⁵,
Tales de Carvalho^{4,6} 

1. Centro Universitário Estácio de Santa Catarina, Departamento de Fisioterapia, São José, SC - Brasil
2. Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia. Centro de Ciências da Saúde e do Esporte (CEFID), Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Florianópolis, SC - Brasil
3. Departamento de Fisioterapia, Centro Universitário Avantis - UniAvan, Balneário Camboriú, SC - Brasil
4. Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano. Centro de Ciências da Saúde e do Esporte (CEFID), Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Florianópolis, SC - Brasil
5. Centro de Ciências da Saúde e do Esporte (CEFID), Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Florianópolis, SC - Brasil
6. Clínica de Reabilitação Cardíaca Cardiosport, Florianópolis, SC - Brasil

Correspondência:

Ana Inês Gonzáles
Centro Universitário Estácio de Santa Catarina
Rua Leoberto Leal, 431 - Barreiros.
CEP 88117-350, São José, SC - Brasil
anainesgonzales@gmail.com

Recebido em 31/05/2020

Aceito em 09/06/2020

DOI: <https://doi.org/10.29327/22487.26.2-6>

Resumo

Introdução: A insuficiência Cardíaca (IC) causa hipoperfusão periférica, com prejuízo da oxigenação tecidual e, considerando ser a ereção peniana um fenômeno predominantemente vascular, pode afetar a função sexual (FS) masculina.

Objetivos: Em homens com IC avaliar a oxigenação muscular periférica e a função erétil (FE).

Métodos: Apresentação de cinco relatos de casos de indivíduos do sexo masculino, sedentários, com IC classe funcional II (2 casos) e III (3 casos), com fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 45\%$. A FS foi avaliada pelo índice internacional de função erétil (IIFE) e a oxigenação muscular periférica antes, durante e após o teste de caminhada de seis minutos pela espectroscopia no infravermelho próximo.

Resultados: A idade média dos sujeitos foi de 52,8 ($\pm 2,70$) anos, sendo constatada disfunção erétil em três indivíduos (60%), que apresentaram pior perfusão periférica, com medidas inferiores do índice de saturação tecidual (TSI%) (54,8% vs 62,8%), oxihemoglobina (O_2Hb) e desoxihemoglobina (HHb).

Conclusão: Diante dos resultados, pode ser sugerida a hipótese de haver uma relação diretamente proporcional entre disfunção erétil e hipoperfusão muscular periférica em indivíduos com IC.

Palavras-chave: Disfunção Sexual; Disfunção Erétil; Hipoperfusão Tecidual.

Abstract

Introduction: Heart failure (HF) causes peripheral hypoperfusion, with impaired tissue oxygenation and, considering that penile erection is a predominantly vascular phenomenon, may affect male sexual function (SF).

Objective: In men with HF, evaluate peripheral muscle oxygenation and erectile function (EF).

Methods: Presentation of five case reports of sedentary male individuals with HF functional class II (2 cases) and III (3 cases), with left ventricular ejection fraction $\leq 45\%$. FS was assessed by the international index of erectile function (IIEF) and peripheral muscle oxygenation before, during and after the six-minute walk test by near infrared spectroscopy.

Results: The average age of the subjects was 52.8 (± 2.70) years, with erectile dysfunction being found in three individuals (60%), who had worse peripheral perfusion, with lower measurements of the tissue saturation index (TSI%) (54.8% vs 62.8%), oxyhemoglobin (O_2Hb) and deoxyhemoglobin (HHb).

Conclusion: *Given the results, the hypothesis that there is a directly proportional relationship between erectile dysfunction and peripheral muscle hypoperfusion in individuals with HF may be suggested.*

Keywords: *Sexual Dysfunction; Erectile Dysfunction; Tissue Hypoperfusion.*

Introdução

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa com características progressivas, responsável pelo envolvimento de múltiplos sistemas, que ao longo de seu curso, resulta em perda progressiva da capacidade funcional, intolerância ao exercício e mortalidade precoce.^{1,2}

A redução do fluxo sanguíneo causada pelo comprometimento da fração de ejeção na IC é responsável pela hipoperfusão periférica e restrição do suprimento de oxigênio, sugerindo alterações nos músculos esqueléticos periféricos.²⁻⁴ Diante dessa condição, os sintomas relacionados à fadiga muscular, intolerância ao exercício e redução da capacidade funcional, tornam-se mais evidentes.⁵⁻⁷

Considerando ser a ereção peniana um fenômeno predominantemente vascular, a presença de hipoperfusão periférica,⁵⁻⁷ observada na fisiopatologia da doença, pode afetar a função sexual (FS) masculina.⁸⁻¹⁰ A disfunção erétil (DE) é uma condição de alta prevalência e comprometimento psicofísico em pacientes com IC, o que gera interesse crescente em pesquisas que investiguem tal condição.^{5,8-10}

É evidente que tanto o sistema muscular esquelético periférico quanto a FE estão comprometidos em pacientes com IC. No entanto, até onde sabemos, nenhum estudo foi realizado para verificar as possíveis interações desses desfechos. Neste sentido, o presente artigo teve como objetivo avaliar as medidas de oxigenação muscular periférica e FE em pacientes com IC.

Relato dos Casos

Participaram deste estudo cinco indivíduos do sexo masculino sedentários. A clínica detalhada encontra-se na Tabela 1. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual de Santa Catarina (UDESC), com registro 2.073.548.

O IST% em repouso na posição sentada, no período pré-teste, demonstrou um valor médio de 64,72% ($\pm 9,1$).

Tabela 1. Características dos pacientes com insuficiência cardíaca incluídos no estudo

Variável	Média (Desvio Padrão)
Idade (anos)	52,8 ($\pm 2,70$)
Peso (Kg)	87,28 ($\pm 2,6$)
VO ₂ pico previsto	34,49 ($\pm 3,62$)
VO ₂ pico realizado	17,3 ($\pm 6,7$)
Distância percorrida no TC6 (m)	474,3 ($\pm 51,1$)
IST%	64,72 ($\pm 9,1$)
N (%)	
IMC (kg/m ²)	
Baixo Peso	1 (20%)
Normal	-
Sobrepeso	2 (40%)
Obesidade grau I	2 (40%)
FEVE (%)	
>45%	-
<45%	5 (100%)
New York Heart Association (NYHA)	
Classe II	2 (40%)
Classe III	3 (60%)
Etnia	
Branco	4 (80%)
Pardo	1 (20%)
Estado Civil	
Casado/união estável	2 (40%)
Separado	3 (60%)
Fumante	
Nunca fumou	1 (20%)
Ex-tabagista	4 (80%)
Doenças Associadas	
Sim	2 (40%)
Não	3 (60%)

Diabetes Mellitus	2 (40%)
Hipertensão Arterial Sistêmica	1 (20%)

Legenda: kg - quilogramas; VO₂ pico - consumo máximo de oxigênio; m - metros; IST - índice de saturação tecidual; kg/m² - quilogramas por metro quadrado; IMC - índice de massa corporal; FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TC6 - teste de caminhada de seis minutos.

A FE foi avaliada pelo índice internacional de função erétil (IIFE), com ponto de corte para DE de 26 pontos, classificado como grave (6 a 10 pontos), moderado (11 a 16 pontos), leve a moderado (17 a 21 pontos) e leve (22 a 25 pontos).^{11,12}

A função cardiorrespiratória foi avaliada pelo teste cardiopulmonar de exercício (TCPE), realizado em esteira (*Micromed, Centurion 200*, Brasil), com eletrocardiograma de 3 derivações (*Micromed®, Elite*, Brasil) e protocolo individualizado de rampa, sendo considerados máximos.¹³

A avaliação da oxigenação muscular periférica foi realizada de forma contínua, antes, durante e após a execução do teste de caminhada de seis minutos (TC6min), realizado de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society*¹⁴ em pista plana de 30 metros. A espectroscopia do infravermelho próximo (NIRS) (*Portamon, Artinis®, the Netherlands*) foi o equipamento utilizado para medir as variáveis da oxigenação muscular periférica, no músculo vasto lateral da perna direita do paciente, de acordo com as normas SENIAM (*Surface Electro MyoGraphy for the Non-Invasive Assessment of Muscles*).¹⁵

A frequência de aquisição foi de 10Hz sendo medida continuamente por 10 minutos da seguinte forma: a) pré-teste - 2 minutos - primeiro minuto sentado em repouso e segundo minuto em pé em repouso; b) durante a execução do TC6min c) e 2 minutos após o teste: primeiro minuto em repouso na posição sentada e segundo minuto em repouso na posição em pé.

As variáveis contínuas foram expressas como mediana (intervalo interquartil [IQR]) e as variáveis categóricas como distribuição de frequência, analisados no software estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 20.0. Os valores do índice de saturação tecidual (TSI%), oxihemoglobina (O₂Hb) desoxihemoglobina (HHb) e hemoglobina total (tHb) foram extraídos diretamente do software *Oxysoft* (*Artinis®, Holanda*), sendo apresentados como valores médios a cada minuto.

Na Tabela 2 são apresentados os escores e classificação do domínio FE obtidos pela aplicação do questionário IIFE, bem como a média das variáveis obtidas na realização do TCPE e TC6min.

Três sujeitos (casos 1, 4 e 5) apresentaram escore de FE abaixo do ponto de corte, o que determina a presença de algum grau de DE. Os mesmos sujeitos demonstraram valores de VO₂ pico 50% abaixo do esperado. O sujeito 4 apresentou o pior escore de FE e um pior desempenho no TCPE, com percentual de VO₂ pico em torno de 73% abaixo do previsto.

Na Figura 1 estão demonstrados os valores de IST%,

Tabela 2. Dados apresentados conforme classificação do domínio FE (escores) - IIFE, valores de VO₂ pico obtido no teste cardiopulmonar (valores em média e desvio padrão) e distância percorrida no TC6.

Indivíduo	NYHA	IIFE	VO ₂ pico no TCPE		TC6min
	Classe funcional		Previsto (ml/kg.min)	Realizado (ml/kg.min)	Distância percorrida (m)
1	Classe III	DE suave-moderada (17 pontos)	33,02	15,45	510
2	Classe III	Sem disfunção (26 pontos)	31,8	16,32	410
3	Classe III	Sem disfunção (27 pontos)	36,69	28,84	512
4	Classe II	DE suave-moderada (12 pontos)	39,74	11,48	427,5
5	Classe II	DE suave (20 pontos)	31,19	14,41	512
Média (±DP)			34,5 (±3,6)	17,3 (±6,7)	474,3 (±51,1)

Legenda: NYHA - *New York Heart Association*; IIFE - índice internacional de função erétil; DE - disfunção erétil; ml/kg.min - mililitros por quilograma por minuto; min - minuto; ml - mililitros; kg - quilograma; VO₂ pico - consumo máximo de oxigênio; TCPE - teste cardiopulmonar; DP - desvio-padrão.

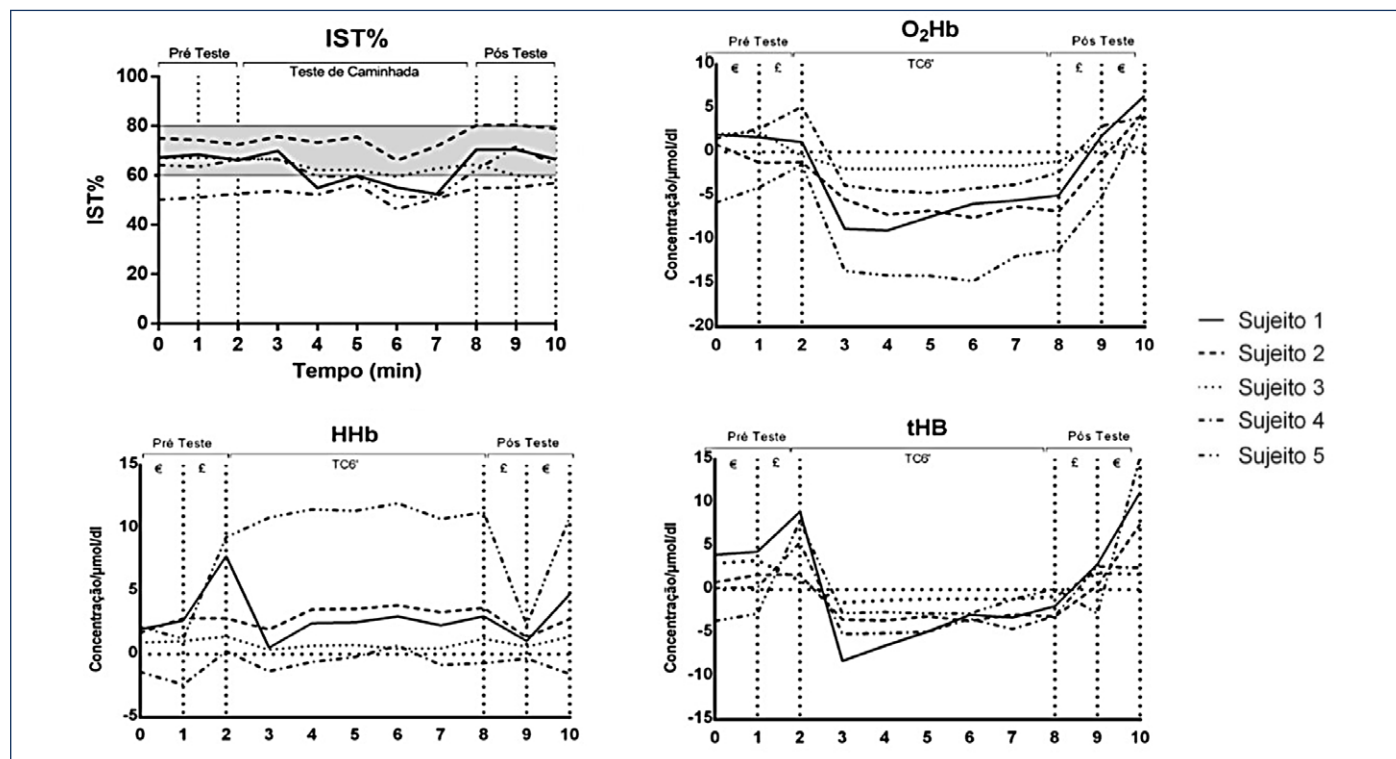


Figura 1. Representação gráfica dos valores de índice de saturação tecidual, oxihemoglobina, desoxihemoglobina e hemoglobina total para todos os sujeitos, representados em intervalos de um minuto.

Legenda: TC6- teste da caminhada de seis minutos; O₂Hb - oxihemoglobina; HHb - desoxihemoglobina; tHb - hemoglobina total; € - repouso na posição sentada; £ - repouso na posição em pé; µmol/l - micromole por litro. Os valores em delta foram expressos para as variáveis O₂Hb, HHb e tHb.

O₂Hb, HHb e tHb antes, durante e após o TC6min.

Os casos 1, 4 e 5, apresentaram os valores mais baixos de IST% em repouso, durante e após o TC6min, com resultados abaixo de 60% durante o teste. O sujeito 4 apresentou os piores valores pré e pós-teste, bem como durante o TC6min. Já os casos 2 e 3 apresentaram valores acima de 60%, em todos os momentos.

Do primeiro ao quarto minuto do TC6min houve maior redução nos valores de O₂Hb para os sujeitos 1, 4 e 5, com leve aumento do quarto para o sexto. Para os sujeitos 2 e 3, a redução nos valores de O₂Hb foram menores, e mantiveram-se semelhantes ao pré e pós-teste.

Para a variável HHb, na posição ortostática no pré-teste, todos os sujeitos demonstraram um aumento nos valores de HHb, ao sair da posição de repouso sentado.

Do segundo ao quinto minuto do TC6min, os sujeitos 1, 4 e 5 apresentaram os maiores aumentos das

concentrações de HHb, com pico de elevação importante do entre o quarto e quinto minutos, sendo menos evidente para o indivíduo 5. Os casos 2 e 3 apresentaram manutenção e/ou ligeira redução das concentrações no TC6min, em relação aos valores basais. Quanto aos valores de O₂Hb, os sujeitos 1, 4 e 5 apresentaram queda acentuada no início do teste (primeiros 2 minutos de exercício), seguido de um aumento que se manteve até o momento final.

Discussão

Esse relato de casos, que teve como objetivo avaliar a oxigenação muscular periférica e FE em pacientes com IC, demonstrou que os três sujeitos que apresentaram algum grau de DE avaliada pelo IIFE, foram os indivíduos mais jovens, com idade inferior a 58 anos e aqueles que demonstraram os piores valores para VO₂ pico previsto, menores valores médios de IST% durante o TC6min, maior redução nas taxas de O₂Hb e maiores aumentos

de HHb. Adicionalmente, o sujeito que possuía a menor idade dentre todos (44 anos), foi o que apresentou o pior escore de FE, os valores mais baixos para IST% em repouso e durante o TC6min, o pior desempenho no TCPE e valores mais baixos de O₂Hb e HHb.

A DE é referida como a alteração sexual de maior prevalência em pacientes com IC do sexo masculino, de origem isquêmica, com idade inferior a 66 anos.^{5,16,17} Estudos evidenciam que seu diagnóstico vem ocorrendo em homens cada vez mais jovens, em faixa etária condizente com uma atividade sexual ativa, o que pode acarretar um comprometimento psicofísico e social importante.^{16,18,19}

Os três casos que apresentaram DE evidenciaram a presença de hipoperfusão periférica importante com valores de IST% abaixo de 60% durante o TC6min, estando abaixo do ponto de corte estabelecido para indivíduos saudáveis (60-80%).²⁰ Estes mesmos sujeitos demonstraram valores de pico de VO₂ predito mais baixos em relação aqueles que não tinham DE. Os piores resultados foram encontrados no sujeito 4, que apresentou o escore mais baixo de FE, pior desempenho no TCPE, e hipoperfusão periférica já se fazendo presente na posição em repouso pré teste. Ressalte-se que nos indivíduos com IC, a disponibilidade de O₂ é reduzida inicialmente por queda do débito cardíaco (DE) e disfunção endotelial, ocorrendo posteriormente alterações morfológicas e metabólicas da musculatura esquelética, com estabelecimento de um ciclo vicioso que repercute em aumento da dispnéia e fadiga com redução progressiva da capacidade física.²¹⁻²⁵

Durante o exercício de baixa intensidade, verifica-se um padrão de diminuição nos parâmetros de O₂Hb e um aumento nos níveis de HHb, algo mais evidente naqueles com IC mais graves e com valores de VO₂ pico mais baixos,²⁶ o que reflete em acentuação da diminuição no fluxo sanguíneo arterial e da acidose metabólica.²⁷ Neste sentido, ainda que seja esperado o comprometimento da captação de O₂ periférico em pacientes com IC, neste estudo observou-se maior redução nas taxas de O₂Hb do primeiro ao quarto minuto de TC6min nos indivíduos com DE, com leve aumento do quarto ao sexto minuto. Estes sujeitos apresentaram valores mais altos para HHb a partir do segundo minuto de teste, com pico do quarto ao quinto. Cabe ainda ressaltar que estes sujeitos foram aqueles que demonstraram os valores mais baixos de

VO₂ pico e presença de DE. De acordo com a literatura, mesmo com o aumento do débito cardíaco durante o exercício, não há transmissão imediata do fluxo sanguíneo para os músculos periféricos para aumentar capacidade aeróbia de exercício destes pacientes,^{21-23,26} induzindo ao uso precoce do metabolismo anaeróbico, causando acidificação e fadiga muscular, uma limitação típica ao exercício em pacientes com IC.²⁸⁻³⁰

Adicionalmente, a presença de hipoperfusão periférica em decorrência do comprometimento da FEVE associado à disfunção endotelial em pacientes com IC⁵⁻⁷ pode afetar diretamente a FS desses indivíduos,⁸⁻¹⁰ uma vez que a FE é condição dependente de um fluxo sanguíneo adequado a região peniana.^{5-7,30}

Neste estudo foi possível observar que, à medida que a pontuação no questionário IIEF aumentou, ocorreu uma menor queda no IST% durante o TC6min, que se acompanhou de melhor desempenho no TCPE.

Apesar das características do estudo não permitir estabelecer relações conclusivas, acreditamos que as informações disponíveis tornam plausível a hipótese da relação entre oxigenação muscular periférica e FE de pacientes com IC, algo que se constitui em contribuição original, tendo em vista que não encontramos na literatura artigo que tenha avaliado esta associação.

Conclusão

Diante dos resultados deste estudo de casos, pode ser sugerida a hipótese de haver uma relação diretamente proporcional entre disfunção erétil e hipoperfusão muscular periférica em indivíduos com IC.

Potencial Conflito de Interesse

Os autores declaram não haver potenciais conflitos de interesse.

Agradecimentos

Este trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Referências:

1. Fu TC, Chou SL, Chen TT, Wang CH, Chang HH, Wang JS. Central and Peripheral Hemodynamic Adaptations During Cardiopulmonary Exercise Test in Heart Failure Patients With Exercise Periodic Breathing. *Int Heart J*. 2015; 56 (4): 432-8. <https://doi.org/10.1536/ihj.15-012>.
2. Dixon D, Griggs KM, Bersten AD, De Pasquale CG. Systemic Inflammation and Cell Activation Reflects Morbidity in Chronic Heart Failure. *Cytokine*. 2011; 56 (3): 593-9. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2011.08.029>.
3. Węgrzynowska-Teodorczyk K, Siennicka A, Josiak K, Zymliński R, Kasztura M, Banasiak W, et al. Evaluation of Skeletal Muscle Function and Effects of Early Rehabilitation during Acute Heart Failure: Rationale and Study Design. *BioMed Res Int*. 2018; 6982897. <https://doi.org/10.1155/2018/6982897>.
4. Seiler M, Bowen TS, Rolim N, Dieterlen MT, Werner S, Hoshi T, et al. Skeletal Muscle Alterations Are Exacerbated in Heart Failure With Reduced Compared With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2016; 9 (9): e003027. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003027>.
5. Schwarz ER, Rastogi S, Kapur V, Sulemanjee N, Rodriguez JJ. Erectile Dysfunction in Heart Failure Patients. *JACC*. 2006; 48 (6): 1111-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.05.052>.
6. Alberti L, Tortolero C, Lauretta L, Loffi M, Maranta F, Salonia A, et al. Erectile Dysfunction in Heart Failure Patients: a Critical Reappraisal. *Andrology*. 2013; 1 (2): 177-91. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2012.00048.x>.
7. Rodrigues FL, Fais RS, Tostes RC, Carneiro FS. There is a Link Between Erectile Dysfunction and Heart Failure: It Could Be Inflammation. *Curr Drug Targets*. 2015; 16 (5): 442-50. <https://doi.org/10.2174/1389450116666150420145757>.
8. Mohammadi SZ, Shahparian M, Fahidy F, Fallah E. Sexual Dysfunction In Males with Systolic Heart Failure and Associated Factors. *ARYA Atheroscler*. 2012; 8 (2): 63-9.
9. Jaarsma T. Sexual Function of Patients with Heart Failure: Facts and Numbers. *ESC Heart Failure*. 2017; 4 (1): 3-7. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12108>.
10. Baraghoush A, Phan A, Willix RDJ, Schwarz ER. Erectile Dysfunction as a Complication of Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2010; 7 (4): 194-201. <https://doi.org/10.1007/s11897-010-0023-7>.
11. González AI, Sties SW, Wittkopf PG, Mara LS, Ulbrich Z, Cardoso FL, et al. Validação do Índice Internacional de Função Erétil (IIFE) para Uso no Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 101 (2): 176-182. <https://doi.org/10.5935/abc.20130141>.
12. Cappelletti JC, Rosen RC, Smith MD, Mishra A, Osterloh IANH. Diagnostic Evaluation of the Erectile Function Domain of the International Index Erectile Function. *Urology*. 1999; 54 (2): 346-51. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(99\)00099-0](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(99)00099-0).
13. Meneghelo RS, Araújo CGS., Stein R, Mastrocola LE, Albuquerque PF, Serra SM. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 95 (5 supl.1): 1-26.
14. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhon MA, Pepin V, Saey D, et al. An Official European Respiratory Society/American Thoracic Society Technical Standard: Field Walking Tests in Chronic Respiratory Disease. *Eur Resp Jour*. 2014; 44 (6): 1428-46. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150314>.
15. Hermens H, Freriks B, Merletti R, Stegeman D, Blok J, Rau G, et al. European Recommendations for Surface ElectroMyoGraphy. *Roessingh Research and Development*. 1999.
16. Hoekstra T, Jaarsma T, Sanderma R, Veldhuisen DJV, Lesman-Leegte I. Perceived Sexual Difficulties And Associated Factors In Patients With Heart Failure. *Am Heart J*. 2012; 163 (2): 246-51. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.10.011>.
17. Carvalho T, González AI, Sties SW, Carvalho GM. Cardiovascular Rehabilitation, Ballroom Dancing and Sexual Dysfunction. *Arq Bras Cardiol*. 2013 Dec; 101 (6): e107-8. <https://doi.org/10.5935/abc.20130236>.
18. Wong HT, Clark AL. Impact of Reported Sexual Dysfunction on Outcome in Patients with Chronic Heart Failure. *Int J Cardiol*. 2013; 170 (2): e48-50. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.10.080>.
19. Hoekstra T, Lesman-leegte I, Luttik ML, Sanderma R, Veldhuisen DJV, Jaarsma T. Sexual Problems in Elderly Male and Female Patients with Heart Failure. *Heart*. 2012; 98 (22): 1647-53. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302305>.
20. Hamaoka T, McCully KK, Quareima V, Yamamoto K, Chance B. Near-infrared Spectroscopy/Imaging for Monitoring Muscle Oxygenation and Oxidative Metabolism in Healthy and Diseased Humans. *Journ Biomed Opt*. 2007; 12 (6): 062105. <https://doi.org/10.1117/1.2805437>.
21. Barbosa RR, Pagotti MD, de Paula TC, Jacques TM, Serpa RG, Calil OA, et al. Impacto da Clínica de Insuficiência Cardíaca no Teste de Caminhada de Seis Minutos. *Intern Journ Cardiovasc Sci*. 2015; 28 (6): 451-59. <https://doi.org/10.5935/2359-4802.20150065>.
22. Wilson JR, Mancini DM, McCully K, Ferraro N, Lanoce V, Chance B. Noninvasive Detection of Skeletal Muscle Underperfusion With Near-Infrared Spectroscopy in Patients With Heart Failure. *Circulation*. 1989; 80 (6): 1668-74. <https://doi.org/10.1161/01.cir.80.6.1668>.
23. Witte KK, Clark AL. Why Does Chronic Heart Failure Cause Breathlessness and Fatigue? *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2007; (5): 366-84. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2006.10.003>.
24. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, et al. Regular Physical Exercise Corrects Endothelial Dysfunction and Improves Exercise Capacity in Patients with Chronic Heart Failure. *Circulation*. 1998; 98 (24): 2709-15. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.24.2709>.
25. Linke A, Adams V, Schulze PC, Erbs S, Gielen S, Fiehn E, et al. Antioxidative Effects of Exercise Training in Patients with Chronic Heart Failure: Increase in Radical Scavenger Enzyme Activity in Skeletal Muscle. *Circulation*. 2005; 111 (14): 1763-70. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000165503.08661.E5>.
26. Drexler H, Riede U, Münzel T, König H, Funke E, Just H. Alterations of Skeletal Muscle in Chronic Heart Failure. *Circulation*. 1992; 85 (5): 1751-9. <https://doi.org/10.1161/01.cir.85.5.1751>.
27. Matsui S, Tamura N, Hirakawa T, Kobayashi S, Takekoshi N, Murakami E. Assessment of Working Skeletal Muscle Oxygenation in Patients with Chronic Heart Failure. *Am Heart J*. 1995; 129 (4): 690-5. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(95\)90317-8](https://doi.org/10.1016/0002-8703(95)90317-8).
28. Okita K, Yonezawa K, Nishijima H, Hanada A, Ohtsubo M, Kohya T, et al. Skeletal Muscle Metabolism Limits Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation*. 1998; 98 (3): 1886-91. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.3.1886>.
29. Okita K, Kinugawa S, Tsutsui H. Exercise Intolerance in Chronic Heart Failure: Skeletal Muscle Dysfunction and Potential Therapies. *Circulation*. 2013; 77 (2): 293-300. <https://doi.org/10.1253/circj.12-1235>.
30. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Exercise Limitation in Chronic Heart Failure: Central Role of the Periphery. *JACC*. 1996; 28 (5): 1092-102. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(96\)00323-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(96)00323-3).