

FUNÇÃO ENDOTELIAL E EXERCÍCIO FÍSICO

Paula Tavares

paulatavares@fcdef.uc.pt
Centro de Estudos Biocinéticos
Faculdade de Ciências do Desporto e Educação Física

Carlos A. Fontes Ribeiro

fontes.ribeiro@clix.pt
Faculdade de Ciências do Desporto e Educação Física
Faculdade de Medicina
Universidade de Coimbra

A camada íntima dos vasos sanguíneos é constituída por uma fina camada de células endoteliais. Embora de crucial importância para a protecção e regulação vascular, as células endoteliais são extremamente frágeis e sujeitas a inúmeras agressões. Porém, aspectos estruturais e metabólicos fornecem às células endoteliais uma eficaz capacidade de regulação. Apesar disso, algumas alterações são de tal intensidade que podem provocar a ruptura e/ou desregulação destas células contribuindo para o desenvolvimento de patologias cardiovasculares, que actualmente constituem um dos maiores factores de morbilidade e mortalidade do mundo ocidental. Alguns dos factores que contribuem para estas desregulações endoteliais são por demais conhecidos, e incluem os níveis alterados de lípidos sanguíneos (nomeadamente colesterol), hábitos tabágicos, hipertensão arterial, entre outros. O exercício físico tem sido apontado como um dos factores que pode prevenir a desregulação do endotélio. Ao longo deste texto, tentaremos inicialmente abordar os factores reguladores do endotélio e como este contribui para a homeostase vascular. Seguidamente faremos uma pequena resenha da interacção dos factores de risco cardiovascular com a desregulação endotelial. Por fim, abordaremos o modo como a actividade física pode contribuir para a integridade e/ou renovação do endotélio e perspectivas futuras do estudo das células progenitoras do endotélio em interacção com o exercício.



INTRODUÇÃO

Longe vão os tempos de Virchow em que o endotélio (a propósito das teorias da aterosclerose) era visto como uma mera estrutura inerte de separação entre o sangue e as células musculares lisas. Os inevitáveis progressos da ciência foram-lhe conferindo atributos metabólicos tão elaborados que actualmente o endotélio pode ser considerado um órgão.

As suas acções parácrinas são de tal modo importantes na regulação vascular que, por si só, justificam esta breve revisão. Porém, o equilíbrio homeostático do endotélio pode facilmente ser modificado tanto por agressões mecânicas (como o “shear stress”) como bioquímicas (como os radicais livres de oxigénio). De entre estas “agressões” podemos incluir o exercício físico na qualidade de modulador. As características e grau do exercício sobre a função e estrutura endotelial é pois o objectivo desta revisão. No entanto, antes de nos envolvermos na relação endotélio/exercício físico há que conhecer o endotélio nas suas vertentes estruturais e metabólicas.

O ENDOTÉLIO

Em termos fisiológicos gerais o endotélio é uma barreira activa entre a parede vascular e o sangue. As suas principais funções são o controlo da coagulação, da fibrinólise, do tónus vascular e da resposta imune (Glasser e colab., 1996).

Estruturalmente, o endotélio consiste numa monocamada de células achatadas e com aspecto pavimentoso interligadas entre si. Na sua totalidade o endotélio contém entre 1 e 6×10^{13} células endoteliais, pesando cerca de 1 kg e cobrindo uma área de 1 a 7 m² (Augustin e colab., 1994). Ainda em termos estruturais, o endotélio está na proximidade directa do músculo liso vascular que pertence à túnica média dos vasos sanguíneos. Como veremos, mais adiante, a interacção metabólica destas duas estruturas é fundamental para manter a integridade vascular. Porém, convém que não se retenha a ideia de que endotélio e músculo liso vascular constituem uma dupla inseparável. De lembrar que os capilares sanguíneos, presentes em todos os órgãos do corpo humano, são constituídos apenas por endotélio (ou mesmo por uma única célula endotelial). Nestes casos, o endotélio para além de actuar como veículo de regulação do fluxo sanguíneo, controla os movimentos das células sanguíneas, bem como da troca de substâncias com o meio intersticial e/ou células adjacentes.

No início deste capítulo referimos algumas das funções endoteliais, entre as quais a regulação do tónus vascular que é, sem dúvida, a mais relevante no contexto desta revisão. A regulação do tónus vascular é um dos pontos-chave na regulação do fluxo sanguíneo e da pressão arterial, factores estes, indubitavelmente inseparáveis do exercício físico.

Endotélio e Tónus Muscular

A regulação do tónus vascular está naturalmente sob o controlo de um rigoroso equilíbrio entre substâncias vasodilatadoras e vasoconstrictoras, tanto de controlo local quanto sistémico (Völker, 2005).

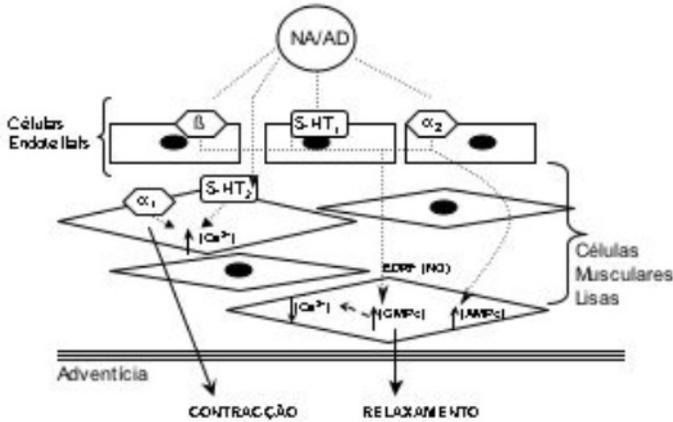


Figura 1. Exemplo da estimulação do endotélio e músculo liso vascular por duas substâncias libertadas, por exemplo, durante o exercício físico: a noradrenalina (NA) das terminações nervosas simpáticas e a adrenalina (AD) da medula suprarrenal. Os mecanismos envolvidos estão explicados no texto e, dependendo do seu equilíbrio, podem produzir contração ou relaxamento do vaso sanguíneo.

Por este motivo é a partir deste momento inseparável a acção do endotélio na sua interacção com o músculo liso vascular. A figura 1 fornece uma imagem, ainda que sumária, de uma interacção autócrina e parácrina entre substâncias produzidas e/ou libertadas pelo endotélio e provenientes da circulação sistémica que afectam o tónus muscular.

No balanço contração/relaxamento o endotélio contribui para o relaxamento do vaso, libertando sobre a célula muscular lisa duas importantes substâncias: o NO¹ e a prostaciclina (PGI₂). Esta última é a única prostaglandina que é quase exclusivamente produzida pelo endotélio. A PGI₂ induz relaxamento através da diminuição da concentração de AMPc. A sua acção linear, em termos de mecanismo, não nos merece um destaque maior. Por outro lado, o NO é provavelmente a molécula mais importante no mecanismo de relaxamento e a que mais é influenciada pelo exercício físico. Produzido a partir da L-arginina, e após conversão em L-citrulina, é produzido pela enzima sintetase do óxido nítrico (NOS). Dependendo do tecido em que esta enzima se encontra é-lhe atribuída uma classificação diferente. O endotélio contém uma forma específica e única que é, por isso, designada de NOS endotelial (NOSe). É constitutiva e totalmente dependente de cálcio.

Dadas as suas implicações no exercício físico, o NO merece mais algumas breves considerações. É uma molécula muito lábil com uma duração de apenas algumas fracções de segundo mas a sua acção reflecte-se através de mecanismos intermediários. Isto é, o NO serve apenas a função

¹ NO, abreviatura de óxido nítrico ("nitric oxide"), designada por muitos autores como monóxido de azoto. Quanto a esta última designação existem algumas reservas na sua utilização, uma vez que o NO é uma espécie radicalar e não uma molécula estável.

de estimular a produção de GMPc que diminui a concentração de cálcio intracelular e, por isso, causa relaxamento. Devido à sua baixa estabilidade, ele “armazena-se” nos tecidos e corrente sanguínea sob a forma de nitritos e nitratos, podendo reconverter-se a NO se disso as células necessitarem.

Mas desengane-se quem pensar que o NO é uma molécula apenas com benefícios. Na presença de concentrações elevadas de oxigénio (como é o caso do exercício aeróbio) esta inofensiva molécula converte-se num dos mais temíveis radicais livres de oxigénio: o peroxinitrito (ONOO-). Esta espécie tem como alvos preferenciais a nitrosilação de proteínas e o ADN nuclear. Ao contrário do que ocorre com outras espécies oxidantes, não se conhecem, ainda, substâncias capazes de neutralizar o peroxinitrito.

É, pois, dedutível desta breve explicação que o NO (e espécies relacionadas) tenha um papel fulcral na adaptação e/ou regulação do tônus vascular durante o exercício.

Na figura 1 podemos ainda observar o contraponto às acções vasculares do NO, isto é, os mecanismos de contracção. Propositadamente, referimos apenas dois dos neurotransmissores implicados no exercício físico por activação do sistema simpático. Assim, a noradrenalina (NA) pode actuar nas células musculares lisas. Ao estimular receptores 5-HT₂ e adrenérgicos α 1, aumenta a concentração livre de cálcio intracelular e promove a contracção do vaso. Os mecanismos de transdução associados são demasiado elaborados para serem explicados em detalhe, e ultrapassam o contexto que objectivámos.



ACTIVIDADE FÍSICA E ENDOTÉLIO

Uma das principais questões é tentar entender se o exercício físico contribui para a integridade e/ou renovação do endotélio, ou se, por outro lado, compromete a integridade desta estrutura. Convém recordar que durante o exercício físico há um aumento das funções cardiovasculares (frequência cardíaca, débito cardíaco, pressão arterial). Assim, o exercício físico implica um aumento das forças hemodinâmicas que regulam a estrutura e função dos vasos sanguíneos (Lin e colab., 2000). O factor designado por “shear-stress” pode ser definido como a força do fluxo que induz dilatação e permite alimentar as artérias de acordo com as necessidades metabólicas de cada órgão (Smiesko e Johnson, 1993; Davis, 1995) e, obviamente, está aumentado durante o exercício físico.

As células endoteliais localizadas na zona mais interna (do vaso) estão expostas ao “shear-stress” o que resulta em forças tangenciais exercidas pelo fluxo do fluido sanguíneo na parede vascular. A magnitude e o padrão da acção do “shear-stress” nas células endoteliais depende do fluxo sanguíneo, da viscosidade do sangue e da geometria vascular (que varia ao longo da árvore vascular). Em zonas rectas (contínuas) o fluxo é mais laminar e o “shear-stress” é maior, em contradição com zonas de bifurcação ou de pontos ateroscleróticos em que o fluxo é em turbilhão e o “shear-stress” é menor (Lin et al, 2000).

Estudos realizados *in vitro* e *in vivo* revelaram que as células endoteliais respondem ao “shear-stress” de forma dependente da sua magnitude e padrão (Noris e colab., 1995; Boegehold, 1996). As células endoteliais sujeitas a longos períodos de “shear-stress” laminar, a níveis relativamente elevados, na zona mais linear da árvore arterial, mostraram ter níveis de síntese de ADN mais baixos do que em condições estáticas (Nerem, 1990). Esta redução na síntese de ADN (um indicador de diminuição da proliferação) não foi encontrada em indivíduos com baixos níveis de “shear-stress” (Nerem, 1990; Dowoy e colab., 1981). Não são ainda conhecidos os mecanismos pelos quais é regulado o crescimento das células endoteliais sujeitas a um elevado e mantido “shear-stress”, observado na parte da árvore endotelial resistente às lesões. Porém, estudos de Lin e colab. (2000) propõem, entre outros factores, que os níveis elevados de “shear-stress” aumentam a expressão do gene supressor tumoral (p53). Deste modo, a inibição da proliferação das células endoteliais pelo “shear-stress” pode exercer uma importante função homeostática prevenindo, por exemplo, o aparecimento de aterosclerose na parte recta da árvore endotelial. Só por estes factos se antevê um efeito benéfico do “shear-stress” promovido pelo exercício.

O exercício físico (treino) é um dos factores que induz uma marcada remodelação vascular, uma vez que aumenta tanto a angiogénese como a arteriogénese. Estas alterações na arquitectura vascular estão associadas a alterações funcionais e com o melhoramento do fluxo sanguíneo aos órgãos. O “shear-stress”, a pressão transmural e o estiramento cíclico activam mecanismos mecanotransductores, tanto nas células endoteliais como nas células musculares lisas. Pensa-se que estes mecanismos sejam mediados por integrinas e associados a uma GTPase (Kojda e Hambrecht, 2005). Segundo os mesmos autores, essas integrinas estimulam vários mecanismos de transdução celular, que envolvem, por exemplo, a fosforilação de cinases. Esses mecanismos resultam na sobre-regulação de genes mediadores dos efeitos anti-aterogénicos, promovendo sinais antiapoptóticos e antiproliferativos, aumentando a biodisponibilidade de NO vascular, alterando os movimentos de cálcio e a resposta miogénica à pressão. O exercício físico parece aumentar não só a produção de NO como também a expressão genética da proteína NOSe (Jin e colab., 2003; Kojda e Hambrecht, 2005), que, como vimos anteriormente, é a enzima responsável pela produção de NO ao nível do endotélio.

Embora tenhamos até este ponto falado de forma genérica o NO como espécie relaxante pode ter outros comportamentos. Este facto é importante se pensarmos que parte do exercício aeróbio é recomendado para a prevenção e/ou tratamento de doenças cardiovasculares (essencialmente cardíacas). No coração os receptores adrenérgicos β assumem um papel determinante na activação cardíaca. Estes receptores contribuem directamente para a dilatação dos vasos de condutância durante o exercício, uma vez que o seu bloqueio conduz a uma constricção paradoxal sensível ao bloqueio dos receptores alfa adrenérgicos (Berdeaux e colab., 1994). Em vasos de resistência a activação dos receptores adrenérgicos β causa uma resposta dilatadora durante o

exercício e serve como um mecanismo de alimentação para a frente (Gorman e colab., 2000a; Gorman e colab., 2000b). Em contraste, o NO não é necessário para aumentar o fluxo sanguíneo coronário e assegurar a correlação eficaz entre o fornecimento de oxigénio ao miocárdio e as necessidades por ele exigidas durante o exercício (Altman e colab., 1994; Bernstein e colab., 1996; Takamura e colab., 2002; Tune e colab., 2000).

Até este ponto, apontámos alguns dos factores que podem conferir ao exercício físico benefícios vasculares através de uma mediação pelo endotélio. Ficou claro que o NO é um dos principais factores protectores e que o “shear-stress” induz a produção de NO. Apesar da maioria dos trabalhos consultados apontarem nesse sentido, trabalhos realizados pelo nosso grupo de trabalho mostraram que numa equipa masculina de futsal (quando comparado com o controlo) não havia alterações nos níveis de NO mas havia um aumento dos lipoperóxidos plasmáticos nos atletas. Isto leva-nos a supor que a utilização do NO para fins relaxantes ou desviado para formar radicais livres de oxigénio pode depender da intensidade e tipo de exercício físico (Valado, 2004).

A bioactividade do NO não é determinada apenas pela sua síntese mas também pela sua degradação. A maior via de degradação do NO é a sua reacção com o radical superóxido (que é um radical livre de oxigénio). O superóxido (O_2^-) é produzido nas células vasculares pela NAD(P)H oxidase, xantina oxidase e NOSe. Uma grande produção de superóxido conduz a uma consequente diminuição da biodisponibilidade de NO, o que é em parte responsável pela disfunção endotelial se atendermos ao elevado número de factores de risco para as doenças cardiovasculares. Trabalhos de Rush e colaboradores (2003) concluem que o exercício aeróbio crónico (treino) influencia tanto as enzimas oxidantes como as antioxidantes e diminui os índices de stress oxidativo nas células endoteliais da aorta, o que pode ser considerado um benefício do treino.

Estas teorias oxidantes/anti-oxidantes continuam a ser paradoxais, uma vez que dependem do grau e tipo de exercício, associados, ou não, a factores de risco cardiovasculares, sendo que muito se espera ainda nesta área. Continua a não ser claro se o aumento da produção de NO pode ser um factor que em determinados exercícios possa contribuir para a disfunção endotelial.

AS CÉLULAS PROGENITORAS DO ENDOTÉLIO (PERSPECTIVA DE FUTURO)

A teoria que propõe que o excesso de radicais livres de oxigénio produzidos em consequência do exercício pode causar danos tecidulares, embora paradoxal, não foi nem comprovada nem excluída. Mas, como vimos, são entre outros um dos factores que pode destruir as células endoteliais e comprometer a integridade vascular (estrutural e funcional). É, assim, cada vez mais importante o estudo dos efeitos do exercício ao nível da sua capacidade de renovação do endotélio.

A medula óssea dos indivíduos adultos contém um subtipo de células progenitoras com a capacidade de se diferenciarem em células endoteliais maduras e por isso designadas de células

progenitoras do endotélio (EPCs) (Hristov e colab., 2003). Estas células indiferenciadas foram inicialmente identificadas entre as células monoclonais do sangue periférico, no adulto. A sua mobilização da corrente sanguínea aumenta sempre que há um tecido em isquémia, de modo a iniciar a revascularização. Embora a utilização destas células para a revascularização de órgãos isquémicos tenha começado muito recentemente, pouca é a informação ainda disponível sobre os mecanismos de estimulação ou inibição da diferenciação das células da medula em células progenitoras do endotélio, bem como os mecanismos que *in vivo* sinalizam a migração destas células progenitoras para os vasos lesados. No entanto, trabalhos de Hill e colaboradores (2003) encontraram uma correlação significativa entre o número de células progenitoras do endotélio circulantes e a escala de factor de risco de Framingham (que mede o risco cardiovascular). A medição da reactividade da artéria braquial mediada pelo fluxo mostrou um elevado grau de correlação com a função endotelial e com o número de células progenitoras do endotélio em circulação. Deste modo, estes autores consideram que o número de células progenitoras em circulação é um indicador da função endotelial, bem como do risco cardiovascular. O estudo destas células abre, assim, uma aliciente perspectiva de investigação de tal modo que tem sido exponencial o crescimento de trabalhos científicos nesta áreas nos últimos dois anos. Apesar disso, o conhecimento sobre os mecanismos que envolvem as EPCs mantém-se ainda escasso.

A relação óbvia entre o benefício cardiovascular do exercício aeróbio e a renovação endotelial conduziu directamente ao estudo das EPCs neste contexto. Porém, os resultados até agora obtidos sobre o efeito do exercício físico na produção e número das EPCs não são muito consistentes ou conclusivos. Trabalhos de Rehman e colab. (2004) demonstraram que quando indivíduos saudáveis eram sujeitos a um exercício agudo, o número de EPCs circulantes bem como os níveis de factores de crescimento angiogénicos no plasma aumentavam também de forma aguda e muito significativa. Porém, após um teste físico de stress máximo, capaz de induzir esquémia do miocárdio, não foi encontrada qualquer alteração no número de EPCs ou nos níveis de VEGF (factor de crescimento do endotélio vascular) em indivíduos saudáveis. Ao contrário, quando o mesmo teste foi realizado em indivíduos com doença coronária o mesmo exercício aumentou consideravelmente o número de EPCs (durante 72 horas) e os níveis de VEGF (Adams e col., 2004).

Um outro estudo realizado em ratinhos sujeitos a exercício anaeróbio e em indivíduos com doença coronária estável (sujeitos a 28 dias de treino aeróbio) demonstrou que o exercício inibia a formação da neointima, mas aumentava a produção e o número de EPCs em circulação através de uma via dependente de NO, aumentando a angiogénese. Não encontramos nenhum trabalho científico que estabeleça a relação do exercício físico com a viabilidade das EPCs, nem estudos de necrose nem de apoptose.

Relativamente à participação das EPCs na angiogénese do músculo esquelético a literatura é também vaga. Ikenaga e colaboradores (2001) referem que as EPCs produzidas pela medula

óssea produzem factores de crescimento e contribuem para a formação de novos capilares, embora este mecanismo seja ainda desconhecido.

Embora a angiogénese seja um mecanismo que ocorre naturalmente no organismo em condições muito específicas e limitadas, ela é, no entanto, uma das principais características dos tumores. Evidências recentes sugerem que nos tumores malignos não ocorre apenas angiogénese mas também vasculogénese, formação de novo de vasos sanguíneos através de angioblastos e EPCs derivadas da medula óssea (Rumpold e colab., 2004).

Muitas dúvidas cercam ainda este tema. Uma vez que não se sabe que tipo de modificações são induzidas na produção das EPCs pelo exercício físico é, naturalmente, aliciante a perspectiva de o exercício físico poder promover a renovação endotelial sistémica ou mesmo contribuir para a angiogénese localizada, por exemplo, no músculo esquelético em hipertrofia.

Bibliografia

- Adams V, Lenk K, Linke A, Lenz D, Erbs S, Sandri M, Tarnok A, Gielen S, Emmrich F, Schuler G, Hambrecht R.** Increase of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease after exercise-induced ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24 (4): 684-690, 2004.
- Augustin HG, Kozian DH, Johnson RC.** Differentiation of endothelium cell phenotypes. *Bioessays* 1994; 16 (12): 901-906
- Boegehold MA.** Shear-dependent release of venular nitric oxide: effect on arteriolar tone in rat striated muscle. *Am J Physiol.* 1996 Aug; 271(2 Pt 2):H387-95.
- Davies PF** Flow-mediated endothelium mechanotransduction. *Physiol Rev.* 1995; 75: 519-559.
- Dewey CF Jr, Bussolari SR, Gimbrone MA Jr, Davies PF.** The dynamic response of vascular endothelial cells to fluid shear stress. *J Biomech Eng.* 1981 Aug;103(3):177-85.
- Glasser SP, Selwyn AP, Gans P.** Atherosclerosis: risk factors and the vascular endothelium. *Am Heart J* 1996; 131: 379-384.
- Hill JM, Zalos G, Halcox JPJ, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, Finkel T.** Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 348 (7): 593-600, 2003.
- Hristov M, Erl W, Weber PC.** Endothelial progenitor cells: isolation and characterization. *Trends Cardiovasc Med.* 13 (5): 201-206, 2003.
- Ikenaga S, Hamano K, Nishida M, Kobayashi T, Li TS, Kobayashi S, Matzuzaki M, Zempo N, Esato K.** Autologous bone marrow implantation induced angiogenesis and improved deterioration exercise capacity in a rat ischemic hindlimb model. *J Surg Res* 96 (2): 277-283, 2001.
- Jin ZG, Ueba H, Tanimoto T, Lungu AO, Frame MD, Berck BC.** Ligand-independent activation of vascular endothelial growth factor receptor 2 by fluid shear stress regulates activation of endothelial nitric oxide synthase. *Circ Res* 2003; 93: 354-363.
- Kojda G, Hambrecht R.** Molecular mechanisms of vascular adaptations to exercise. Physical activity as an effective antioxidant therapy? *Cardiovascular Res* 2005; 31: em publicação.
- Laufs U, Werner N, Link A, Endress M, Wassmann S, Jurgens K, Miche E, Bohm M, Nicknig G.** Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation*, 109 (2): 220-226, 2004.
- Lin K, Hsu PP, Chen BP, Yuan S, Usami S, Shyy JY, Li YS, Chien S.** Molecular mechanism of endothelial growth arrest by laminar shear stress. *PNAS* 2000; 97 (17): 9385: 9389.
- Nerem RM.** Vascular endothelial responses to shear stress. *Monogr Atheroscler.* 1990;15:117-24.
- Noris M, Morigi M, Donadelli R, Aiello S, Foppolo M, Todeschini M, Orisio S, Remuzzi G, Remuzzi A.** Nitric oxide synthesis by cultured endothelial cells is modulated by flow conditions. *Circ Res.* 1995 Apr;76(4):536-43.
- Rehman J, Li J, Parvathaneni L, Karlsson G, Panchal VR, Temm CJ, Mahenthiran J, March KL.** Exercise acutely increases circulating endothelial progenitor cells and monocyte/macrophage-derived angiogenic cells. *J Am Coll Cardiol* 43 (12): 2314-2318, 2004.
- Rumpold H, Wolf D, Koeck R, Gunsilius E.** Endothelial progenitor cells: A source for therapeutic vasculogenesis. *J Cell Mol Med* 8 (4): 509-518, 2004.
- Smiesko V, Johnson PC** The arterial lumen is controlled by flow-related shear-stress. *News Physiol Sci.* 1993 (8): 34-38.
- Völken K.** Exercise and endothelium. In: *Molecular and cellular exercise physiology.* 2005; cap12: 253. ed Mooren FC.
- Völken K,** Human Kinetics, USA.
- Valado AF.** Exercício anaeróbio, catecolaminas, óxido nítrico e peróxidos plasmáticos. Dissertação para a obtenção do grau de Mestre, FCTUC, Coimbra, 2004.
- Rush JWE,** Turk JR, Laughlin MH. Exercise training regulates SOD-1 and oxidative stress in porcine aortic endothelium. *Am J Physiol Circ Physiol* 284: H1378-H1387, 2003.
- Takamura M,** Parent R, Lavallé M. Enhanced contribution of NO to exercise-induced coronary response after alpha-adrenergic receptor blockade. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282: H508-H515, 2002.
- Tune JD, Richmond KM, Gorman MW, Feigl EO.** Role of nitric oxide and adenosine in control of coronary blood flow in exercise dogs. *Circulation* 101: 2942-2948, 2000.
- Altman JD, Kinn J, Duncker DJ, Bache RJ.** Effect of inhibition of nitric oxide formation on coronary blood flow during exercise in the dog. *Cardiovas Res* 28: 119-124, 1994.
- Berdeaux A, Rochelle D, Richard V, Giudicelli JF.** Opposed response of large and small coronary arteries to propranolol during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 261: H265-H270, 1991.



Bernstein RD, Ochoa FY, Xu X, Forfia P, Shen W, Thompson CI, Hintze TH. Function and production of nitric oxide in the coronary circulation of the conscious dog during exercise. *Circ Res* 79: 840-848, 1996.

Gorman MW, Tune JD, Richmond KN, Feigl EO. Feed-Forward sympathetic coronary vasodilation in exercising dogs. *J. Appl Physiol* 89: 1892-1902, 2000a.

Gorman MW, Tune JD, Richmond KN, Feigl EO. Quantitative analysis of feedforward sympathetic coronary vasodilatation in exercising dogs. *J Appl Physiol* 89: 1903-1911, 2000b.