

Ondas ultra-sônicas de alta frequência causam disfunção endotelial em artérias coronárias caninas epicárdicas

High-frequency ultrasonic waves cause endothelial dysfunction on canine epicardial coronary arteries

Berent DISCIGIL¹, R. Michael KING², Paul J. PEARSON³, Verena K. CAPELLINI⁴, Alfredo José RODRIGUES⁵, Hartzell V. SCHAFF⁶, Paulo Roberto Barbosa EVORA⁷

RBCCV 44205-973

Resumo

Objetivo: Aplicação de energia por ultra-som pode facilitar a remoção da placa aterosclerótica, mas o efeito desse procedimento em vasos próximos ainda é matéria de estudos experimentais.

Métodos: Para determinar se a energia ultra-sônica compromete a produção de óxido nítrico, segmentos de artérias coronárias caninas foram expostos a baixos (0-10 W) e altos (25 W) níveis de energia por 15 segundos, utilizando-se protótipo de aparelho para a realização de endarterectomia. Após exposição, segmentos das artérias coronárias foram estudados em *organ chambers*. Para os ensaios farmacológicos foram utilizadas as seguintes drogas:

difosfato de adenosina (ADP), acetilcolina (ACh) e fluoreto de sódio (NaF) para a avaliação do relaxamento dependente do endotélio. O nitroprussiato de sódio (NPS) e o isoproterenol foram utilizados para a avaliação do relaxamento independente do endotélio.

Resultados: A aplicação de alta energia ultra-sônica comprometeu o relaxamento dependente do endotélio induzido por ADP (10^{-9} - 10^{-4} M), ACh (10^{-9} - 10^{-4} M) e NaF (0,5 - 9,5 mM) em artérias coronárias epicárdicas. Entretanto, baixos valores de energia ultra-sônica não alteraram o relaxamento dependente do endotélio (nem o relaxamento máximo e nem a EC_{50}) induzido pelos mesmos agonistas. O relaxamento da musculatura lisa vascular induzido por

1. MD, Médico Cirurgião - Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Turkey.
2. MD, Médico Cirurgião - North Memorial Medical Center Minneapolis, MN, USA.
3. MD, PhD, Médico Cirurgião - Prevea Health, Green Bay, WI, USA.
4. BsC, Pós-graduando - Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, SP, Brasil.
5. Professor-doutor - Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, SP, Brasil.
6. MD, Head of the Section of Cardiovascular Surgery, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA.
7. Professor Titular, Chefe do Departamento de Cirurgia e Anatomia - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, SP, Brasil.

Trabalho realizado na Sessão de Cirurgia Cardiovascular, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA. Financiado em parte pela Mayo Foundation e CNPq.

Endereço para correspondência: Paulo Roberto B. Évora. Rua Rui Barbosa, 367, Apt 15 - Ribeirão Preto, SP, Brasil. - CEP 14015-120 E-mail: prbevora@fmrp.usp.br

Artigo recebido em 7 de janeiro de 2008
Artigo aprovado em 4 de março de 2008

isoproterenol (10^{-9} - 10^{-5} M) ou NPS (10^{-9} - 10^{-6} M) não foi comprometido, tanto por baixos, quanto por altos níveis de energia ultra-sônica.

Conclusão: Os experimentos demonstram que altas energias ultra-sônicas alteram a função endotelial. Entretanto, o ultra-som não altera a habilidade de relaxamento da musculatura lisa vascular de artérias caninas epicárdicas.

Descritores: Ultra-som. Óxido nítrico. Endarterectomia. Doença das coronárias.

Abstract

Objective: Application of ultrasound energy by an endarterectomy probe can facilitate the removal of atheromatous plaque, but the effect of this procedure on surrounding vessel structure and function is still a matter of experimental investigations.

Methods: To determine whether ultrasound energy impairs the production of nitric oxide or damages vascular smooth muscle function, isolated canine epicardial coronary artery segments were exposed to either high (25 W) or low (0-10 W) ultrasonic energy outputs, for 15 seconds, using an

endarterectomy device prototype. After exposure, segments of epicardial coronary artery were studied in organ chambers. The following drugs were used: adenosine diphosphate (ADP), acetylcholine (Ach) and sodium fluoride (NaF) to study endothelium-dependent relaxation and sodium nitroprusside (SNP) and isoproterenol to evaluate endothelium-independent relaxation.

Results: Application of high ultrasonic energy power impaired endothelium-dependent relaxation to ADP (10^{-9} - 10^{-4} M), Ach (10^{-9} - 10^{-4} M) and NaF (0.5 - 9.5 mM) in epicardial coronary arteries. However, low ultrasound energy output at the tip of the probe did not alter the endothelium-dependent relaxation (either maximal relaxation or EC_{50}) to the same agonists. Vascular smooth muscle relaxation to isoproterenol (10^{-9} - 10^{-5} M) or SNP (10^{-9} - 10^{-6} M) was unaltered following exposure to either low or high ultrasonic energy outputs.

Conclusion: These experiments currently prove that ultrasonic energy changes endothelial function of epicardial coronary arteries at high power. However, ultrasound does not alter the ability of vascular smooth muscle of canine epicardial coronary arteries to relax.

Descriptors: Ultrasonics. Nitric oxide. Endarterectomy. Coronary disease.

INTRODUÇÃO

A doença aterosclerótica coronariana difusa pode não ser completamente tratável pelos métodos padrões de enxertos arteriais, e a endarterectomia das artérias coronárias pode ser necessária para remover placas ateromatosas que comprometem o fluxo arterial [1,2]. A endarterectomia é um procedimento tecnicamente exigente, no qual o cirurgião remove o núcleo da placa para aumentar o diâmetro e a qualidade do vaso receptor. Inúmeros métodos têm sido utilizados para facilitar a endarterectomia, incluindo sondas especialmente desenvolvidas, insuflação com dióxido de carbono que diseca a placa da parede arterial. Porém, a endarterectomia também aumenta o risco de morbidade e mortalidade [2,3].

A aplicação de ultra-som intra-arterial *in vitro* tem se mostrado viável para recanalização de oclusões ateroscleróticas calcificadas obtidas de animais e de humanos [4,5]. A utilização de ondas ultra-sônicas como um adjuvante à endarterectomia manual pode melhorar a eficácia do procedimento, visto que facilita a completa remoção da placa ateromatosa da parede arterial. No entanto, muito pouco se sabe acerca de possíveis efeitos nocivos da

aplicação de energia ultra-sônica sobre a função das artérias coronarianas epicárdicas.

A camada íntima da artéria coronária produz fatores relaxantes derivados do endotélio (EDRF) [6]. O EDRF foi identificado como sendo o óxido nítrico (NO) [7], que atua como um nitrovasodilator coronariano endógeno [8,9], além de inibir a adesão [10,11] e a agregação [12,13] plaquetária no vaso sanguíneo. Qualquer efeito adverso das ondas ultra-sônicas sobre as funções do endotélio e do músculo liso vascular poderia prejudicar a produção de NO e aumentar o risco de vasoespasmos e de trombose da artéria coronária. O presente estudo *in vitro* avaliou o efeito da energia ultra-sônica sobre a produção de NO e a função do músculo liso vascular de artérias coronarianas epicárdicas caninas.

MÉTODOS

Preparação animal

Seis cães (n=6) mestiços (25-30 kg), livres de filariose, de ambos os sexos, foram anestesiados com pentobarbital de sódio (30 mg/kg, injeção intravenosa; Fort Dodge Laboratories, Inc., Fort Dodge, Iowa), e exsanguinados pelas artérias carótidas. O tórax foi aberto, o coração batendo foi

retirado rapidamente e imerso em solução salina fisiológica, fria e oxigenada, com a seguinte composição (mM): NaCl 118,3, KCl 4,7, MgSO₄ 1,2, KH₂PO₄ 1,22, CaCl₂ 2,5, NaHCO₃ 25,0, e glicose 11,1. Os procedimentos com animais foram analisados e aprovados pelo *Institutional Animal Care and Use Committee of the Mayo Foundation*.

Experimentos *in vitro*

Preparação dos segmentos vasculares

A artéria coronária circunflexa esquerda foi cuidadosamente dissecada de tecidos conjuntivos externos à adventícia e mantida em solução controle. A artéria foi seccionada em oito anéis de 4 a 5 mm de comprimento com cuidado especial para não tocar na íntima dos segmentos vasculares. Em quatro destes segmentos, nos quais a função da musculatura lisa vascular foi testada sem a influência do endotélio, esta camada celular foi removida mecanicamente, mediante suave atrito da luz do anel vascular contra uma pequena pinça. Este procedimento remove o endotélio sem afetar a habilidade do músculo liso vascular para contrair ou relaxar [14,15]. Deste modo, obteve-se quatro pares de segmentos da artéria coronária (com e sem endotélio) do mesmo animal, os quais foram estudados em paralelo em um sistema de câmaras de órgãos de oito cubas.

Aparelho ultra-sônico e grupos experimentais

Os experimentos foram realizados utilizando o aparelho KUE (King Ultrasonic Endarterectomy, Heart Tech de Minnesota, Minneapolis, MN) (Figura 1). A energia foi transmitida à parede vascular por uma sonda de endarterectomia de aço inoxidável no momento em que a sonda fazia contato com a íntima dos segmentos arteriais imersos em solução salina fisiológica (Figura 2).

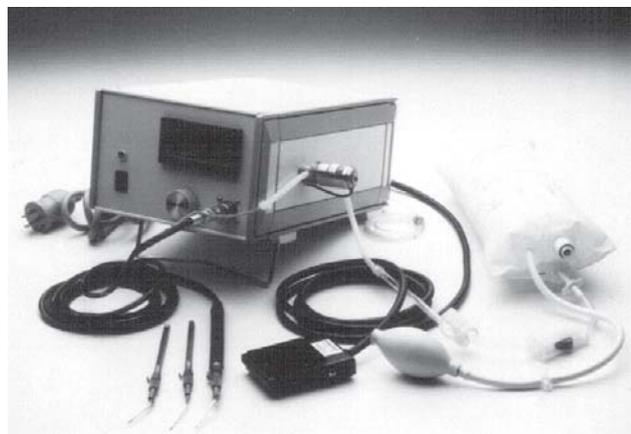


Fig. 1 - Aparelho KUE (King Ultrasonic Endarterectomy)

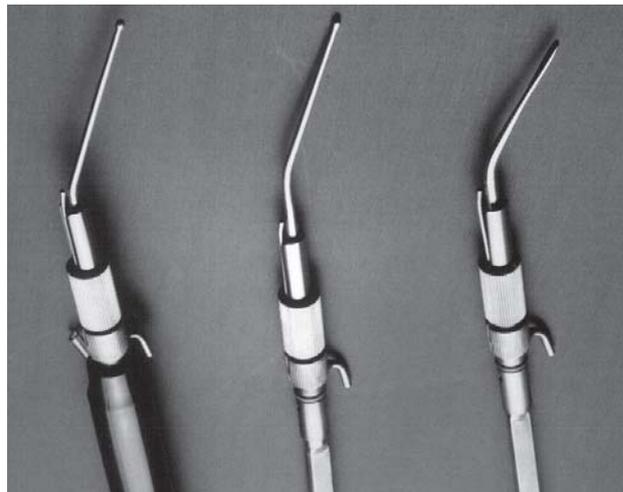


Fig. 2 - Sondas de endarterectomia do aparelho KUE (King Ultrasonic Endarterectomy)

Os experimentos foram realizados utilizando sondas com potências de saída de 0-10 W ou 25 W, o que corresponde à baixa e à alta potência do aparelho, respectivamente. A energia ultra-sônica que efetivamente foi transmitida à parede do vaso sanguíneo não foi mensurada diretamente.

Após preparação e imersão dos anéis em solução salina fisiológica (conforme descrito anteriormente), os mesmos foram expostos à energia ultra-sônica pela colocação da ponta da sonda no interior do lúmen do vaso. Todos os anéis foram tratados, um a um, do mesmo modo e, em seguida, foram suspensos nas *organ chambers*. Em um grupo foi administrada a menor potência e no outro, a maior potência do aparelho, a fim de determinar o efeito de diferentes potências de saída na ponta da sonda. A energia ultra-sônica foi transmitida durante 15 segundos. Dois pares de segmentos da artéria coronária foram utilizados em cada grupo, sendo que um dos pares foi tratado apenas com a colocação da sonda no lúmen sem a transmissão de energia ultra-sônica, servindo como controle para a influência de possíveis traumas mecânicos advindos da colocação da sonda.

Estudo de reatividade vascular nas “organ chambers”

Cada anel vascular foi suspenso entre duas alças de aço inoxidável, que foram passadas através de sua luz. Os segmentos vasculares, com e sem endotélio, foram imersos em cubas (25 ml) preenchidas com solução controle, mantidas a 37°C e aeradas com 95% O₂ e 5% CO₂ (pH = 7,4). Uma das alças foi ancorada a um suporte fixo e a outra foi conectada a um transdutor para mensuração da tensão isométrica (Statham UC 2, Gould, Cleveland, Ohio). Os anéis foram colocados no ponto ótimo de sua relação comprimento-tensão e este ponto foi determinado como sendo aquele no

qual a resposta contrátil aos íons potássio (20 mM) foi máxima [13,14]. Depois de colocados na tensão ótima, os anéis da artéria coronária permaneceram em solução controle por 30 a 45 minutos antes da administração de drogas. Em todos os experimentos, a presença ou ausência de endotélio foi confirmada avaliando a resposta do vaso, pré-contraído com íons potássio (20 mM), à acetilcolina (10^{-6} M) [6]. Em todos os experimentos, indometacina (10^{-6} M) foi adicionada às cubas 40 minutos antes da administração de drogas para prevenir a síntese de prostanóides endógenos e para atribuir os efeitos obtidos ao NO, cuja liberação não é inibida por inibidores da ciclooxygenase [6].

Drogas

As seguintes drogas foram usadas: cloreto de acetilcolina (Ach), difosfato de adenosina (ADP), indometacina, hidrocloreto de isoproterenol, fluoreto de sódio (NaF), prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) e nitroprussiato de sódio (NPS). Todas as drogas foram compradas da Sigma (Sigma Chemical Company, St. Louis, Missouri) e foram preparadas com água destilada, exceto a indometacina, a qual foi diluída em Na_2CO_3 (10^{-5} M). As concentrações estão expressas como concentração molar final nas *organ chambers*.

Análise dos dados

Os resultados estão apresentados como médias \pm erro padrão médio. Em todos os experimentos, n refere-se ao número de animais dos quais os vasos sanguíneos foram obtidos. Nos segmentos contraídos com $PGF_{2\alpha}$, as respostas de relaxamento estão expressas como porcentual de alterações nos níveis de contração. A análise estatística foi realizada usando a análise de variância (ANOVA de duplo fator) seguida pelo método de Bonferroni para comparações múltiplas. As diferenças foram consideradas estatisticamente significantes quando o valor de p foi inferior a 0,05.

RESULTADOS

Relaxamento dependente do endotélio

Difosfato de adenosina

O ADP (10^{-9} - 10^{-4} M) promoveu relaxamento dependente da concentração nos segmentos com endotélio da artéria coronária dos grupos controle e experimentais que haviam sido pré-contraídos com $PGF_{2\alpha}$. O ADP induziu uma leve redução na tensão dos segmentos sem endotélio da artéria coronária. A exposição à energia ultra-sônica de baixa intensidade (0-10 W) não alterou o efeito máximo nem a potência do ADP no relaxamento de segmentos da artéria coronária com e sem endotélio. Entretanto, a exposição à energia ultra-sônica de alta intensidade (25 W) reduziu o efeito máximo e a potência do ADP no relaxamento de segmentos da artéria coronária com endotélio (Figura 3, $p < 0,05$, $n = 6$ em cada grupo).

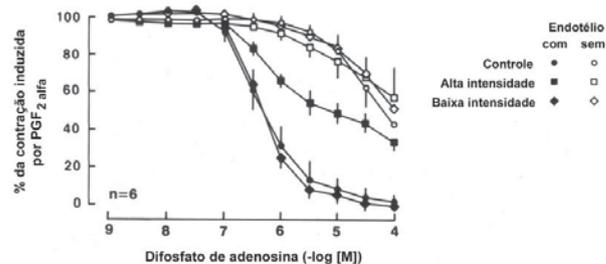


Fig. 3 - Relaxamento dependente do endotélio induzido por difosfato de adenosina (ADP) em artérias coronárias caninas. As artérias foram expostas à baixa ou alta intensidade de energia ultra-sônica e contraídas com prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$). Quando a contração induzida pela $PGF_{2\alpha}$ estabilizou, as artérias foram submetidas a concentrações crescentes de ADP. Os dados estão apresentados como médias \pm erro padrão médio e observaram-se diferenças estatisticamente significantes ($n = 6$, $p < 0,05$)

Acetilcolina

A Ach (10^{-9} - 10^{-4} M) promoveu relaxamento dependente da concentração nos segmentos com endotélio da artéria coronária dos grupos controle e experimentais que haviam sido pré-contraídos com $PGF_{2\alpha}$. A Ach não produziu alterações significativas na tensão dos segmentos sem endotélio da artéria coronária. A exposição à energia ultra-sônica de baixa intensidade (0-10 W) não alterou o efeito máximo nem a potência da Ach no relaxamento de segmentos da artéria coronária com endotélio. Entretanto, como observado para o ADP, a exposição à energia ultra-sônica de alta intensidade (25 W) reduziu o efeito máximo e a potência da Ach no relaxamento de segmentos da artéria coronária com endotélio (Figura 4, $p < 0,05$, $n = 6$ em cada grupo).

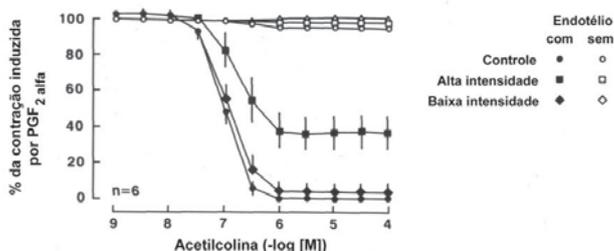


Fig. 4 - Relaxamento dependente do endotélio induzido por acetilcolina (Ach) em artérias coronárias caninas. As artérias foram expostas à baixa ou alta intensidade de energia ultra-sônica e contraídas com prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$). Quando a contração induzida pela $PGF_{2\alpha}$ estabilizou, as artérias foram submetidas a concentrações crescentes de Ach. Os dados estão apresentados como médias \pm erro padrão médio e observaram-se diferenças estatisticamente significantes ($n = 6$, $p < 0,05$)

Fluoreto de sódio

O NaF (0,5 - 9,5 mM) induziu relaxamento dependente da concentração nos segmentos com endotélio da artéria coronária dos grupos controle e experimentais que haviam sido pré-contraídos com $PGF_{2\alpha}$. Contudo, a exposição ao NaF aumentou a tensão nas artérias coronárias caninas sem endotélio. Nos segmentos arteriais com endotélio expostos à energia ultra-sônica de baixa intensidade (0-10 W), o NaF promoveu relaxamento dependente da concentração comparável ao obtido das artérias controle (tratadas apenas mecanicamente). Em contrapartida, nos segmentos arteriais com endotélio expostos à energia ultra-sônica de alta intensidade (25 W), o NaF promoveu relaxamento dependente da concentração significativamente menor que o relaxamento obtido das artérias controles e expostas à energia ultra-sônica de baixa intensidade (Figura 5, $p < 0,05$, $n = 6$ em cada grupo).

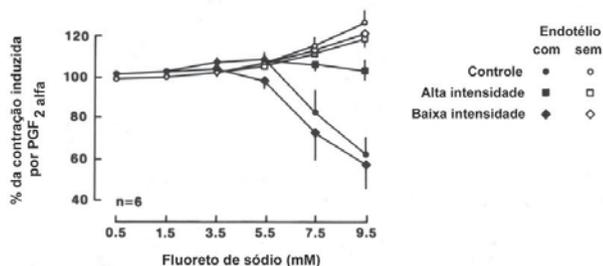


Fig. 5 - Relaxamento dependente do endotélio induzido por fluoreto de sódio (NaF) em artérias coronárias caninas. As artérias foram expostas à baixa ou alta intensidade de energia ultra-sônica e contraídas com prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$). Quando a contração induzida pela $PGF_{2\alpha}$ estabilizou, as artérias foram submetidas a concentrações crescentes de NaF. Os dados estão apresentados como médias \pm erro padrão médio e observaram-se diferenças estatisticamente significantes ($n = 6$, $p < 0,05$)

Relaxamento independente do endotélio

Mediado pelo GMP cíclico

O NPS (10^{-9} - 10^{-6} M) promoveu relaxamento dependente da concentração nos segmentos da artéria coronária sem endotélio, e este relaxamento foi semelhante nas artérias controles e experimentais. A exposição à energia ultra-sônica, tanto de baixa (0-10 W) quanto de alta (25 W) intensidade, não alterou o efeito máximo nem a potência do NPS no relaxamento da musculatura lisa vascular (Figura 6, $p > 0,05$, $n = 6$ em cada grupo).

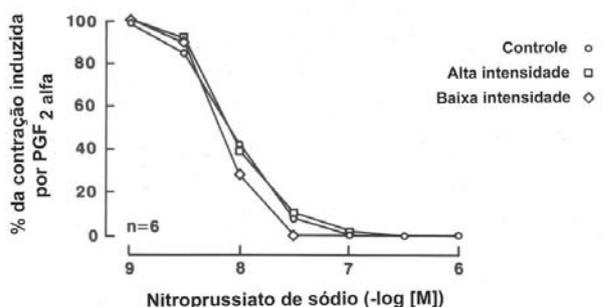


Fig. 6 - Relaxamento independente do endotélio induzido por nitroprussiato de sódio (NPS) em artérias coronárias caninas. As artérias foram expostas à baixa ou alta intensidade de energia ultra-sônica e contraídas com prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$). Quando a contração induzida pela $PGF_{2\alpha}$ estabilizou, as artérias foram submetidas a concentrações crescentes de NPS. Os dados estão apresentados como médias \pm erro padrão médio e não se observaram diferenças estatisticamente significantes ($n = 6$, $p > 0,05$)

Mediado pelo AMP cíclico

O isoproterenol (10^{-9} - 10^{-5} M) promoveu relaxamento dependente da concentração nos segmentos da artéria coronária sem endotélio, e este relaxamento foi semelhante nas artérias controles e experimentais. A exposição à energia ultra-sônica, tanto de baixa (0-10 W) quanto de alta (25 W) intensidade, não alterou o efeito máximo nem a potência do isoproterenol no relaxamento da musculatura lisa vascular (Figura 7, $p > 0,05$, $n = 6$ em cada grupo), tal qual para o NPS.

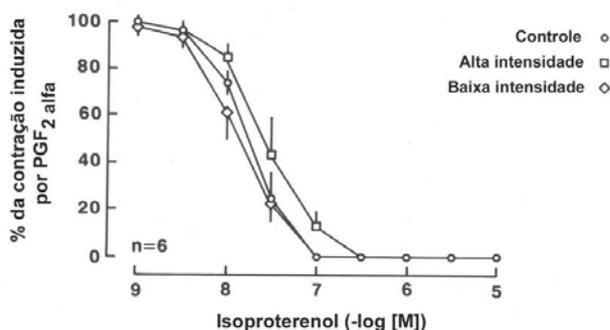


Fig. 7 - Relaxamento independente do endotélio induzido por isoproterenol em artérias coronárias caninas. As artérias foram expostas à baixa ou alta intensidade de energia ultra-sônica e contraídas com prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$). Quando a contração induzida pela $PGF_{2\alpha}$ estabilizou, as artérias foram submetidas a concentrações crescentes de isoproterenol. Os dados estão apresentados como médias \pm erro padrão médio e não se observaram diferenças estatisticamente significantes ($n = 6$, $p > 0,05$)

DISCUSSÃO

Em pacientes com doença arterial coronariana difusa, uma revascularização efetiva é impossível sem antes melhorar o fluxo arterial. A endarterectomia coronariana tem sido utilizada para remover a placa obstrutiva nestes vasos com aterosclerose difusa, possibilitando aos mesmos o recebimento de um enxerto [1,2,16]. Entretanto, a endarterectomia é um procedimento tecnicamente desafiador que aumenta os riscos de morbidade e mortalidade [1,3,16].

Durante o procedimento de endarterectomia, o cirurgião eleva, diseca e remove o núcleo da placa, restabelecendo um lúmen normal. Técnicas de endarterectomia coronariana distal incluem métodos mecânicos e manuais, assim como a utilização de dióxido de carbono gasoso e laser para dissecar a placa [1,16,17]. Recentemente, a aplicação de ultra-som intra-arterial tem se mostrado útil na recanalização de oclusões ateroscleróticas calcificadas *in vitro*, em animais e em humanos [4,18]. Um dos aspectos importantes na aplicação de qualquer instrumento ou técnica para tratar a doença arterial obstrutiva é o seu efeito no comportamento vasomotor arterial [18]. O uso de ondas ultra-sônicas como adjuvante à endarterectomia cirúrgica pode melhorar a efetividade do procedimento na medida em que facilita a remoção da placa ateromatosa da parede vascular. Neste experimento, a sonda foi introduzida no lúmen do vaso. Entretanto, clinicamente, a ponta da sonda poderia ser inserida entre as camadas média e íntima da artéria, permitindo que as oscilações ultra-sônicas facilitassem a endarterectomia. As oscilações ultra-sônicas poderiam permitir ao cirurgião realizar a endarterectomia com menos lesão à parede arterial em comparação aos métodos atuais, facilitando a endarterectomia e reduzindo o risco de perfuração arterial, especialmente na presença de acentuada calcificação.

Sabe-se que na avaliação da ação de um determinado componente físico sobre um determinado material deve-se avaliar seu modo, magnitude e intensidade. Assim, poderia ser constituído um terceiro grupo experimental com aplicação da energia ultra-sônica de baixa intensidade por um tempo mais prolongado. Esse detalhe foi considerado no desenho do experimento, optando-se pelo modelo apresentado pelo fato de a aplicação de energias em tecidos por tempo prolongado não ser uma prática usual na realização de cirurgias cardíacas, sendo mais sensato que se aplique energia elétrica de baixa intensidade e duração curta.

Demonstrou-se que a energia ultra-sônica é capaz de causar relaxamento arterial e que este relaxamento é dependente do endotélio e mediado pelo NO [19]. Outro estudo, inversamente, mostrou que o relaxamento produzido por ondas ultra-sônicas é independente do endotélio, do NO ou de outras substâncias derivadas do endotélio, como por exemplo, a prostaciclina [18]. Esses estudos mostraram

os efeitos diretos do ultra-som na parede vascular. Nos presentes experimentos, estudou-se o efeito das ondas ultra-sônicas na capacidade de relaxamento do vaso e mostramos que 25 W de energia ultra-sônica prejudica a função do endotélio, mas não do músculo liso em artérias coronárias epicárdicas caninas expostas às ondas de ultra-som durante 15 segundos.

Atualmente, encontram-se disponíveis comercialmente bisturis ultra-sônicos que apresentam vantagens já descritas. O bisturi ultra-sônico facilita a dissecação toracoscópica da artéria mamária interna e espera-se que minimize as lesões desta artéria por hipertermia [20,21].

Recentemente, alguns pesquisadores demonstraram aumento no fluxo sanguíneo de enxertos de artéria radial colhidos utilizando tecnologia ultra-sônica. Também foi demonstrado que a sonicação da artéria mamária interna induziu relaxamento quase completo e que este relaxamento foi mediado pela liberação-tempo-dependente de NO e prostaciclina endoteliais, sendo que esta liberação parece não estar relacionada com aquecimento tecidual ou com ruptura da arquitetura endotelial [22].

A dissecação da artéria mamária interna esquerda de maneira eskeletonizada com um bisturi ultra-sônico não produz dano estrutural ao endotélio como o provocado quando a dissecação é feita pelos métodos convencionais. Isso garante a sua utilização segura, permitindo-nos usufruir das inúmeras vantagens do uso de enxertos arteriais na era moderna da cirurgia coronariana [23].

A perfusão do esterno aumenta logo após a cirurgia de revascularização, provavelmente em consequência de um processo de cura, mas a fonte da perfusão do lado de onde foi retirada a artéria permanece desconhecida. A remoção da artéria torácica interna com bisturi ultra-sônico não apresenta efeitos vantajosos na perfusão do esterno no pós-operatório [24].

CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo demonstram que a energia ultra-sônica transmitida por uma sonda especial de endarterectomia causa prejuízo, dependente da potência emitida, na liberação de NO por artérias coronarianas epicárdicas caninas. Entretanto, a energia ultra-sônica, seja de baixa ou alta potência, não altera o relaxamento independente do endotélio em artérias coronárias caninas.

REFERÊNCIAS

1. Loop FD. Resurgence of coronary artery endarterectomy. J Am Coll Cardiol. 1988;11(4):712-3.

2. Walley VM, Byard RW, Keon WJ. A study of the sequential morphologic changes after manual coronary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;102(6):890-4.
3. Keon WJ, Masters RG, Koshal A, Hendry P, Farrell EM. Coronary endarterectomy. An adjunct to coronary artery bypass grafting. *Surg Clin North Am.* 1988;68(3):669-78.
4. Demer LL, Ariani M, Siegel RJ. High intensity ultrasound increases distensibility of calcific atherosclerotic arteries. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18(5):1259-62.
5. Siegel RJ, Fishbein MC, Forrester J, Moore K, DeCastro E, Daykhovsky L, et al. Ultrasonic plaque ablation. A new method for recanalization of partially or totally occluded arteries. *Circulation.* 1988;78(6):1443-8.
6. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980;288(5789):373-6.
7. Ignarro LJ. Endothelium-derived nitric oxide: actions and properties. *FASEB J.* 1989;3(1):31-6.
8. Bassenge E, Busse R. Endothelial modulation of coronary tone. *Prog Cardiovasc Dis.* 1988;30(5):349-80.
9. Vanhoutte PM, Shimokawa H. Endothelium-derived relaxing factor and coronary vasospasm. *Circulation.* 1989;80(1):1-9.
10. Sneddon JM, Vane JR. Endothelium-derived relaxing factor reduces platelet adhesion to bovine endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988;85(8):2800-4.
11. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet.* 1987;2(8567):1057-8.
12. Azuma H, Ishikawa M, Sekizaki S. Endothelium-dependent inhibition of platelet aggregation. *Br J Pharmacol.* 1986;88(2):411-5.
13. Furlong B, Henderson AH, Lewis MJ, Smith JA. Endothelium-derived relaxing factor inhibits in vitro platelet aggregation. *Br J Pharmacol.* 1987;90(4):687-92.
14. 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(2):385-93.
15. Pearson PJ, Schaff HV, Vanhoutte PM. Long-term impairment of endothelium-dependent relaxations to aggregating platelets after reperfusion injury in canine coronary arteries. *Circulation.* 1990;81(6):1921-7.
16. Livesay JJ, Cooley DA, Hallman GL, Reul GJ, Ott DA, Duncan JM, et al. Early and late results of coronary endarterectomy. Analysis of 3,369 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;92(4):649-60.
17. Livesay JJ. Laser technique for coronary endarterectomy. *Adv Cardiol.* 1988;36:54-61.
18. Fischell TA, Abbas MA, Grant GW, Siegel RJ. Ultrasonic energy. Effects on vascular function and integrity. *Circulation.* 1991;84(4):1783-95.
19. Chokshi SK, Rongione AJ, Freeman I, Gal D, Grunwald AM, Alliger H. Ultrasonic energy produces endothelium-dependent vasomotor relaxation in vitro. *Circulation.* 1989;80(suppl II):II-565.
20. Ohtsuka T, Wolf RK, Hiratzka LF, Wurnig P, Flege JB Jr. Thoracoscopic internal mammary artery harvest for MICABG using the Harmonic Scalpel. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(6 Suppl):S107-9.
21. Chen Y, Luo X, Shi W, Zhou Z. The application and development of ultrasonic scalpel. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.* 2005;22(2):377-80.
22. Maruo A, Hamner CE, Rodrigues AJ, Higami T, Greenleaf JF, Schaff HV. Nitric oxide and prostacyclin in ultrasonic vasodilatation of the canine internal mammary artery. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(1):126-32.
23. Lima Cañadas PP, Cañas AC, Orradre Romeo JL, Rubio Martínez CI, López Almodóvar LF, Calleja Hernández M. Endothelium histological integrity after skeletonized dissection of the left internal mammary artery with ultrasonic scalpel. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2005;4(3):160-2.
24. Pektok E, Cikirikcioglu M, Engin C, Daglloz G, Ozcan Z, Posacioglu H. Does harvesting of an internal thoracic artery with an ultrasonic scalpel have an effect on sternal perfusion? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134(2):442-7.