

Função Endotelial e Vasoespasmo Coronariano após Cirurgia Cardíaca

Paulo R. B. Evora, Paul J. Pearson, Hartzell V. Schaff
Ribeirão Preto, SP e Rochester, MN, USA .

A cirurgia de revascularização do miocárdio é um dos procedimentos cirúrgicos de grande porte mais comumente realizados na atualidade. Com o refinamento das técnicas de proteção ao miocárdio e circulação extracorpórea (CEC), este tipo de cirurgia e, em geral, todo tipo de cirurgia cardíaca, tem-se tornado um procedimento de baixo risco. Entretanto, mesmo com os avanços das técnicas operatórias e anestésicas, o vasoespasmo coronariano ainda é uma complicação, potencialmente catastrófica, observada após cirurgia cardíaca¹. O vasoespasmo pós-operatório pode levar ao aparecimento de arritmias, insuficiência cardíaca ou infarto, em um período em que o coração pode estar mais susceptível a complicações, por causa de isquemia e/ou disfunção miocárdica devido a lesões intra-operatórias. O vasoespasmo coronariano pós-operatório pode ser a causa mais comum de mortalidade ou grave colapso cardiovascular nas primeiras horas após revascularização do miocárdio¹. Apesar da atual incidência de vasoespasmo coronariano, após cirurgia cardíaca, ser desconhecida, cerca de 8% dos pacientes exibem alterações compatíveis com espasmo coronariano durante as primeiras 24h, após cirurgia cardíaca com CEC². Portanto, o vasoespasmo coronariano é uma importante, mas não reconhecida, causa de morbidade e mortalidade pós-operatória¹. A causa deste vasoespasmo não é bem definida. Entretanto, um mecanismo possível pode ser a lesão de células endoteliais coronarianas pelos efeitos diretos da isquemia global e reperfusão, com diminuição da liberação do fator relaxante endotelial - *endothelium-derived factor* (EDRF). Associa-se a este fato a ativação plaquetária e a reação inflamatória global que ocorrem durante a CEC, com tendência ao aumento do tono coronariano.

Fisiologia das Reações Vasculares Dependentes do Endotélio

O endotélio coronariano libera importantes fatores, os quais exercem um importante papel na modulação do tono vascular, por meio de um efeito direto na musculatura lisa vascular (fig. 1). O mais importante desses fa-

tores, o EDRF 3 tem como seu componente ativo o óxido nítrico 4 o qual atua como um nitrovasodilatador endógeno. Pela ativação da guanilato-ciclase na musculatura lisa vascular, o EDRF induz relaxamento através de um mecanismo dependente do GMP-cíclico⁵⁻⁸. Um nível baixo de EDRF é, continuamente, liberado pelo endotélio (liberação basal)^{7,8}. Entretanto, a produção de EDRF é, também, estimulada por *shear stress*⁹, trombina¹⁰, e, mais importantemente, por plaquetas agregadas¹¹. A liberação do EDRF por plaquetas agregadas é mediada por produtos plaquetários tais como o difosfato de adenosina (ADP) e a serotonina (5-HT), atuando em receptores específicos na célula endotelial¹². Entretanto, o EDRF tem, também, outras funções vitais em adição aos seus efeitos vasodilatadores, ressaltando-se a inibição da adesividade plaquetária¹³ e da agregação plaquetária¹⁴, além de promover a desagregação plaquetária no vaso sanguíneo normal¹⁵. Portanto, o EDRF exerce um efeito anti-trombótico e anti-vasoespástico na circulação coronariana (fig. 2).

O endotélio coronariano também produz prostaciclina¹⁶, a qual, como o EDRF, relaxa a musculatura lisa vascular e inibe a agregação plaquetária. A prostaciclina ativa a adenil-ciclase e induz suas ações através de mecanismos dependentes do AMP-cíclico¹⁷. Portanto, o EDRF e a prostaciclina atuam através de diferentes mensageiros secundários. Entretanto, suas ações combinadas são sinérgicas.

As células endoteliais são capazes de produzir fa-

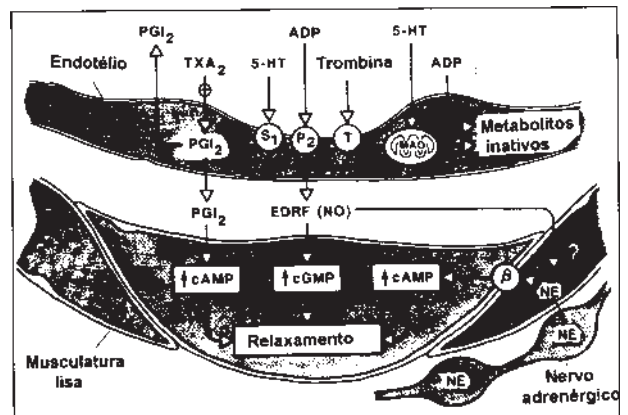


Fig. 1 - O endotélio vascular pode produzir os fatores relaxantes EDRF e prostaciclina (PGI₂) que agem sinérgicamente através de diferentes segundos mensageiros para relaxar a musculatura lisa vascular subjacente, além de inibir a agregação e adesividade plaquetárias intravasculares. O endotélio também metaboliza e inativa vários componentes. A inervação vascular pelo sistema nervoso simpático é, primariamente, vasodilatadora. ADP - difosfato de adenosina; MAO - mono-amino-oxidases; NE - norepinefrina; TXA₂ - tromboxano A₂; S₁ - receptor serotoninérgico; P₂ - receptor purinérgico; T - receptor trombínico; β - receptores β - adrenérgicos; 5-HT - serotonina.

Cardiac Surgical Research and the Section of Cardiovascular Surgery, Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, MN e CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Brasil

Correspondência: Paulo R. B. Evora

Rua Rui Barbosa, 455/140 - CEP 14015-120 - Ribeirão Preto, SP

Recebido para publicação em 24/2/93

Aceito em 30/4/93

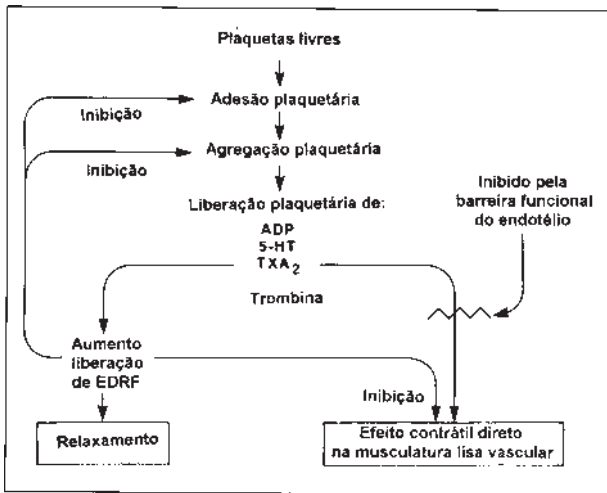


Fig. 2 - Interação entre plaquetas e o endotélio intacto. A agregação e a adesividade plaquetárias na artéria normal são inibidas pela liberação basal de EDRF. Entretanto, se houver condições para a ocorrência da agregação e a adesividade plaquetárias, fatores liberados pelas plaquetas como o ADP e a serotonina (5-HT) atuam em receptores endoteliais para estimular a liberação de EDRF. O EDRF não só relaxa a musculatura lisa vascular (vasodilatação), mas, também inibe a adesividade e agregação plaquetárias. Relaxamento e vasodilatação podem aumentar o fluxo sanguíneo e colaborar para o bloqueio do processo trombótico. TXA_2 - tromboxano A_2 .

tores contráteis como o ânion superóxido¹⁸ e o polipeptídeo vasoativo endotelina¹⁹. Entretanto, o papel fisiológico e a importância destes fatores não são ainda conhecidos. Além de promover vasodilatação e trombólise, o endotélio coronariano exerce um efeito protetor, metabolizando drogas, as quais podem causar vasoespasmo e trombose. O ADP promove agregação plaquetária, é metabolizado por enzimas no endotélio. O endotélio inativa a serotonina pela ação da monoamino-oxidase mitocondrial²⁰, além de servir como barreira natural contra os efeitos vasoconstritores diretos da serotonina na mus-

culatura lisa vascular. A trombina, que promove ativação da cascata da coagulação e ativação plaquetária, é também removida do sangue, ligando-se a receptores endoteliais²¹. O resultado dessas variadas ações é a manutenção de uma adequada perfusão coronariana. O efeito protetor do endotélio coronariano contra a trombose e o vasoespasmo é um processo dinâmico, que requer uma resposta constante contra fatores de agressão (tab. 1). Como o sistema da coagulação sanguínea está em um equilíbrio dinâmico com a cascata de ativação, sendo balanceada por inativação de elementos do sistema trombótico, baixos níveis de adesão e agregação plaquetárias são balanceados por grande atividade de desagregação e anti-adesão. Na coronária normal, se a agregação plaquetária ocorre, ADP e serotonina liberados pelas plaquetas agregadas atuam no endotélio, estimulando a liberação de EDRF¹¹. O EDRF, então, promove anti-adesão e previne adicional agregação plaquetárias, além de promover a desagregação plaquetária no vaso sanguíneo. A prostaciclina liberada, pela produção de tromboxano A_2 ¹⁷ atua, sinergicamente com o EDRF, na prevenção da constrição promovida pelas plaquetas¹⁵. Como resultado deste processo, ocorrem vasodilatação e trombólise com a consequente manutenção do fluxo coronariano. Entretanto, se o endotélio apresentar-se disfuncional ou lesado, ocorre um processo totalmente diferente. Com o comprometimento da liberação de EDRF e prostaciclina, pode ocorrer a agregação e adesão plaquetárias, perda de função de barreira do endotélio com ação direta vasoconstritora de produtos plaquetários, tais como a serotonina e o tromboxano A_2 ²². O resultado desse processo aberrante é um aumento do tono vascular com tendência a vasoespasmo e trombose (fig. 3).

Tabela I - Efeitos protetores do endotélio contra o vasoespasmo e a trombose.

Função	Efeito primário	Efeito secundário
Produção de EDRF Prostaciclina	Ação sinérgica para relaxar a musculatura lisa vascular, e o vasoespasmo inibir a adesão e promover a desagregação plaquetária	Prevenir a trombose
Metabolismo de fatores plasmáticos vasoativos	Inativação da serotonina e do ADP	Prevenção da vasoconstrição e da ativação plaquetária
Barreira física entre o plasma e a musculatura lisa vascular	Previne a ação direta dos vasoconstritores plaquetários como a serotonina e o tromboxano na musculatura lisa vascular	Prevenção da vasoconstrição
Ligação de fatores plasmáticos a receptores	Previne a ativação pré-sináptica simpática da serotonina e do ADP	Proteção da vasodilatação mediada por receptores adrenérgicos
	Liga-se à trombina que é promotora da coagulação e trombogênica	Previne a ativação plaquetária e a ativação da cascata da coagulação

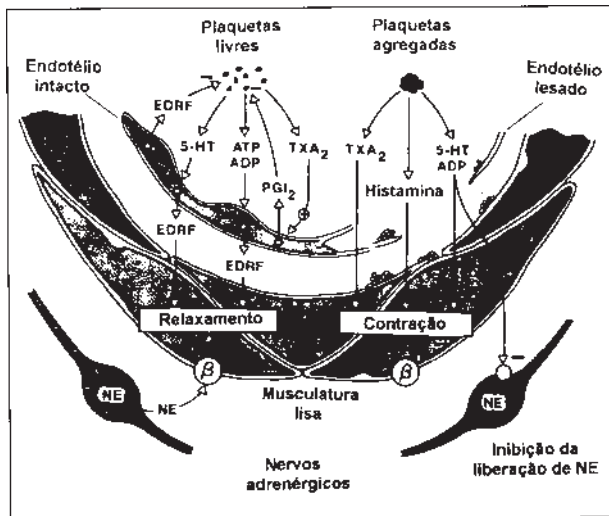


Fig. 3 - Ressalta-se o papel protetor vital do endotélio contra a trombose e o vasoespasmo por sua resposta a plaquetas agregadas. Com o endotélio intacto (esquerda), os produtos plaquetários liberam EDRF e prostaciclina do endotélio, os quais induzem vasodilatação e agem, sinergicamente, na inibição da agregação e adesividade plaquetárias. Entretanto, se o endotélio é lesado ou disfuncionante (direita), ocorrem adesão e agregação plaquetárias e os fatores vasoativos plaquetários atuam diretamente na musculatura lisa vascular, causando vasoconstrição. Os fatores plaquetários podem, ainda atingir as terminações nervosas adrenérgicas e inibir a vasodilatação mediada por receptores β - adrenérgicos. ATP - trifosfato de adenosina; demais abreviações constam na figura 1.

Isquemia, Reperusão e Disfunção da Célula Endotelial

A hipótese de que a disfunção endotelial possa ser a causa do aumento do tono vascular e vasoespasmo coronariano após circulação extracorpórea é baseada na premissa de que a lesão ocorre em consequência da isquemia cardíaca e reperusão. Sabe-se que o comprometimento da liberação do EDRF, em particular devido à agregação plaquetária, ocorre precoce e tardiamente após isquemia regional e reperusão^{23,24}. Mesmo artérias coronárias reperfundidas com endotélio exibem hiper-

contratibilidade a plaquetas agregadas. Isto ocorre ao mesmo tempo em que a função da musculatura lisa vascular (habilidade de contrair ou relaxar) mantém-se inalterada²³. A disfunção endotelial também ocorre durante isquemia global e reperusão com alteração do fluxo coronariano dependente do endotélio e diminuição da produção de prostaciclina após reperusão²⁵. O endotélio coronariano perde, também, a habilidade de expressar relaxamentos dependentes, de evitar a agregação e adesividade das plaquetas e de liberar EDRF pela estimulação induzida por receptores, após a reperusão durante a circulação extracorpórea - artérias coronárias pré-contraídas (fig. 4). Acresça-se, ainda, a perda da habilidade de inibir a ação direta vasoconstritora das plaquetas agregadas na musculatura lisa vascular - artérias não previamente contraídas (fig. 5).

Estudos histológicos demonstram lesão endotelial como consequência de isquemia e reperusão²⁶. Lesão endotelial e comprometimento da liberação de EDRF e prostaciclina pode levar a aumento da adesividade e agregação plaquetárias, superpostas à ação direta de vasoconstritores liberados pelas plaquetas na musculatura lisa vascular, com consequente vasoespasmo (fig. 6). Além disso, ocorre deposição plaquetária em artérias coronárias após isquemia cardíaca global e reperusão²⁷. Existe *in vivo* uma correlação direta entre vasoconstrição local e a quantidade de plaquetas depositadas na artéria coronária lesada por trauma²⁸.

É também possível que a vasoconstrição dependente do endotélio que ocorre após reperusão coronariana possa contribuir para o aumento do tono vascular observado após parada cardíaca. Após isquemia regional e reperusão, precoce e tardiamente, o endotélio coronariano apresenta vasoconstrição hipóxica dependente do endotélio^{29,30}. Observa-se, também, vasoconstrição dependente do endotélio, potencializada pela hipóxia em

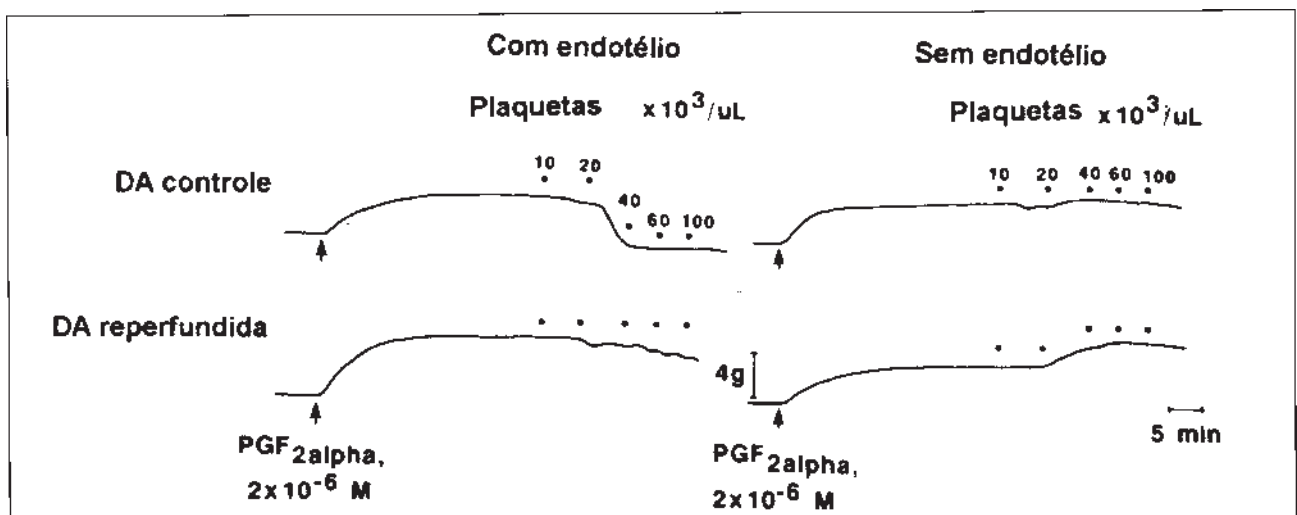


Fig. 4 - Efeito da isquemia global e reperusão nas respostas dependentes do endotélio a plaquetas agregadas em artérias coronárias caninas (traçado original). Os cães foram submetidos a isquemia global (45mm) seguida de reperusão (60min) durante CEC. Segmentos arteriais controle e reperfundidos foram então suspensos em banhos orgânicos para medida de força isométrica. (Pearson, Lin, Schaff; observações não publicadas, com permissão). LAD - artéria coronária descendente anterior esquerda; PGF₂ - prostaglandina F₂.

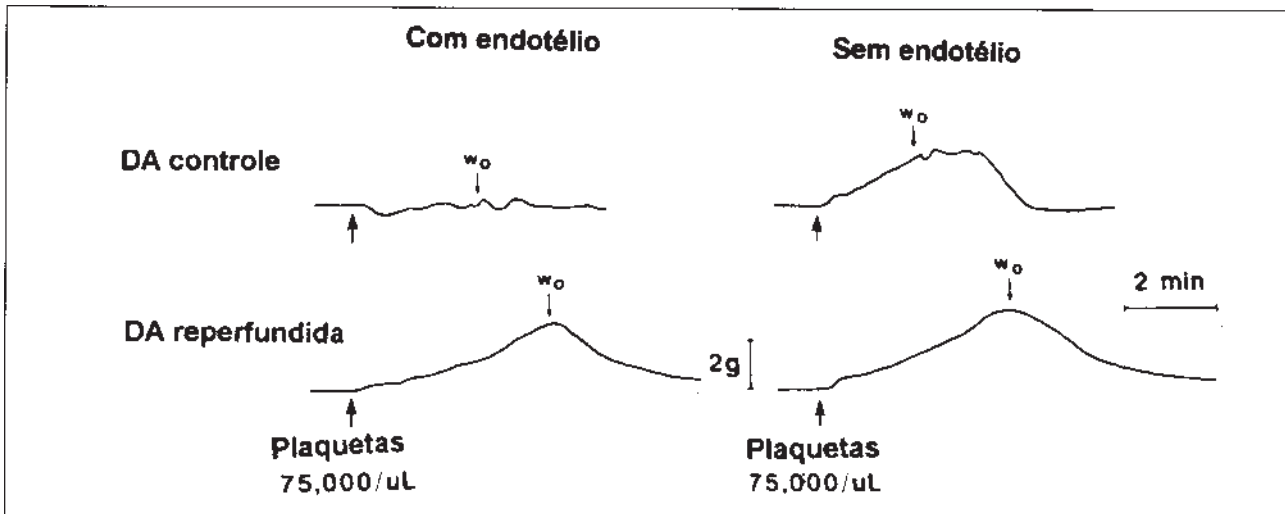


Fig. 5 - Efeito da isquemia global e reperusão nos efeitos anti-constritores, dependentes do endotélio a plaquetas agregadas. Cães foram submetidos a isquemia cardíaca global (45min) e reperusão durante CEC. Segmentos coronarianos controles e reperfundidos foram suspensos em banhos orgânicos para medida de força isométrica (Pearson, Lin, Schaff; observações não publicadas, com permissão). DA - artéria coronária descendente anterior esquerda.

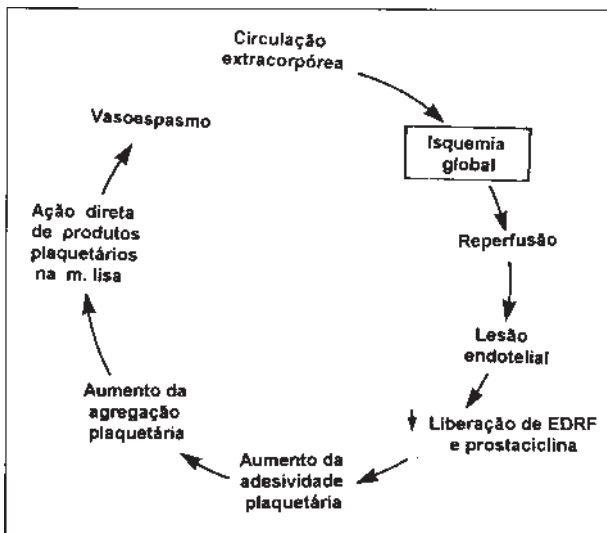


Fig. 6 - Hipótese dos autores sobre o mecanismo(s) do aumento do tônus vascular e vasoespasm após cirurgia cardíaca.

um período precoce após isquemia global e reperusão³¹ (fig. 7). Um aumento da produção de fatores constritores dependentes do endotélio ocorre, também, após lesão traumática da íntima vascular³². O provável mediador dessa atividade vascular exacerbada é o ânion superóxido produzido pelo endotélio^{33,34}.

O conceito de que mecanismos vasculares locais podem induzir e manter a vasoconstrição é perfeitamente claro em casos descritos de vasoespasm, presentes em corações transplantados totalmente denervados³⁵. Em adição, se a disfunção endotelial durante a isquemia cardíaca global é tempo dependente com a lesão da célula miocárdica, isto pode explicar o aumento da incidência de infarto do miocárdio com o aumento do tempo de clampeamento aórtico³⁶. Logo, o endotélio é o tecido mais vulnerável à lesão de reperusão e exibe disfunção mesmo antes da musculatura lisa vascular ou expressa lesão miocárdica³⁷.

Fatores Especiais Relacionados à Circulação Extracorpórea que Podem Comprometer as Respostas Vasculares Dependentes do Endotélio e Causar Vasoconstrição

Além do comprometimento da liberação de EDRF e prostaciclina que ocorre após isquemia global e reperusão, outros fatores relacionados com a CEC podem, também, exacerbar a disfunção endotelial e potencializar o aumento do tônus vascular (tab. II). O mais importante desses fatores é a interação entre as plaquetas e o circuito da CEC. As plaquetas são ativadas durante a perfusão devido a uma variedade de mecanismos, incluindo a exposição a superfícies artificiais e trauma durante a recirculação³⁸. A ativação plaquetária favorece a adesão e agregação nos vasos sanguíneos. Ocorre deposição plaquetária nas artérias coronárias durante CEC, mesmo sem isquemia global e reperusão²⁷. Em adição, as plaquetas ativadas liberam no plasma, vasoconstritores como a serotonina e o tromboxano³⁸. Na situação de lesão da célula endotelial, estes mediadores podem atuar diretamente na musculatura lisa vascular, causando vasoconstrição. A hemólise de glóbulos vermelhos que ocorre durante a CEC também produz importantes efeitos. O ADP liberado pelos eritrócitos hemolisados promove adicional agregação plaquetária³⁹. Além disso, a hemólise libera hemoglobina livre na circulação⁴⁰, a qual é um potente inativador do EDRF⁴¹. A exposição do sangue a superfícies estranhas do circuito da CEC também induz uma reação inflamatória global, com ativação de complemento⁴² e produção de radicais livres do oxigênio. Estes radicais livres são poderosos inativadores do EDRF⁴³ e podem, também, contrair diretamente a musculatura lisa vascular.

Concentrações plasmáticas elevadas de serotonina e ADP, na situação de quebra da barreira endotelial, permitem o acesso destes compostos a nervos adrenérgicos

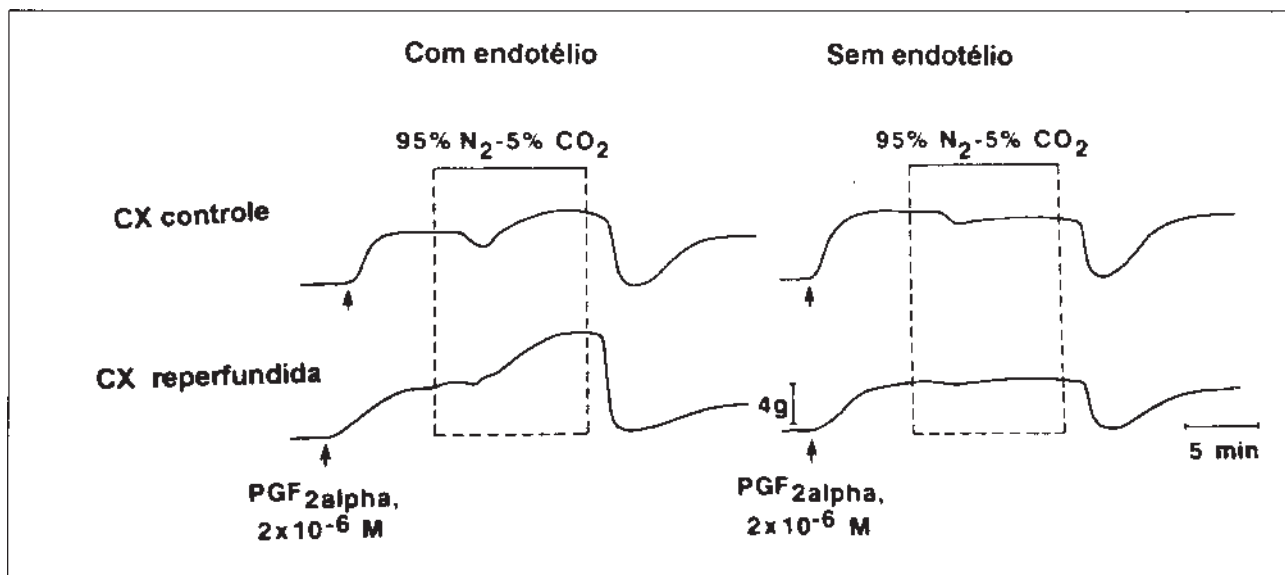


Fig. 7 - Efeito da isquemia global e reperfusão nas respostas dependentes do endotélio à hipóxia. Cães foram submetidos a isquemia global (45min) e reperfusão (60min) durante CEC. Segmentos coronarianos controles e reperfundidos foram suspensos em banhos orgânicos para medida de força isométrica. PGF_{2α} - prostaglandina F_{2α} (Lin, Pearson, Schaff; observações não publicadas, com permissão).

epicárdicos comprometendo a neurotransmissão adrenérgica na musculatura lisa vascular. A ativação dos nervos adrenérgicos causa dilatação das principais artérias coronárias devido a uma predominância de b₂ sobre B₁ receptores adrenérgicos¹¹. Quando os receptores b₂-adrenérgicos são estimulados, a musculatura lisa vascular torna-se hiperpolarizada, a produção de adenosina

monofosfato cíclica (cAMP) é acelerada, a concentração de Ca⁺⁺ citoplasmática é reduzida e o músculo relaxa. Entretanto, a inervação adrenérgica terminal das artérias epicárdicas possuem receptores serotoninérgicos e purinérgicos, os quais, se ativados, podem reduzir a liberação de norepinefrina das terminações nervosas. Isto implica em diminuição da atividade simpática nas termina-

Tabela II - Fatores associados com a circulação extracorpórea que podem potencializar o aumento do tono vascular e promover vasoespasmó

Fator	Efeito Direto	Efeito Indireto
Ativação	Agregação e adesão plaquetária	Aumento da deposição plaquetária e vaso-constricção
Aumento do ADP devido à hemólise	Ativação plaquetária	Aumento da deposição plaquetária e vaso-constricção
Hemoglobina livre plasmática devida à hemólise	"Seqüestra" EDRF	Aumento do tono vascular
Aumento dos níveis séricos de serotonina e tromboxano A ₂	Propriedades vasoconstritoras do plasma	Aumento do tono vascular e vasoconstricção
Produção de radicais-livres vasculares	"Sequestra" EDRF	Aumento do tono
Hipotermia sistêmica vascular	Aumento da resposta vasoativa às plaquetas	Aumento do tono vascular
Cardioplegia hiperpotassêmica	Síntese endotelial de prostanoídes vasoconstritores e produção de radicais livres que "seqüestra" EDRF	Aumento do tono vascular e vasoconstricção

ções nervosas das artérias coronárias com diminuição da vasodilatação desses vasos⁴⁴. A serotonina pode, também, ser transportada para as terminações simpáticas e ser liberada durante a estimulação simpática. Isto diminui os níveis de norepinefrina que agem em receptores b_2 -adrenérgicos em adição ao efeito direto da serotonina em receptores S_2 , os quais promovem vasoconstrição. Portanto, fatores vasoativos liberados no plasma durante a CEC podem: a) causar vasoconstrição direta da musculatura lisa vascular; b) "seqüestrar" o pouco de EDRF liberado pelo endotélio lesado; c) diminuir a vasodilatação epicárdica mediada por receptores b_2 -adrenérgicos.

Finalmente, fatores físicos durante a CEC promovem vasoespasm. Por exemplo, a hipotermia, um importante mecanismo de proteção miocárdica e cerebral, aumenta a resposta vasoconstritora a plaquetas agregadas mediada por serotonina⁴⁵. Métodos atuais de proteção ao miocárdio também devem ser considerados. Uma recente série de elegantes experimentos de Buckberg e col tem demonstrado que, modificando-se a temperatura, pressão e composição do reperfusato, a lesão miocárdica que se segue à isquemia global pode ser, significativamente, atenuada, se não eliminada⁴⁶. Esses estudos enfocaram, exclusivamente, os índices metabólicos da função cardíaca. Entretanto, índices relacionados com a reatividade vascular e função dos vasos sanguíneos não foram acessadas. Sabe-se, com certeza, que os correntes métodos de proteção miocárdica afetam a célula endotelial e a função da musculatura lisa vascular, porém, técnicas experimentais prévias mostraram uma extrema dificuldade em acessar as diversas variáveis. Existe a possibilidade de que os métodos atuais de proteção miocárdica, diretamente voltados para a proteção do miócito, possam afetar o endotélio e a musculatura lisa vascular. De particular interesse, são os elevados níveis de potássio das soluções cardioplégicas, utilizados para produção de uma rápida parada cardíaca. Esse potássio é, tipicamente, reintroduzido a intervalos de tempo durante o período de parada cardíaca para manter a proteção do miocárdio parado e hipotérmico. Postula-se que este potássio possa afetar o endotélio, atuando diretamente ou por meio da estimulação da liberação de vasoconstritores. Quando coronárias humanas são expostas *in vitro* a concentrações crescentes de potássio, desenvolvem contrações rítmicas espontâneas⁴⁷. Na artéria basilar cerebral de cães, demonstrou-se que essas contrações são dependentes do endotélio⁴³. Estes estudos demonstraram, também, que o aumento do potássio extracelular ativa a ciclo-oxigenase extracelular e aumenta a liberação de prostaglandinas vasoconstritoras. Em adição, o ânion superóxido pode ser um subproduto da produção endotelial de prostaglandinas⁴⁹. Portanto, os níveis elevados de potássio das soluções cardioplégicas podem causar a liberação de prostanóides vasoativos e causar lesão da célula endotelial pela produção de ânion superóxido. Ocorrendo durante isquemia miocárdica, quando as células

endoteliais estão particularmente sensíveis a agressões, estes processos podem potencializar e favorecer a disfunção endotelial e conseqüente vasoespasm como resultado da lesão de reperfusão.

Referências

1. Lemmer JH, Kirsh MM - Coronary artery spasm following coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg*, 1988; 46: 108-15.
2. Lockerman ZS, Rose DM, Cunningham JN, Lichstein E - Postoperative ST-segment elevation in coronary artery bypass surgery. *Chest*, 1986; 89: 647-51.
3. Furchgott RF, Zawadzki JV - The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 1980; 228: 373-6.
4. Palmer RJJ, Ferrige AG, Moncada S - Release of nitric oxide by vascular endothelial cells accounts for the activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, 1987; 327: 524-6.
5. Ignarro LJ, Kadowitz PJ - The pharmacological and physiological role of cyclic GMP in vascular smooth muscle relaxation. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 1985; 25: 171-91.
6. Rapaport RM, Murad F - Agonist-induced endothelium-dependent relaxation in rat thoracic aorta may be mediated through cyclic GMP. *Circ Res*, 1983; 52: 352-3.
7. Schoeffter P, Dion R, Godfraind T - Modulatory role of the vascular endothelium in the contractility of the human isolated internal mammary artery. *Br J Pharmacol*, 1988; 95: 531-43.
8. Rees DD, Palmer RMJ, Moncada S - Endogenous nitric oxide (NO) is involved in the regulation of blood pressure in the anesthetized rabbit. *Br J Pharmacol*, 1989; 96: 418-24.
9. Rubanyi GM, Lorenz RR, Vanhoutte PM - Bioassay of endothelium-derived relaxing factors. Inactivation by catecholamines. *Am J Physiol*, 1985; 249: H95-H101.
10. Ku DD - Coronary vascular reactivity after acute myocardial ischemia. *Science*, 1982; 218: 576-8.
11. Cohen RA, Shepherd JT, Vanhoutte PM - Inhibitory role of endothelium in the response of isolated coronary arteries to platelets. *Science*, 1983; 221: 273-4.
12. Houston DS, Shepherd JT, Vanhoutte PM - Adenine nucleotides, serotonin and endothelium-relaxations to platelets. *Am J Physiol*, 1985; 248: H389-95.
13. Sneddon JH, Vane JR - Endothelium-derived relaxing factor reduces platelet adhesion to bovine endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci*, 1988; 85: 2800-4.
14. Azuma H, Ishikawa M, Sekizaki S - Endothelium-dependent inhibition of platelet aggregation. *Br J Pharmacol*, 1986; 88: 411-5.
15. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S - Comparative pharmacology of endothelium-derived relaxing factor, nitric oxide and prostacyclin in platelet. *Br J Pharmacol*, 1987; 92: 181-7.
16. Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR - An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature*, 1976; 263: 663-5.
17. Needleman P, Turk J, Jakschik BA, Morrison AR, Lefkowitz JB - Arachidonic acid metabolism. *Ann Rev Biochem*, 1986; 55: 69-102.
18. Katusic ZS, Vanhoutte PM - Superoxide anion is an endothelium-derived contracting factor. *Am J Physiol*, 1989; 257: H33-7.
19. Yanagisawa M, Kurimura H, Kimura S et al - A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 1988; 332: 411-15.
20. Gillis CN, Catraas JD - Altered removal of vasoactive substances in the injured lung: detection of lung microvascular injury. *Ann NY Acad Sci*, 1982; 384: 458-74.
21. Awbrey BJ, Hoak JC, Owen WG - Binding of human thrombin to cultured human endothelial cells. *J Biol Chem*, 1979; 254: 4092-5.
22. Vanhoutte PM, Shimokawa H - Endothelium-derived relaxing factor and coronary vasospasm. *Circulation*, 1989; 80: 1-9.
23. Pearson PJ, Schaff HV, Vanhoutte PM - Acute impairment of endothelium dependent relaxations to aggregating platelets following reperfusion injury in canine coronary arteries. *Circ Res*, 1990; 67: 385-93.
24. Pearson PJ, Schaff HV, Vanhoutte PM - Long-term impairment of endothelium-dependent relaxations to aggregating platelets following reperfusion injury in canine coronary arteries. *Circulation*, 1990; 81: 1921-7.
25. Hashimoto K, Pearson PJ, Schaff HV, Cartier R - Endothelium cell dysfunction after ischemic arrest and reperfusion: a possible mechanism of myocardial injury during reflow. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991; 102: 688-94.
26. Gertz SD, Uretsky G, Wajnberg RS, Navot N, Gotman MS - Endothelium cell damage and thrombus formation after partial arterial constriction. *Circulation*, 1981; 63: 476-86.
27. Feinberg H, Rosenbaum DS, Levitsky S, Silverman NA, Kholer J, Lebreton G

- Platelet deposition after surgically induced myocardial ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1982; 84: 815-22.
28. Lam JY, Chesebro JH, Steele P, Badimon L, Fuster V - Is vasospasm related to platelet deposition? Relationship in a porcine preparation of arterial injury in vivo. *Circulation*, 1987; 75: 243-8.
 29. Pearson PJ, Schaff HV, Vanhoutte PM - Hypoxia causes endothelium-dependent contraction of canine coronary arteries following reperfusion injury. *FASEB J*, 1990; 40: A1184.
 30. Pearson PJ, Lin PJ, Schaff HV, Vanhoutte PM - Augmented endothelium-dependent hypoxic constrictions in vivo and in vitro early following coronary reperfusion injury. *Circulation*, 1990; 82(suppl III): 507.
 31. Pearson PJ, Lin PJ, Schaff HV - Production of endothelium-derived contracting factor is enhanced following coronary reperfusion and dependent on L-arginine. *Ann Thorac Surg*, 1991; 51: 788-93.
 32. Cartier R, Pearson PJ, Lin PJ, Schaff HV - Time course and extent of recovery of endothelium-dependent contractions and relaxations after direct arterial injury. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991; 102: 371-7.
 33. Lin PJ, Pearson PJ, Cartier R, Schaff HV - Superoxide anion mediates the endothelium-dependent contractions to serotonin by regenerated endothelium. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991; 102: 378-85.
 34. Laurindo FRM, da Luz PL, Uint L, Rocha TF, Jaeger RG, Lopes FA - Evidence for superoxide radical-dependent coronary vasospasm after angioplasty in intact dogs. *Circulation*, 1991; 83: 1705-15.
 35. Cattan S, Drobinski G, Artigou JY, Grogogeat Y, Cabrol C - Coronary artery spasm in a transplant patient. *Eur Heart J*, 1988; 9: 557-60.
 36. Langou RA, Wiles JC, Peduzzi PN, Hammond GL, Cohen LS - Incidence and mortality of perioperative myocardial infarction in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Circulation*, 1977; 56(suppl II): 54.
 37. McAfee M, Hashimoto H, Pearson PJ, Schaff HV - Endothelial dysfunction following global cardiac ischemia and reperfusion. *Surgical Forum*, 1990; 41: 301-11.
 8. Mammen EF, Koets MH, Washington BC et al - Hemostasis changes during cardiopulmonary bypass surgery. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 1985; 11: 281-92.
 39. Born GVR, Kratzer MAA - Contribution of blood platelets to the pathogenesis of myocardial infarction. *Rev Med Brux*, 1981; 2: 157-60.
 40. Ionescu MI - *Techniques in Extracorporeal Circulation*. 2nd ed. London, Butterworth, 1981.
 41. Martin W, Villani GM, Jothianandan D, Furchgott RF - Selective blockade of endothelium dependent and glyceryl trinitrate-induced relaxation by hemoglobin and methylene blue in the rabbit aorta. *J Pharmacol Exp Ther*, 1985; 232: 708-16.
 42. Cavarocchi NC, Pluth JR, Schaff HV et al - Complement activation during cardiopulmonary bypass. Comparison of bubble and membrane oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1986; 91: 252-86.
 43. Rubanyi GM, Vanhoutte PM - Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol*, 1986; 250: H822-27.
 44. Shepherd JT, Vanhoutte PM - Mechanisms responsible for coronary vasospasm. *J Am Coll Cardiol*, 1986; 8: 50A-4.
 45. Linblad LE, Shepherd JT, Vanhoutte PM - Cooling augments platelet-induced contraction of peripheral arteries of the dog. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1984; 176: 119-22.
 46. Buckberg GD - Strategies and logic of cardioplegic delivery to prevent, avoid, and reverse ischemic and reperfusion damage. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1987; 93: 127-39.
 47. Ginsberg R - The isolated human epicardial coronary. *Am J Cardiol*, 1983; 20: 61A-6.
 48. Katusic ZS, Shepherd JT, Vanhoutte PM - Potassium-induced endothelium dependent rhythmic activity in the canine basilar artery. *J Cardiovasc Pharm*, 1988; 12: 37-41.
 49. Kukreja RC, Kontos HA, Hess MZ, Ellis EF - PGH synthase and lipoxygenase generate superoxide in the presence of NADH and NADPH. *Circ Res*, 1986; 59: 612-9.