

**FLUXO SANGÜÍNEO MUSCULAR NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA:  
INTERAÇÃO ENTRE FATORES CENTRAIS E LOCAIS***MUSCLE BLOOD FLOW IN HEART FAILURE: INTERACTION BETWEEN  
CENTRAL AND LOCAL FACTORS*Bruno Tesini Roseguini<sup>1</sup>, Gaspar Rogério Chiappa<sup>1</sup>, Jorge Pinto Ribeiro<sup>2</sup>**RESUMO**

A intolerância ao exercício é uma característica marcante da insuficiência cardíaca. Diversos mecanismos, como anormalidades no metabolismo muscular, no consumo de oxigênio do músculo e principalmente no fluxo sanguíneo muscular, têm sido documentados em pacientes com insuficiência cardíaca. Contudo, a relação entre a tolerância ao exercício e perfusão muscular no exercício é ainda controversa neste estado. Diversos mecanismos têm sido propostos na participação da regulação da hiperemia relacionada ao exercício, incluindo os mecanismos neural, endotelial e a bomba muscular. O propósito desta revisão é apresentar as evidências experimentais e clínicas com relação ao controle da perfusão muscular no exercício na insuficiência cardíaca. Existe um consenso geral de que a insuficiência cardíaca crônica esteja associada à vasoconstrição periférica e à marcante elevação da atividade do sistema nervoso autônomo simpático. Evidências recentes sugerem, ainda, que a modulação inadequada da atividade vasoconstritora simpática, a disfunção endotelial e os mecanismos anormais de controle da bomba muscular podem ser responsáveis pela resposta vasodilatadora inadequada ao exercício nesses pacientes. Contudo, a interação entre os mecanismos de controle do fluxo sanguíneo muscular no exercício e, sobretudo, como esses mecanismos afetam a tolerância ao exercício na insuficiência cardíaca ainda precisam ser melhor investigados.

**Unitermos:** Exercício, perfusão, vasoconstrição periférica.

**ABSTRACT**

Exercise intolerance is a hallmark of heart failure. Several mechanisms, such as abnormalities in muscle metabolism, muscle oxygen uptake and especially muscle blood flow have been documented in patients with heart failure. However, the relation between exercise tolerance and muscle perfusion during exercise is still controversial in this state. Several mechanisms have been proposed to be involved in the regulation of exercise hyperemia, including neural, endothelial and muscle pump mechanisms. The purpose of this review is to present experimental and clinical evidence regarding muscle perfusion control during exercise in heart failure. There is a general consensus that chronic heart failure is associated with peripheral vasoconstriction and marked elevation in sympathetic nervous system activity. Recent evidence also suggests that impaired modulation of sympathetic vasoconstriction, endothelial dysfunction and abnormal muscle pump mechanisms may be responsible for the blunted vasodilator responses to exercise in these patients. However, the interactions between muscle blood flow control mechanisms during exercise and especially how these factors affect exercise tolerance still need to be investigated in heart failure.

**Keywords:** Exercise, perfusion, peripheral vasoconstriction.

**INTRODUÇÃO**

A intolerância ao exercício é uma característica marcante da insuficiência cardíaca (IC) e resulta de uma complexa interação de diversos fatores (1). Embora pacientes com IC apresentem uma resposta anormal do débito cardíaco ao exercício, tem sido amplamente sugerido que fatores periféricos, localizados sobretudo no músculo esquelético, sejam os principais determinantes da baixa tolerância ao esforço nesses indivíduos (2). Além de diversas alterações morfológicas na musculatura esquelética, como atrofia e mudança na distribuição entre os tipos de fibras musculares, os pacientes com IC também apresentam importantes alterações na relação entre os capilares sanguíneos e o músculo esquelético. Essas alterações limitam a difusão de oxigênio

do sangue para o tecido muscular, principalmente alterações intrínsecas do metabolismo muscular, que desencadeiam acidose e fadiga muscular precoce no exercício (2,3).

A redução do fluxo sanguíneo muscular também é considerada, por alguns autores, um mecanismo fundamental na gênese da intolerância ao exercício na IC (4-9). Zelis et al. (9) sugeriram pela primeira vez que pacientes com IC apresentam redução do fluxo sanguíneo muscular em resposta ao exercício e a diversos estímulos vasodilatadores. Classicamente, pacientes com IC apresentam diversas anormalidades na circulação periférica advindas, entre outros, da importante ativação do sistema nervoso autônomo simpático (SNS), além de redução do fluxo sanguíneo muscular em repouso (10). Contudo, a real

1 Serviço de Cardiologia, Laboratório de Fisiopatologia do Exercício, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.

2 Serviço de Cardiologia, Laboratório de Fisiopatologia do Exercício, HCPA, Porto Alegre, RS. Departamento de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

**Correspondência:** Jorge P. Ribeiro, PhD, D, Unidade dos Métodos Não-Invasivos, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: jpribeiro@cpovo.net

importância da perfusão muscular na intolerância ao exercício na IC ainda permanece contraditória, já que diversos relatos na literatura têm encontrado uma resposta normal do fluxo sanguíneo muscular ao exercício em pacientes com IC (11-15).

A hiperemia relacionada ao exercício constitui uma resposta fundamental para a ligação entre o aumento no metabolismo muscular e o fornecimento de oxigênio para o músculo. Em geral, o fluxo sanguíneo muscular pode aumentar até 20 vezes no pico do exercício quando comparado à situação de repouso, o que representa um fluxo médio de 300-400 ml/min/100g (16). Esse aumento é conseguido mediante elevação do débito cardíaco e decréscimo na condutância vascular em vísceras e outros tecidos inativos, e principalmente devido ao aumento na condutância vascular na musculatura esquelética em atividade (17,18).

A condutância vascular no músculo esquelético é regulada pela interação de fatores centrais do controle cardiovascular e fatores locais. Os fatores centrais, que consistem dos sistemas neurais e hormonais, são responsáveis pela regulação da atividade cardíaca e do tônus vascular regional, sendo que o controle neural é mediado principalmente pela atividade do SNS (17). Já entre os fatores periféricos, considerados os principais responsáveis pela hiperemia relacionada ao exercício, estão o controle metabólico, o controle mediado pelo endotélio vascular, o controle mio gênico e a bomba muscular (17).

Na IC, além da significativa hiperatividade do SNS (19), tem sido sugerido que exista disfunção no controle muscular mediado pelo endotélio (20) e, mais recentemente, nos mecanismos de ação da bomba muscular durante o exercício (21). Contudo, a importância relativa desses mecanismos de controle na determinação da hiperemia relacionada ao exercício na IC ainda não está esclarecida. Nesta revisão, serão discutidos os mecanismos que estão envolvidos com o controle do fluxo sanguíneo muscular no exercício mediados pelo: 1) sistema nervoso simpático; 2) pelo endotélio vascular; e 3) pela bomba muscular, enfatizando-se quais as alterações desses mecanismos são encontradas em pacientes com IC.

### **CONTROLE NEURAL DO FLUXO SANGÜÍNEO MUSCULAR: ATIVIDADE NERVOSA SIMPÁTICA**

As respostas do sistema nervoso autônomo são de fundamental importância para o controle cardiovascular no exercício. No início do exercício, há um decréscimo progressivo da atividade parassimpática e concomitante aumento da atividade simpática, dependente da intensidade da realização e da massa muscular ativada durante o esforço (22). Na condição de repouso, já existe uma atividade constritora vascular mediada pelo SNS, sendo que o bloqueio desse sistema aumenta em média duas vezes o fluxo sanguíneo para a musculatura (16). No exercício, o SNS é essencial para a redistribuição do débito cardíaco dos tecidos inativos para os músculos em atividade (23).

No entanto, no exercício dinâmico envolvendo grandes grupos musculares, a capacidade de vasodilatação da

musculatura excede enormemente a capacidade de aumento no débito cardíaco (24). Dessa forma, cria-se um paradoxo no qual existe a necessidade de vasoconstrição inclusive da musculatura ativa, de forma a manter o adequado controle da pressão arterial, paralelo à vasodilatação necessária para a manutenção adequada na relação entre o aumento no metabolismo e o aporte de oxigênio (23). Embora a relação entre a vasodilatação funcional e a vasoconstrição simpática ainda permaneça controversa (23), historicamente tem sido sugerido que exista uma modulação da atividade do SNS por mecanismos locais no músculo em atividade, através da chamada simpatólise funcional (22).

O conceito de simpatólise funcional foi proposto em 1962 por Remensnyder et al. (25), segundo os quais a vasoconstrição simpática no músculo esquelético ativo é influenciada por fatores locais advindos da vasodilatação metabólica, fazendo com que o músculo liso vascular fique hiporresponsivo à estimulação de catecolaminas (17,23). Mais recentemente, Tschakovsky et al. (26) mostraram que, durante o exercício de prensão manual, a resposta à ativação simpática realizada mediante infusão de tiramina, que desencadeia produção endógena de noradrenalina no leito vascular, foi significativamente reduzida quando comparada à situação de repouso. Da mesma forma, Rosenmeier et al. (27) mostraram que a vasoconstrição simpática mediada por agonistas de receptores adrenérgicos vasculares  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  encontra-se substancialmente reduzida no exercício, sugerindo que existe uma modulação de fatores metabólicos locais alterando a responsividade adrenérgica pós-juncional.

Diversas substâncias têm sido apontadas como moduladoras da atividade simpática no exercício. Embora os resultados ainda não sejam conclusivos, tem-se sugerido que substâncias advindas do próprio músculo ativo ou do endotélio vascular podem modular a vasoconstrição mediada por receptores  $\alpha$ -adrenérgicos (22). A adenosina, as prostaglandinas e, sobretudo, o óxido nítrico (ON), derivado do endotélio vascular, parece funcionar como substâncias “simpatolíticas” no exercício (28). Embora Chavosan et al. (28) tenham encontrado que a inibição da síntese de ON reduz a modulação da atividade simpática no exercício, Dineno et al. não encontraram diferenças nas respostas do fluxo sanguíneo muscular à estimulação de receptores  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  concomitante ao bloqueio da síntese de ON. Esses achados sugerem que existem diversos mecanismos responsáveis pela simpatólise funcional e que tais vias parecem ser redundantes na determinação da resposta final.

Na IC, a relação entre a atividade do SNS e o controle do fluxo sanguíneo muscular tem sido pouco estudado. Classicamente, pacientes com IC apresentam aumento da resistência vascular periférica, mediada, entre outros, pelo aumento da atividade do sistema renina-angiotensina, pelo aumento da vasopressina e, sobretudo, pelo aumento da atividade do SNS (10). Além do aumento no nível de catecolaminas plasmáticas em repouso, esses pacientes apresentam aumento da atividade nervosa

simpática para o músculo, mensurada através da microneurografia. Durante o exercício, a resposta simpato-adrenal também é exagerada na IC, provocando alterações no padrão de redistribuição do débito cardíaco (10). Em pacientes com IC moderada, por exemplo, a redução do fluxo sanguíneo para leitos vasculares inativos no exercício, como o rim e o baço, pode chegar a até 60% dos valores normais (10).

Os efeitos deletérios da ativação excessiva do SNS podem ainda estar relacionados a alterações no fluxo sanguíneo dos músculos ativos, resultando em redução do aporte de oxigênio e conseqüente redução da tolerância ao esforço na IC. Lang et al. (29) verificaram o efeito da administração de cloridina, um agente inibidor simpático central, no fluxo sanguíneo e no metabolismo em resposta ao exercício em pacientes com IC e encontraram um aumento do fluxo sanguíneo para a perna, diminuição nos níveis de catecolaminas e redução nos níveis de lactato na artéria pulmonar após administração da droga. Embora esses achados suportem o fato de que a ativação do SNS possa estar associada à redução do fluxo sanguíneo para o músculo e redução da capacidade exercício, os autores não encontraram diferença no tempo de exercício quando compararam a situação com e sem administração da droga. Da mesma forma, diversos outros investigadores (11-15) não encontraram redução do fluxo sanguíneo para o músculo ativo em pacientes com IC quando comparado a indivíduos saudáveis, o que sugere que este componente pode não ser fundamental para a baixa intolerância ao esforço nesses indivíduos.

No entanto, evidências experimentais mostram que a excessiva ativação simpática na IC parece ter relação direta com o controle do fluxo sanguíneo muscular. Em um elegante experimento com ratos infartados, Thomas et al. (30) mensuraram as respostas da pressão arterial e do fluxo sanguíneo femoral à estimulação do nervo simpático lombar nas condições de repouso e exercício. Enquanto nos ratos saudáveis a vasoconstrição mediada pela ativação simpática foi significativamente menor na condição de exercício quando comparada ao repouso, nos ratos com IC esse fenômeno não ocorreu, demonstrando uma deterioração da simpatólise funcional nesta doença (Figura 1). No mesmo estudo, esses autores também mostraram que o principal mecanismo responsável pela modulação anormal da atividade simpática no exercício na IC parece ser a síntese inadequada de ON mediada pelo aumento do estresse oxidativo no músculo em contração.

### **CONTROLE DO FLUXO SANGÜÍNEO MUSCULAR MEDIADO PELO ENDOTÉLIO VASCULAR**

O controle do tônus vascular é determinado pelo balanço entre mecanismos vasoconstritores e vasodilatadores (31). Tem sido amplamente sugerido que o endotélio vascular representa um mecanismo de importância fundamental na determinação do tônus vascular em repouso e possivelmente no exercício (31). O endotélio é capaz de detectar estímulos físicos contra a parede dos vasos, bem como estímulos químicos presentes na corrente sanguínea e desencadear respos-

tas que modulam a estrutura do vaso, principalmente o tônus vascular (32).

Diversas substâncias são produzidas pelo endotélio vascular em resposta a diferentes estímulos, sendo que as principais são: a prostaciclina; o ON; o fator hiperpolarizante derivado de endotélio e a bradicinina, que possuem propriedades vasodilatadoras; e a endotelina e a angiotensina II, que são fatores vasoconstritores (31). No músculo esquelético, especial atenção vem sendo dada ao ON como potente regulador do tônus vascular de repouso. No exercício, em que há um aumento importante do estresse mecânico contra a parede do vaso, o endotélio parece funcionar como um transdutor mecânico, liberando substâncias vasodilatadoras que tendem a normalizar o nível de estresse (31).

Recentemente, Schrage et al. (33) verificaram o efeito da inibição da síntese de ON e também de prostaglandinas no fluxo sanguíneo muscular da artéria braquial durante a realização de 20 min de exercício de preensão manual. Durante a inibição da síntese de ON, observou-se, em média, um decréscimo no fluxo sanguíneo para 83% do valor da situação controle. Da mesma forma, durante a inibição da ciclo-oxigenase, observou-se que o fluxo sanguíneo médio foi de apenas 88% da situação controle, embora os efeitos fossem menos duradouros que para o ON. Tais achados levaram os autores a concluir que tanto o ON quanto as prostaglandinas contribuem independentemente para o controle da hiperemia relacionada ao exercício de preensão manual.

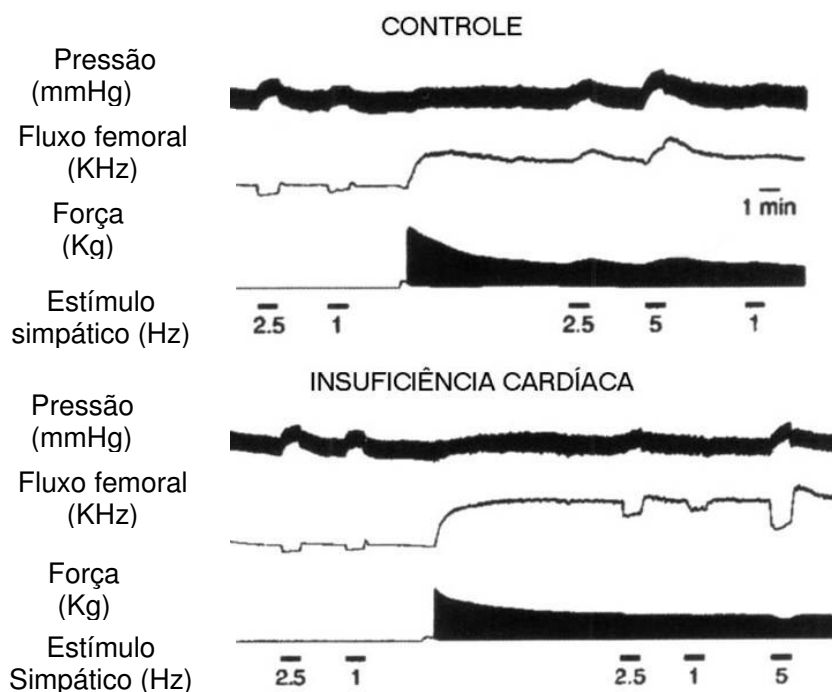
Por outro lado, Wilson et al. (14) mostraram que, embora o ON possa contribuir para o controle do tônus vascular basal em repouso, não há uma participação efetiva desta substância na hiperemia relacionada ao exercício. Esses autores verificaram as respostas do fluxo sanguíneo para o antebraço durante a realização de exercício com o punho antes e após o bloqueio da síntese de ON e não verificaram efeitos significativos na resposta do fluxo sanguíneo muscular na situação de bloqueio. Da mesma forma, Endo et al. (34) não encontraram diferenças significativas na resposta do fluxo sanguíneo muscular ao exercício de preensão manual após o bloqueio da síntese de ON quando comparada à situação controle. De forma geral, levando-se em conta os diferentes protocolos e diferentes intensidades de exercício, tais resultados mostram que mais estudos são necessários no sentido de esclarecer o real papel do ON e fatores derivados de endotélio nas respostas do fluxo sanguíneo muscular ao exercício.

Em pacientes com IC, a função endotelial vem sendo relativamente bem estudada. Estudos que utilizaram a infusão de metacolina, droga que estimula a síntese de ON, acetilcolina, que estimula a síntese de ON mediada por endotélio (20,35) e, ainda, a N-monometil-L-arginina, inibidor específico da síntese de ON (20), sugerem que esses pacientes apresentam uma disfunção endotelial e uma responsividade alterada do músculo liso vascular compatível com a síntese inadequada de ON. Em um estudo com ratos infartados, Varin et al. (36) mostrou

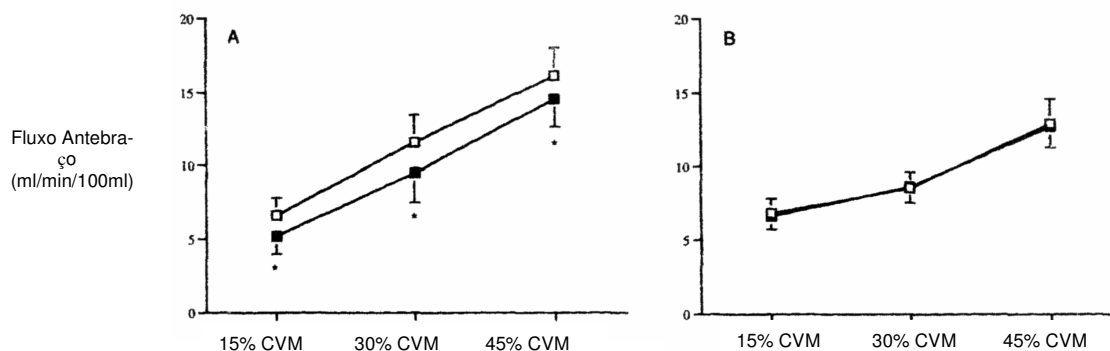
que a dilatação arterial mediada por fluxo encontra-se alterada na IC, principalmente devido à disponibilidade alterada de ON e à inibição do mesmo por espécies reativas de oxigênio aliada ao aumento da produção de prostanoídes.

No exercício, o papel do endotélio vascular no controle do fluxo sanguíneo muscular em pacientes com IC ainda é pouco conhecido. Katz et al. (37) estudaram os efeitos do bloqueio da síntese de ON na resposta do fluxo sanguíneo muscular para o antebraço durante a realização de exercício de preensão manual e encontraram que, enquanto em indivíduos saudáveis o bloqueio diminui a magnitude da hiperemia, nenhum efeito foi observado em pacientes com IC (Figura 2). De modo semelhante, Kubota et al. (4) estudaram os efeitos da infusão intra-arterial de L-arginina, um

precursor da síntese de ON, na resposta do fluxo sanguíneo muscular ao exercício de preensão manual e encontraram um aumento significativo na hiperemia relacionada ao exercício em pacientes com IC. Esses resultados mostram que possivelmente a vasodilatação mediada por ON no exercício pode estar significativamente alterada em pacientes com IC, levando a uma redução do fluxo sanguíneo muscular e diminuição da capacidade de exercício característica da doença. No entanto, Kanaya et al. (38) não encontraram efeitos positivos na capacidade de exercício após a infusão intra-arterial de L-arginina em pacientes com IC, apesar do aumento significativo do fluxo sanguíneo para a perna desses indivíduos durante a realização do esforço.



**Figura 1.** Exemplos representativos das respostas da pressão arterial (pressão), fluxo sanguíneo femoral e da força de contração muscular durante a estimulação nervosa simpática no músculo em repouso e durante a contração em ratos saudáveis (controle, painel superior) e ratos com insuficiência cardíaca (painel inferior). Adaptado de Thomas et al. (30).



**Figura 2.** Fluxo sanguíneo arterial médio para o antebraço durante o exercício rítmico de preensão manual a 15, 30 e 45% da contração voluntária máxima em 10 sujeitos saudáveis (A) e 17 pacientes com insuficiência cardíaca (B), antes (quadrados em branco) e depois (quadrados em preto) da administração de N-monometil-L-arginina, bloqueador da síntese e óxido nítrico. Adaptado de Katz et al. (37).

### A BOMBA MUSCULAR

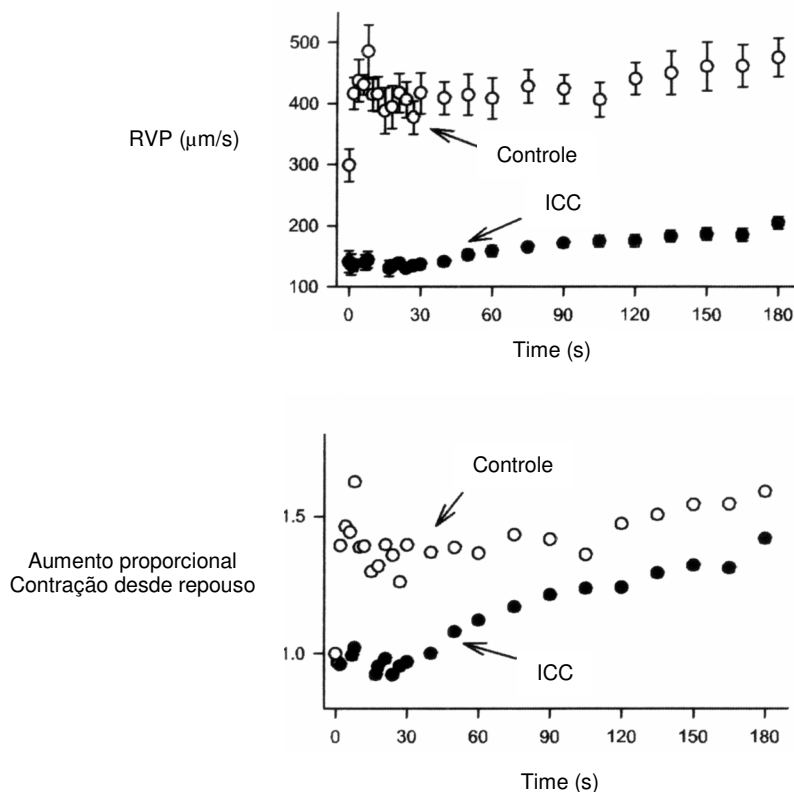
A bomba muscular é considerada um dos principais mecanismos responsáveis pela hiperemia relacionada ao exercício (17). O termo “bomba” refere-se à propulsão rítmica de sangue do músculo esquelético durante a contração muscular, que facilita o retorno venoso para o coração e a perfusão muscular. O mecanismo de ação da “bomba” dá-se principalmente por duas formas: a diminuição da pressão venosa e o aumento da energia cinética total do sistema (17). Em primeiro lugar, a contração muscular comprime as veias, impelindo o sangue para o coração devido à orientação das válvulas venosas. Na seqüência, em razão do relaxamento da musculatura, ocorre uma diferença de pressão entre o compartimento venoso e o arterial, criando-se condições para o influxo arterial (17,18).

A ação da bomba muscular é reconhecidamente mais importante nas fases iniciais do exercício rítmico (39). A resposta do fluxo sanguíneo muscular ao exercício é constituída de duas fases, sendo que a fase 1 representa o aumento inicial e rápido do fluxo sanguíneo durante as contrações rítmicas, que atinge um platô em torno de 5-7 s de exercício (39). Após 15 a 20 s do início das contrações, acontece um segundo aumento, embora mais lento, que progride até a estabilização em um novo nível. A bomba muscular parece ser a principal determinante da fase 1 (39,40). Tschakovsky et al. (41) compararam as respostas do fluxo sanguíneo muscular a uma simples contração e a uma compressão do braço por meio de um manguito com o braço acima e abaixo do nível do coração. A insuflação do manguito provocou aumento do fluxo sanguíneo muscular somente na situação em que o braço estava abaixo do coração, sendo que a contração muscular provocou o aumento

do fluxo nas duas situações. Embora esse achado suporte o conceito de uma provável vasodilatação, também mostra que o efeito mecânico da bomba muscular é o principal responsável pela hiperemia inicial no exercício.

Em pacientes com IC, Shiotani et al. (21) investigaram o papel da bomba muscular na hiperemia relacionada ao exercício em bicicleta ergométrica durante 10 s, em que foram mensurados o fluxo sanguíneo na artéria femoral e também a pressão venosa média no tornozelo. Em indivíduos saudáveis, o fluxo na artéria femoral aumentou em média 5,3 vezes no exercício, paralelo a uma redução na pressão venosa no tornozelo de aproximadamente 69 para 24 mmHg. Já em pacientes com IC, o aumento no fluxo foi de apenas 1,7 vezes no exercício, e o decréscimo na pressão venosa no tornozelo foi significativamente menor nesses indivíduos, compatível com um controle alterado da bomba muscular.

Em ratos com IC, Richardson et al. (5) avaliaram a dinâmica do fluxo sanguíneo muscular, através da mensuração da velocidade e fluxo de células vermelhas do sangue em capilares durante a contração muscular. Quando comparados aos ratos saudáveis, os ratos com IC apresentaram redução no tempo de resposta até atingir o estado estável tanto para o fluxo quanto para a velocidade da célula vermelha (Figura 3). Tais achados levaram os autores a concluir que, na IC, tanto a bomba muscular quanto a vasodilatação inicial relacionada ao exercício estão alteradas. No entanto, Shoemaker et al. (15), ao estudarem a dinâmica do fluxo sanguíneo muscular e do consumo de oxigênio em resposta ao exercício de preensão manual dinâmico, não observaram diferenças comparando pacientes IC e indivíduos saudáveis.



**Figura 3.** Velocidade da célula muscular vermelha nos capilares de quatro músculos (A) e as mudanças proporcionais na transição de repouso para o exercício nos ratos controles (controle, círculos abertos) e em ratos com insuficiência cardíaca (ICC, círculos fechados). Adaptado de Richardson et al. (5).

## CONCLUSÃO

O fluxo sanguíneo muscular no exercício é controlado pela complexa interação de fatores vasoconstritores e vasodilatadores, que parecem funcionar de forma redundante, sendo que o funcionamento adequado deste controle é determinante para a correta interação entre o aumento no metabolismo muscular e o aporte de oxigênio para a musculatura ativa. Na IC, evidências mostram que parece haver alterações nos mecanismos de controle do fluxo sanguíneo para os músculos, como alteração da modulação do sistema nervoso simpático, disfunção do endotélio vascular e alteração na bomba muscular. No entanto, mais estudos são necessários no sentido de esclarecer a interação desses mecanismos na determinação da perfusão muscular adequada na IC e, sobretudo, qual a real contribuição dos mesmos para a intolerância ao exercício característica da doença.

## REFERÊNCIAS

1. Wiener D, Fink L, Maris J, Jones R, Chance B, Wilson J. Abnormal skeletal muscle bioenergetics during exercise in patients with heart failure: role of reduced muscle blood flow. *Circulation*. 1986;73:1127-36.
2. Lunde P, Sjaastad I, Thorud S, Sejersted O. Skeletal muscle disorders in heart failure. *Acta Physiol Scand*. 2001;171:277-94.
3. Joyner MJ. Congestive heart failure: more bad news from exercising muscle? *Circulation*. 2004;110:2978-9.
4. Kubota T, Imaizumi T, Oyama J, Ando S, Takeshita A. L-arginine increases exercise induced vasodilatation of the forearm in patients with heart failure. *Jpn Circ J*. 1997;61:471-80.
5. Richardson T, Kindig C, Musch T, Poole D. Effects of chronic heart failure on skeletal muscle capillary hemodynamics at rest and during contractions. *J Appl Physiol*. 2003;95:1055-602.
6. Sullivan M, Cobb F. Dynamic regulation of leg vasomotor tone in patients with chronic heart failure. *J Appl Physiol*. 1991;71:1070-5.
7. Wilson J, Mancini D. Factors contributing to the exercise limitation of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:93A-8A.
8. Zelis R, Longhurst J, Capone R, Mason D. A comparison of regional blood flow and oxygen utilization during dynamic forearm exercise in normal subjects and patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1974;50:137-43.
9. Zelis R, Maron D, Braunwald E. A comparison of the effects of vasodilator stimuli on peripheral resistance vessels in nor-

- mal subjects and in patients with congestive heart failure. *J Clin Invest.* 1968;47:960-70.
10. Zelis R, Flaim S. Alterations in vasomotor tone in congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 1982;24:437-59.
  11. Arnold M, Ribeiro J, Colucci W. Muscle blood flow during dynamic forearm exercise in patients with severe heart failure. *Circulation.* 1990;82:465-72.
  12. Isnard R, Lechat P, Kalotka H, et al. Muscular blood flow response to submaximal leg exercise in normal subjects and in patients with heart failure. *J Appl Physiol.* 1996;81:2571-9.
  13. Massie B, Conway M, Yonge R, et al. Skeletal muscle metabolism in patients with congestive heart failure: relation to clinical severity and blood flow. *Circulation.* 1987;76:1009-19.
  14. Wilson J, Wiener D, Fink L, Ferraro N. Vasodilatory behavior of skeletal muscle arterioles in patients with nonedematous chronic heart failure. *Circulation.* 1986;74:775-9.
  15. Shoemaker J, Naylor H, Hogeman C, Sinoway L. blood flow dynamics in heart failure. *Circulation.* 1999;99:3002-8.
  16. Lash J. Regulation of skeletal muscle blood flow during contractions. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1996;211:218-35.
  17. Delp MD, Laughlin MH. Regulation of skeletal muscle perfusion during exercise. *Acta Physiol.* 1998;162:411-9.
  18. Saltin B, Radegran G, Koskolou M, Roach R. Skeletal muscle blood flow in humans and its regulation during exercise. *Acta Physiol Scand.* 1998;162:421-36.
  19. Leimbach W, Wallin G, Victor R, Aylward P, Sundlof G, Mark A. Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. *Circulation.* 1986;73:913-9.
  20. Drexler H, Hayoz D, Monzel T, et al. Endothelial function in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 1992;69:1596-601.
  21. Shiotani I, Sato H, Sato, H, et al. Muscle pump-dependent self-perfusion mechanism in legs in normal subjects and patients with heart failure. *J Appl Physiol.* 2002;92:1647-54.
  22. Thomas G, Segal S. Neural control of muscle blood flow during exercise. *J Appl Physiol.* 2004;97:731-8.
  23. Buckwalter J, Clifford P. The paradox of sympathetic vasoconstriction in exercising skeletal muscle. *Exerc Sport Sci Rev.* 2001;29:159-63.
  24. Rowell L. Neural control of muscle blood flow: importance during dynamic exercise. *Clin Exp Pharm Physiol.* 1997;24:117-25.
  25. Remensnyder J, Mitchell J, Sarnoff S. Functional sympatholysis during muscular activity. *Circ Res.* 1962;11:370-80.
  26. Tschakovsky M, Sujirattanawimol K, Ruble S, Valic Z, Joyner M. Is sympathetic neural vasoconstriction blunted in the vascular bed of exercising human muscle ? *J Physiol.* 2002;541:623-35.
  27. Rosenmeier J, Dinunno F, Fritzlzar S, Joyner M.  $\alpha_1$  and  $\alpha_2$ -adrenergic vasoconstriction is blunted in contracting human muscle. *J Physiol.* 2003;547:971-6.
  28. Chavosan B, Sander M, Sybert T, Hansen J, Victor R, Thomas G. Nitric oxide-dependent modulation of sympathetic neural control of oxygenation in exercising human skeletal muscle. *J Physiol.* 2002;540:377-86.
  29. Lang C, Rayos G, Chomsky D, Alastair J, Wilson J. Effect of sympathoinhibition on exercise performance in patients with heart failure. *Circulation.* 1997;96:238-45.
  30. Thomas G, Zhang W, Victor R. Impaired modulation of sympathetic vasoconstriction in contracting skeletal muscle of rats with chronic myocardial infarctations. Role of oxidative stress. *Circ Res.* 2001;88:816-23.
  31. Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R, Green D. Exercise and the nitric oxide vasodilator system. *Sports Med.* 2003;33:1013-35.
  32. Barclay J, Murrant C, Woodley N, Reading S. Potential interactions among vascular and muscular functional compartments during active hyperemia. *Can J Appl Physiol.* 2003;28:737-53.
  33. Schrage W, Joyner M, Dinunno F. Local inhibition of nitric oxide and prostaglandins independently reduces forearm exercise hyperaemia in humans. *J Physiol.* 2004;557:599-611.
  34. Endo T, Imaizumi T, Tagawa T, Shiramoto M, Ando S, Takeshita A. Role of nitric oxide in exercise-induced vasodilatation of the forearm. *Circulation.* 1994;90:2886-90.
  35. Katz SD, Biasucci L, Sabba C, et al. Impaired endothelium-mediated vasodilation in the peripheral vasculature of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:918-25.
  36. Varin R, Mulder P, Richard V, et al. Exercise improves flow-mediated vasodilation of skeletal muscle arteries in rats with chronic heart failure. Role of nitric oxide, prostanoids, and oxidant stress. *Circulation.* 1999;99:2951-7.
  37. Katz ST, Krum H, Khan T, Knecht M. Exercise-induced vasodilation in forearm circulation of normal subjects and patients with congestive heart failure: role of endothelium-derived nitric oxide. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:585-90.
  38. Kanaya Y, Nakamura M, Kobayahi N, Hiramori K. Effects of L-arginine on lower limb vasodilator reserve and exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Heart.* 1999;81:512-7.
  39. Shoemaker K, Hughson R. Adaptation of blood flow during the rest to work transition in humans. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31:1019-26.
  40. Delp M. Control of skeletal muscle perfusion at the onset of dynamic exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31:1011-8.
  41. Tschakovsky M, Shoemaker J, Hughson R. Vasodilation and muscle pump contribution to immediate exercise hyperemia. *Am J Physiol.* 1996;271:H1697-701.