

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIRURGIA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO – CIRURGIA CARDIOVASCULAR
MESTRADO

ESTUDO MORFOMÉTRICO DO ESPESSAMENTO INTIMAL
SECUNDÁRIO AO IMPLANTE DE *STENT* EM
ARTÉRIAS CARÓTIDAS DE SUÍNOS

MÁRCIO BASTIANI PASA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA AO CURSO
DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIRURGIA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL.
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO – CIRURGIA CARDIOVASCULAR.
ORIENTADOR: Prof. Dr. Adamastor Humberto Pereira
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Antônio de Pádua F. da Silva Filho

Porto Alegre, Fevereiro de 2001

P277e Pasa, Márcio Bastiani

Estudo morfométrico do espessamento intimal secundário ao implante de *stent* em artérias carótidas de suínos / Márcio Bastiani Pasa ; orient. Adamastor Humberto Pereira ; co-orient. Antônio de Pádua F. da Silva Filho. – Porto Alegre, 2001.

113 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-graduação em Medicina: Cirurgia.

1. Hiperplasia intimal. 2. Reestenose. 3. Morfometria. 4. Stent. I. Pereira, Adamastor Humberto. II. Silva Filho, Antônio de Pádua F. da. III. Título.

NLM: QZ 190

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

Ao meu pai, Jaime, que me ensinou a
sonhar.

À minha mãe, Marisa, que me ensinou
que os sonhos são realizáveis.

À minha noiva Mônica, sonho
concretizado e motivadora de novos
sonhos.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Prof. Dr. Adamastor Humberto Pereira, pelo estímulo inicial na carreira científica, pela orientação, confiança, segurança e exemplo profissional dispensados na realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Antônio de Pádua F. da Silva Filho, co-orientador desta tese e Diretor da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pela amizade, dedicação e importante complementação científica no campo veterinário, sem a qual este trabalho seria impossível.

Ao Prof. Dr. Eduardo Estevão Eggers, verdadeiro desbravador neste campo, por disponibilizar-me incansavelmente sua experiência, viabilizando este estudo, e pelo estímulo constante, que me fez crer que era possível vencer as inúmeras dificuldades.

À Prof^a. Dr^a. Maria Isabel Edelweiss, pelo acolhimento inesperado, pelo estímulo e soluções na área da patologia, pela avaliação crítica a este trabalho e pelo exemplo de humanidade abnegada que será inesquecível.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Luiz Francisco Costa, mestre e amigo, pelo ensino na formação cirúrgica vascular e pela experiência em atividades científicas.

Aos Prof. Drs. Orlando Wender e Jair Saadi, pela formação profissional.

Aos Drs. Gilberto Gonçalves de Souza e Júlio Nectoux Filho, pelo exemplo profissional e estímulo científico, bem como pela amizade e orientação no campo pessoal.

Ao Eng. Sr. Luciano da Silva Duarte, pela confecção dos *stents*, e ao Eng. Sr. Paulo Sanches, pela esterilização e embalagem dos *stents*, aliando competência, solidariedade e presteza sempre que solicitados.

Ao Dr. Luiz Guilherme N. Torres Júnior, amigo ímpar, pelo apoio em atividades profissionais, o que me disponibilizou mais tempo para dedicação a este estudo.

Aos meus irmãos Dr. Marcos Bastiani Pasa e Maurício Bastiani Pasa, incansáveis no auxílio à informática a qualquer hora.

Ao Prof. Dr. Vinícius Duval da Silva, pelo auxílio oferecido na realização da análise morfométrica.

À Direção do Hospital de Clínicas Veterinárias, na pessoa do Dr. Osmar Baldi, pela receptividade e pela liberdade recebida para a utilização de materiais e área física daquele hospital.

Aos médicos veterinários Drs. Jarbas Castro Júnior e Renato Silvano Pulz, pelo auxílio na realização das arteriografias e anestesia dos animais, respectivamente.

À Dr^a. Mônica Zuchetto, ao Dr. Marco Aurélio Grüdtner e à acadêmica de Medicina Daniela Manganelli, pelo auxílio cirúrgico durante os procedimentos.

Ao Dr. Arno Erwin Neuhof e seus funcionários, pelo auxílio laboratorial nas dosagens hematimétricas e do perfil lipídico.

Ao Sr. Jorge Alberto Lopes, técnico em patologia, cuja excelência na preparação dos cortes histológicos foi de grande valia.

Aos Srs. Joel Motta, Amarildo Alencastro, Luiz Djalma Narciso Rodrigues, pelo transporte e cuidado de manutenção dos suínos, e à Sra. Alice Pinheiro da Cruz, pelo auxílio durante os procedimentos e dedicação na preparação do material cirúrgico.

Ao Grupo de Pós-Graduação e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, na pessoa da estatística Srta. Vânia Naomi Hirakata, pela assessoria na análise dos dados.

À Prof^a. Marina Klieine, pelo auxílio na revisão ortográfica desta dissertação.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	6
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	7
3.1. Terapêutica endovascular: princípios gerais e histórico.....	7
3.2. Estrutura da parede do vaso arterial.....	9
3.3. Papel do endotélio na proteção da parede vascular.....	10
3.4. Fisiopatogenia da reestenose.....	11
3.4.1. Remodelamento geométrico.....	12
3.4.2. Hiperplasia intimal.....	15
3.4.2.1. Modelos de lesão arterial.....	16
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	24

4.1. Critérios de exclusão.....	25
4.2. Desenvolvimento da técnica e adaptação do modelo experimental ..	26
4.3. Métodos.....	27
4.4. Técnica anestésica.....	27
4.5. Técnica cirúrgica	28
4.6. Preparo do tecido para análise histológica.....	30
4.7. Análise morfométrica.....	31
4.8. Análise hematimétrica e sorológica	33
4.9. Análise estatística	33
5. RESULTADOS.....	35
5.1. Perfil lipídico	36
5.2. Elementos figurados do sangue	38
5.3. Análise Morfométrica da parede arterial.....	41
5.3.1 Comparação entre os Grupos <i>STENT</i> ¹ e <i>NÃO STENT</i>	41
5.3.2 Grupo <i>STENT</i> : ACCD ² e ACCE ³	42
5.3.3 Grupo <i>NÃO STENT</i> : ACCD e ACCE	44
6. DISCUSSÃO.....	54
7. CONCLUSÕES.....	76
8. ANEXO	77
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	83
9.1. Fontes consultadas	97

¹ *STENT*: dispositivo endoluminal para fixação de defeitos da parede arterial ou interposição para correção de aneurismas ou fístulas artério-venosas.

² ACCD: artéria carótida comum direita.

³ ACCE: artéria carótida comum esquerda.

LISTA DE ABREVIATURAS

µm	micrômetros
mm	milímetros
cm	centímetros
mg	miligramas
g	gramas
kg	quilogramas
ml	mililitros
dl	decilitros
u.i.	unidades internacionais
mmHg	milímetros de mercúrio
h	hora
n	número
LDL	lipoproteína de baixa densidade
HDL	lipoproteína de alta densidade
ACCD	artéria carótida comum direita
ACCE	artéria carótida comum esquerda

EDTA	ácido etilenodiaminotetracético
PTFE	politetrafluoretileno
<i>et</i>	e
<i>et al.</i>	e outros
v.	volume
p.	página
I	íntima
s	<i>stent</i>
M	camada média
L	luz do vaso
MI	membrana elástica interna

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1: Fotomicrografia da artéria carótida comum esquerda normal de suíno, não lesada. Coloração: hematoxilina e eosina. Magnificação original 12,5x 47
- FIGURA 2: Fotomicrografia da artéria carótida comum esquerda normal de suíno, não lesada. Coloração: hematoxilina e eosina. Magnificação original 100x 47
- FIGURA 3: Fotomicrografia da artéria carótida comum esquerda normal de suíno, não lesada. Coloração: Verhoeff. Magnificação original 12,5x..... 48
- FIGURA 4: Fotomicrografia da artéria carótida comum direita de suíno, do grupo NÃO *STENT*, após 4 semanas da lesão. Coloração: Verhoeff. Magnificação original 12,5x..... 48
- FIGURA 5: Fotomicrografia da artéria carótida comum direita de suíno, do grupo NÃO *STENT*, após 4 semanas da lesão. Coloração: hematoxilina e eosina. Magnificação original 12,5x 49

FIGURA 6: Fotomicrografia da artéria carótida comum direita de suíno, do grupo NÃO <i>STENT</i> , após 4 semanas da lesão. Coloração: hematoxilina e eosina. Magnificação original 100x	49
FIGURA 7: Fotomicrografia da artéria carótida comum direita de suíno, do grupo NÃO <i>STENT</i> , após 4 semanas da lesão. Coloração: hematoxilina e eosina. Magnificação original 100x	50
FIGURA 8: Fotomicrografia da artéria carótida comum direita de suíno, do grupo NÃO <i>STENT</i> , após 4 semanas da lesão. Coloração: hematoxilina e eosina. Magnificação original 100x	50
FIGURA 9: Fotomicrografia da artéria carótida comum direita de suíno, do grupo <i>STENT</i> , após 4 semanas do implante. Coloração: hematoxilina e eosina. Magnificação original 12,5x	51
FIGURA 10: Fotomicrografia da artéria carótida comum direita de suíno, do grupo <i>STENT</i> , após 4 semanas do implante. Coloração: hematoxilina e eosina. Magnificação original 40x	51
FIGURA 11: Fotomicrografia da artéria carótida comum direita de suíno, do grupo <i>STENT</i> , após 4 semanas do implante. Coloração: hematoxilina e eosina. Magnificação original 12,5x	52
FIGURA 12: Fotomicrografia da artéria carótida comum direita de suíno, do grupo <i>STENT</i> , após 4 semanas do implante.	

Coloração: hematoxilina e eosina. Magnificação original
40x 52

FIGURA 13: Fotomicrografia da artéria carótida comum direita de
suíno, do grupo *STENT*, após 4 semanas do implante.

Coloração: Verhoeff. Magnificação original 40x 53

FIGURA 14: Fotomicrografia da artéria carótida comum direita de
suíno, do grupo *STENT*, após 4 semanas do implante.

Coloração: Verhoeff. Magnificação original 40x 53

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Distribuição da alocação dos suínos quanto à implantação de <i>stent</i> , ao sexo e ao peso nas duas fases do experimento....	37
TABELA 2: Análise dos dados do perfil lipídico	38
TABELA 3: Análise da leucometria	39
TABELA 4: Análise do eritrograma e contagem plaquetária	40
TABELA 5: Análise morfométrica das áreas e de suas relações nos grupos <i>STENT</i> e <i>NÃO STENT</i>	42
TABELA 6: Análise morfométrica das áreas e de suas relações no grupo <i>STENT</i>	44
TABELA 7: Análise morfométrica das áreas e de suas relações no grupo <i>NÃO STENT</i>	46
ANEXO, TABELA 1: Valores do perfil lipídico obtidos nas duas fases do experimento.....	78
ANEXO, TABELA 2: Valores da leucometria obtidos nas fases inicial e final do experimento	79

ANEXO, TABELA 3: Valores do eritrograma e contagem plaquetária obtidos nas duas fases do experimento	80
ANEXO, TABELA 4: Descrição dos resultados da morfometria.....	81
ANEXO, TABELA 5: Distribuição dos resultados do índice intima e dos índices relativos ao peso, calculados a partir da morfometria, para as diferentes camadas arteriais	82

RESUMO

PASA, M. B. **Estudo morfométrico do espessamento intimal secundário ao implante de *stent* em artérias carótidas de suínos.** Porto Alegre, 2001, 113 p. Dissertação (Mestrado), Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Estudos morfométricos têm demonstrado uma reação crônica na parede arterial, caracterizada pela hiperplasia intimal secundária à migração e proliferação de células musculares lisas e pela deposição de matriz extracelular após o implante de próteses endoluminais tipo *stent*. O objetivo deste estudo é analisar o espessamento intimal adjacente ao implante de um *stent*. Foram estudados 14 suínos de raça mista, com peso inicial de 28 a 33 kg. Sete animais receberam o implante de um *stent* auto-expansível tipo “Z”, com 3,8 mm de diâmetro, confeccionado em aço inoxidável, na artéria carótida comum direita, sob dissecação direta do vaso. O grupo controle consistiu de outros sete animais que sofreram manipulação arterial, com o sistema introdutor, sem o implante do *stent*. As artérias carótidas comuns contralaterais não lesadas, dos dois grupos, foram utilizadas como controle. A metodologia do estudo consistiu da análise morfométrica de amostras de tecido arterial, obtidas de um segmento medindo 0,3 cm junto ao segmento distal do *stent*, quatro semanas após o implante. Os achados morfométricos foram comparados com amostras arteriais oriundas das carótidas lesadas, no grupo controle, e das carótidas contralaterais não lesadas, dos dois grupos. Foi realizado o monitoramento hematimétrico e do perfil lipídico para controle da viscosidade sanguínea e da hipercolesterolemia. A análise estatística foi realizada através do teste de Mann-Whitney e do teste T de Wilcoxon, para amostras não-paramétricas. Os dados foram apresentados como mediana e intervalos entre quartis (percentis 25 e 75). O valor de significância considerado foi de $p < 0,05$. Os resultados demonstraram um maior espessamento intimal no grupo submetido ao implante de *stent*: a área intimal foi $0,1689 \text{ mm}^2$ (0,1224-0,3979), no grupo *stent*, e, $0,0021$ (0,0014-0,0038), no grupo não *stent* ($p=0,008$). As áreas lúminais e da camada média não apresentaram alterações significativas, entre os dois grupos. Quando os dois grupos foram comparados às suas respectivas artérias carótidas contralaterais, foram encontradas alterações significativas nas mensurações da área intimal e do lúmen arterial. Não houve alterações estatisticamente significativas na área da camada média. Conclui-se que todas as artérias submetidas ao implante do *stent* apresentaram espessamento intimal, sem alterações na camada média, quatro semanas após o implante de um *stent*.

ABSTRACT

PASA, M. B. **Morphometric study of the intimal thickening secondary to stent implantation in the pig carotid artery.** Porto Alegre, 2001, 113 p. Dissertação (Mestrado), Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Morphometric studies have evidenced a chronic reaction on the arterial wall characterized by intimal hyperplasia secondary to migration and proliferation of smooth muscle cells and by extracellular matrix deposal after stenting. The purpose of this study is to analyze the intimal thickening adjacent to a stent implantation. Fourteen crossbred pigs initially weighing 28 to 33 kg were studied. Seven animals received a stainless steel, autoexpansive "Z" stent-type implantation (diameter = 3.8-mm) on the right common carotid artery under direct vessel dissection. The control group consisted of other seven animals that underwent arterial manipulation by the delivery system without a stent implantation. Uninjured contralateral common carotid arteries of both groups were used as controls. Study methodology included morphometric analysis of arterial tissue samples taken from a 0.3-cm segment along the stent distal segment four weeks after stent placement. Morphometric findings were compared to arterial samples resulting from injured carotids in the control group, and from uninjured contralateral carotids of both groups. Hematimetric and lipid profile monitoring was ordered to evaluate blood viscosity and hypercholesterolemia. Statistical analysis of the morphometric data consisted of unpaired Mann-Whitney's U test and Wilcoxon's T test for non-parametric data. All data are presented as median and interquartiles range (25 - 75 percentiles). A value of $p < .05$ was considered significant. The results of this study showed a greater intimal thickening in the group that underwent a stent implantation: intimal area was $0,1689 \text{ mm}^2$ ($0,1224-0,3979$) in the stent group and $0,0021 \text{ mm}^2$ ($0,0014-0,0038$) in the non stent group ($p=.008$). No significant changes in luminal area and media layer were identified when both group were compared. When both group were analysed against their respective uninjured normal contralateral carotid arteries significant alterations on intimal and luminal areas were detected. No significant changes in the medial area were detected in either group. In conclusion, a considerable intimal thickening was observed in all carotids submitted to stent implantation and there was no morphometric alterations in the media tunica, four weeks after stent placement.

1. INTRODUÇÃO

A aterosclerose constitui a principal causa de morte em países desenvolvidos e é a grande responsável pela patogênese dos infartos cerebral e miocárdico, das gangrenas e perdas de função de membros (ROSS, 1993a; ROSS, 1993b). A lesão aterosclerótica representa o resultado de um processo silencioso e prolongado que ocorre na parede do vaso depois que o endotélio é lesado (KATZEN *et* BECKER, 1992; ROSS, 1993b), culminando na estenose ou oclusão do vaso e na conseqüente isquemia do território irrigado. As lesões ateroscleróticas tendem a ser segmentares e bem localizadas, com leitos proximais e distais relativamente normais (DEBAKEY *et al.*, 1985), o que possibilita o tratamento da patologia.

A terapêutica cirúrgica da doença aterosclerótica visa o restabelecimento do fluxo sangüíneo aos tecidos. As tromboendarterectomias, as derivações arteriais e a terapia farmacológica fibrinolítica são, tradicionalmente, as modalidades de tratamento disponíveis. A cirurgia vascular está evoluindo de forma acelerada, e esta transformação está relacionada, cada vez mais, com a busca de métodos menos invasivos.

Uma drástica revolução na terapêutica da doença aterosclerótica vem ocorrendo (CRIADO, 1995): inicialmente, com a dilatação transluminal por cateteres descrita por DOTTER *et* JUDKINS (1964); em seguida, com a dilatação por balões de angioplastia apresentada por GRÜNTZIG (1979), e, mais recentemente, com o advento dos fixadores intraluminares, ou *stents*, e das próteses endovasculares.

Os procedimentos terapêuticos utilizados para tratar as lesões ateroscleróticas produzem sempre um certo grau de lesão adicional ao endotélio e às camadas mais profundas da parede vascular (KATZEN *et* BECKER, 1992). A agressão ao vaso determina uma resposta na parede arterial caracterizada por migração, proliferação celular e deposição de matriz extracelular, semelhante à placa aterosclerótica (TENNANT *et al.*, 1990; TENNANT *et* MCGEACHIE, 1990; ROSS, 1993a; ROSS, 1993b). A esta reação é conferido o nome de hiperplasia intimal, também chamada por alguns autores de “hiperplasia mio-intimal” (CHERVU *et* MOORE, 1990; PAINTER *et al.*, 1991; ROSS, 1993a). A expressão “neoíntima” significa a existência de uma cobertura endotelial completa (SCHWARTZ, S.M. *et al.*, 1995; EGGERS, 1998) enquanto que “pseudo-íntima” indica o revestimento de material protéico e fibroblastos, isento de células endoteliais. A presença de hiperplasia intimal foi descrita em veias implantadas em derivações infra-inguinais (IMPARATO *et al.*, 1972), em derivações venosas aorto-coronarianas (MOTWANI *et* TOPOL, 1998) e, em artérias submetidas à angioplastia (MORE *et al.*, 1994) ou implante de *stents* (SHARMA *et al.*, 1983) e endopróteses (MARIN *et al.*, 1995).

Tanto em animais de experimentação, quanto em humanos, demonstrou-se que a parede arterial é capaz de reagir à agressão sofrida com uma resposta que modifica a área luminal através do aumento ou diminuição da área total do vaso. Essa resposta compensadora é chamada de remodelamento geométrico negativo do vaso e parece ser, juntamente com a hiperplasia intimal, um dos principais mecanismos patogênicos da recorrência da lesão estenótica após a angioplastia (CLOWES *et al.*, 1983; FAXON, 1993; STRAUSS *et al.*, 1994; CARAMORI, 1995; CARAMORI *et al.*, 1997a; ASAKURA *et al.*, 1998; SCHWARTZ, R.S., 1998).

Tem-se demonstrado que a constricção arterial - ou remodelamento geométrico negativo (CARAMORI *et al.*, 1997a), ou ainda remodelamento desfavorável (SCHWARTZ, R.S., 1998; SCHWARTZ, R.S. *et al.*, 1998) - é importante determinante da diminuição do lúmen do vaso submetido à angioplastia. Fisiologicamente, as variações no fluxo sanguíneo e na pressão arterial parecem ser os principais determinantes para o remodelamento. Estudos farmacológicos experimentais têm conseguido limitar o remodelamento geométrico vascular através da utilização de agentes antioxidantes. O remodelamento também está associado a modificações estruturais da parede vascular (CARAMORI *et al.*, 1997a) e da placa aterosclerótica dilatada (SMET *et al.*, 1997).

Todos os procedimentos intervencionistas utilizados atualmente no tratamento das lesões ateroscleróticas, como a angioplastia por balão, laser, aterectomia, endoprótese e anastomoses de derivações, têm sua perviedade prejudicada, a médio e longo prazo, pela recorrência da lesão. Tal fenômeno é denominado de reestenose.

A reestenose é uma resposta reparadora à injúria arterial ocorrida; entretanto, os mecanismos etiológicos e a relação entre a injúria do vaso e a magnitude da reestenose permanecem pouco esclarecidos (SCHWARTZ, R.S. *et al.*, 1992). Este fenômeno ocorre em cerca de 50% das aterectomias, em 30 a 50% das angioplastias coronarianas (MORE *et al.*, 1994; CARAMORI, 1995; ANDERSEN *et al.*, 1996) e é responsável por estenoses precoces em 30% das derivações arteriais com veia no primeiro ano e em 20 a 40% das falências de enxertos nos 5 primeiros anos (DAVIES *et al.*, 1994).

O resultado inicial da angioplastia também está relacionado com o grau de reestenose. Quanto maior o diâmetro luminal obtido, maior a capacidade do vaso de suportar reduções do lúmen impostas pela reação vascular à injúria. O implante de *stents* representa um avanço em relação aos demais métodos de angioplastia, por permitir que se obtenha um melhor resultado imediato e por prevenir o remodelamento geométrico negativo, o que determina maior tolerância à hiperplasia intimal, restringe a possibilidade de que ocorrer uma redução significativa do lúmen (CARAMORI *et al.*, 1997a).

O implante de *stents* é a única intervenção que determina uma redução clinicamente significativa da reestenose. Porém, seu uso implica em altos custos, e os efeitos a longo prazo de um corpo estranho na parede vascular ainda não foram totalmente definidos.

Muito embora os *stents* tenham acrescido benefícios à angioplastia, as reestenoses são também descritas após a colocação destes dispositivos. Os mecanismos que levam a um maior espessamento da íntima com o uso de *stents* não foram bem determinados, mas infere-se que a injúria causada

pelo implante de um *stent* endovascular difere daquela secundária à simples angioplastia com balão (EDELMAN *et* ROGERS, 1996; CARAMORI *et al.*, 1997a). Há a formação de um espesso trombo mural rico em plaquetas, que, subsequentemente, é infiltrado por células inflamatórias e musculares lisas. A trombose mural, particularmente após *stents*, parece servir de nicho para a hiperplasia da íntima (CARAMORI *et al.*, 1997a).

2. OBJETIVOS

Foi formulada a hipótese de que o implante de uma prótese endoluminal, ou *stent*, produz uma reação na parede arterial adjacente à sua implantação, caracterizada por um espessamento intimal maior do que aquele imposto pela injúria do vaso isoladamente.

O objetivo deste trabalho é analisar, através de morfometria, o espessamento intimal presente na parede arterial adjacente ao implante de uma prótese endoluminal tipo *stent*.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Terapêutica endovascular: princípios gerais e histórico

A cirurgia vascular tem evoluído de forma acelerada. O princípio básico atual é a busca progressiva por métodos cada vez menos invasivos. Com o advento do cateterismo arterial percutâneo, inicialmente diagnóstico e posteriormente terapêutico, tem-se evoluído rapidamente no tratamento menos invasivo das patologias vasculares.

Em 1964, DOTTER *et* JUDKINS investigaram, pela primeira vez, a introdução coaxial de cateteres dentro da luz arterial, sob orientação fluoroscópica, com a finalidade de dilatar lesões estenosantes e oclusivas em 11 membros inferiores de 9 pacientes com doença aterosclerótica. Em 1979, com GRÜNTZIG, a terapêutica endovascular foi novamente impulsionada, com a revolucionária descrição da angioplastia por balão. O desenvolvimento tecnológico, com o aprimoramento continuado dos cateteres utilizados, associado ao aumento da experiência dos profissionais, tem garantido uma alta taxa de sucesso primário e uma baixa incidência de

complicações. Porém, apesar desta melhora progressiva dos resultados imediatos, a eficácia do procedimento, a médio e longo prazo, manteve-se constante (CARAMORI, 1995).

A principal limitação da angioplastia é a reestenose. O implante de fixadores intraluminares, ou *stents*, surgiu no intuito de reduzir a incidência de reestenose. Em seu trabalho original em 1964, DOTTER sugeria a utilização de uma tala (*splint*) endovascular ou paravascular, com a finalidade de manter um lúmen adequado até que ocorresse a reendotelização do vaso. Posteriormente, em 1969, DOTTER relatou o estudo experimental com enxertos tubulares intraluminais tipo molas espirais em artérias poplíteas caninas.

A utilização das endopróteses vasculares veio a se desenvolver mais rapidamente com os trabalhos experimentais de CRAGG *et al.* (1983) e DOTTER *et al.* (1983) os quais descreveram a colocação, em quatro cães, de molas espirais de nitinol, com ampla perviedade em 1 e 4 semanas. MAASS *et al.* (1984) desenvolveram endopróteses espirais de dupla hélice, implantando-as em aortas e cavas de cães. PALMAZ *et al.* (1985) apresentaram uma endoprótese em formato de malha de aço inoxidável introduzida e expandida com um balão de angioplastia. WRIGHT *et al.* (1985) apresentaram e testaram, em cães, um *stent* em formato de ziguezague. Desde então, surgiu uma grande variedade de desenhos de endopróteses com tipos de materiais diversos.

O material mais comumente utilizado na confecção dos *stents* é o aço inoxidável, especialmente aqueles da série 300. O aço inoxidável 304 e o 316L são uma mistura de 8 e 9 substâncias, respectivamente, contendo,

em sua composição, ferro e cromo. O aço 316L contém ainda molibdênio, importante na estabilização da liga e em suas propriedades físicas. Outros *stents* são ainda produzidos a base de nitinol, tântalo, titânio e *mediloy*, de composição não divulgada (PALMAZ, 1993).

As endopróteses podem ser divididas em balão-dilatáveis e auto-expansíveis, de acordo com seu método de desdobramento intravascular. As endopróteses balão-dilatáveis incluem como exemplo a *Wiktor*, a *Flexstent* e aquelas de Palmaz, de Strecker e de Gianturco-Roubin. As endopróteses auto-expansíveis têm como exemplos a *Wallstent* e a *Gianturco "Z"-stent*. Certas características, tais como força radial, perfil de expansão e trombogenicidade, diferem entre essas endopróteses. Em geral, é preferível possuir pouca área superficial de metal exposta à superfície luminal e alta relação de expansão, isto é, menor tamanho possível na introdução e diâmetros externos muito maiores após o desdobramento (NICOLINI *et al.* PEPINE, 1992). Os *stents* podem ainda possuir memória térmica, como aqueles à base de nitinol, primeiramente descritos por DOTTER *et al.* (1983) e CRAGG *et al.* (1983), e também utilizados por WISSELINK *et al.* PANETTA (1998).

3.2. Estrutura da parede do vaso arterial

A parede arterial é, classicamente, composta por três camadas: íntima, média e adventícia. A camada íntima é composta pelo endotélio e pelo subendotélio e está separada da média pela lâmina elástica interna. Em arteríolas, capilares, vênulas e pequenas veias intermediárias, uma membrana basal está regularmente presente. O subendotélio é composto

por duas camadas: a imediatamente situada sob as células endoteliais, chamada de camada de proteoglicanos; a outra, mais grossa, chamada de camada músculo-elástica, é composta de células musculares lisas, fibras elásticas e colágeno. O tecido elástico consiste de microfibrilas e elastina sintetizadas por células endoteliais e células musculares lisas. Laminina, trombospodina, fibronectina e fator de von Willebrand, sintetizados por células endoteliais, musculares lisas, fibroblastos e plaquetas, compõem também a estrutura do subendotélio. A camada média é proeminente na parede de artérias elásticas e é composta por uma ou duas camadas de células musculares lisas nas veias. Está separada da camada adventícia pela lâmina elástica externa. A adventícia é formada por uma camada de tecido conectivo fibroso e contém *vasa vasorum*, vasos linfáticos e nervos (YAMAMOTO, 1998).

3.3. Papel do endotélio na proteção da parede vascular

Às células endoteliais são atribuídas diversas funções, incluindo: **I-** é uma superfície não trombogênica; **II-** serve como barreira de permeabilidade entre trocas e transporte ativo de substâncias através da parede arterial; **III-** manutenção do tônus arterial; **IV-** produção e secreção de moléculas reguladoras do crescimento e citoquinas; **V-** manutenção da membrana basal, colágeno e proteoglicanos; **VI -** superfície não aderente a leucócitos; **VII-** habilidade de modificar (oxidar) lipoproteínas e transportá-las através da parede arterial (ROSS, 1993a).

O endotélio exerce um efeito protetor frente ao processo aterogênico, trombótico e vasoespástico. Isto acontece por ação parácrina,

mediante a liberação de diversas substâncias com propriedades antitrombóticas, antiaterogênicas e vasodilatadoras. O endotélio intacto ajuda a manter a camada média em estado quiescente através da produção de substâncias que inibem a proliferação das células musculares lisas, como o óxido nítrico e o heparan sulfato. Além disso, a prostaciclina e o fator relaxante derivado do endotélio - sugerido atualmente tratar-se do óxido nítrico - também produzidos pelo endotélio, inibem a agregação plaquetária e agem com efeito vasodilatador em contraposição à endotelina, com efeito constrictor (ANDERSON *et al.*, 1995; YAMAMOTO, 1998; MAKHOUL *et al.*, 1999).

A aterosclerose é um processo complexo e dinâmico, resultante da interrelação entre lipídios sangüíneos, forças hemodinâmicas e estrutura e função da parede vascular. Há duas principais hipóteses para explicar a iniciação da aterosclerose: modificação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e uma resposta imune inapropriada à injúria vascular (LAMMAN *et al.*, 1997). A disfunção endotelial predispõe a uma série de interações celulares que culminam nas lesões ateroscleróticas (ROSS, 1993a).

3.4. Fisiopatogenia da reestenose

A resposta à lesão é necessária para que haja uma cicatrização da lesão induzida na parede do vaso. Quando a cicatrização se processa de uma maneira controlada, o vaso sangüíneo é remodelado com uma luz ampliada. Quando o processo é descontrolado e se caracteriza por uma resposta proliferativa, resulta na lesão hiperplásica da reestenose.

Acrescidos à hiperplasia da íntima, existem o componente variável do recuo elástico e os processos de crescimento imprevisíveis da placa aterosclerótica nativa. (KATZEN *et* BECKER, 1992).

Inúmeros mecanismos estão envolvidos nos processos que acompanham uma intervenção endovascular; porém, dois parecem ser os principais mecanismos patogênicos da reestenose: o remodelamento geométrico negativo do vaso e a hiperplasia intimal (CLOWES *et al.*, 1983; FAXON, 1993; STRAUSS *et al.*, 1994; CARAMORI *et al.*, 1997a; ASAKURA *et al.*, 1998; SCHWARTZ, R.S., 1998).

3.4.1. Remodelamento geométrico

O remodelamento geométrico é definido como a reação compensadora da parede vascular, em resposta à lesão, com a modificação da área luminal, através do aumento ou diminuição da área total do vaso. Visa adaptar o diâmetro de uma artéria às variações das condições hemodinâmicas, através de modificações do diâmetro do vaso e de alterações estruturais da parede da artéria (CARAMORI *et al.*, 1997a).

O remodelamento expressa mudanças no tamanho da artéria por, no mínimo, quatro processos celulares: crescimento, morte, migração e produção ou degradação da matriz extracelular. Os mediadores destes processos envolvem a geração local de fatores do crescimento, substâncias vasoativas e estímulos hemodinâmicos (SCHWARTZ, R.S. *et al.*, 1998).

As variações do fluxo sangüíneo e da pressão arterial parecem ser os principais determinantes do remodelamento. O fluxo sangüíneo regula o diâmetro vascular através do *shear stress*, ou tensão tangencial. Em

situação de fluxo laminar, a tensão tangencial é diretamente proporcional à velocidade do fluxo e à viscosidade sangüínea, e inversamente proporcional ao cubo do raio do vaso. Um aumento do fluxo sangüíneo induz um aumento compensatório no raio vascular. As alterações do raio vascular alteram a espessura, a estrutura e a composição da parede do vaso (CARAMORI *et al.*, 1997a).

Diferentes formas de remodelamento podem ocorrer após uma angioplastia. O remodelamento perfeito é aquele em que a artéria é expandida amplamente de forma a acomodar perfeitamente a neoíntima, não ocorrendo estenose. No remodelamento favorável, a artéria é expandida parcialmente, acomodando a neoíntima em quase sua totalidade, ocorrendo discreta estenose. Pode ainda ocorrer o não-remodelamento, onde não há expansão da artéria e a estenose se faz somente às custas da hiperplasia intimal. No remodelamento desfavorável, há uma constricção arterial, ocorrendo severa redução do lúmen (SCHWARTZ, R.S., 1998; SCHWARTZ, R.S. *et al.*, 1998). Este fenômeno é denominado de remodelamento geométrico negativo. Na composição da reestenose após a angioplastia, aproximadamente 30% da redução do lúmen devem-se à variação da espessura da íntima, enquanto 70% são determinados pela redução generalizada do calibre vascular. Por sua vez, em pacientes submetidos ao implante de *stents*, o remodelamento negativo é bastante reduzido, e sua participação na determinação da reestenose é mínima (CARAMORI *et al.*, 1997a).

O vaso dilatado, após um período variável, perde uma porção do diâmetro ganho imediatamente após a insuflação do balão. Esta perda,

denominada de recuo elástico, é um determinante importante do diâmetro final do lúmen, e é minimizada com o implante do *stent* (CARAMORI *et al.*, 1997a).

O ultra-som intravascular permite a avaliação do remodelamento através da visualização ecográfica da secção transversal das artérias (WILSON *et WHITE*, 1998). O efeito sobre a área luminal, mensurada por ultra-som intravascular, varia dependendo da força exercida pelo *stent*. Após 28 dias do implante de *stent* de baixa força radial, as artérias demonstram uma diminuição da área luminal. Implantes de *stents* de moderada e alta força radial demonstram aumentos proporcionais da área luminal (SCHWARTZ, R.S., 1998).

HAUDE *et al.* (1993) realizaram uma análise quantitativa, através de angiografias, do recuo elástico em artérias coronárias de 60 pacientes com implantes de *stent* expansível por balão do tipo Palmaz-Schatz, comparando-o com aquele ocorrido nas artérias submetidas somente à angioplastia. Concluíram que o *stent* eliminou quase que completamente a diminuição das dimensões do vaso causada pelo recuo elástico, reduzindo a taxa de reestenose.

POST *et al.* (1997) estudaram o remodelamento em artérias arterioscleróticas de suínos alimentados com dieta rica em colesterol (1,5%) e submetidos ao implante de *stent*, comparando-os com um controle submetido à angioplastia. A análise morfométrica demonstrou que a redução da área luminal após o procedimento devia-se principalmente ao remodelamento, nas angioplastias, e à hiperplasia intimal, nos implantes de *stent*.

3.4.2. Hiperplasia intimal

O espessamento intimal é uma característica da resposta da parede vascular à injúria. O conceito de hiperplasia intimal pressupõe a presença de migração, proliferação celular e deposição de matriz extracelular. Topograficamente, a hiperplasia intimal está localizada entre a camada endotelial e a membrana elástica.

A célula dominante na hiperplasia intimal é a célula muscular lisa, da qual derivam as células presentes nas lesões intimais (DAVIES *et* HAGEN, 1994). Dependendo do estímulo que recebe, a célula muscular lisa pode assumir dois diferentes fenótipos (SCHWARTZ, S.M. *et al.*, 1995). O fenótipo contrátil, ou quiescente, é o aspecto normal da camada média arterial, e o fenótipo ativado, ou proliferativo-sintético, é a forma predominante em obstruções reestenóticas (ANDERSEN *et al.*, 1996).

A célula muscular lisa ativada possui grande capacidade de síntese protéica e formação de matriz extracelular. Estima-se que a matriz extracelular participe com 50 a 60% do volume tecidual total do espessamento da íntima (CARAMORI *et al.*, 1997a).

A hiperplasia intimal pode ser classificada em três diferentes estágios, de acordo com o tempo de desenvolvimento das lesões intimais: hiperaguda, aguda e crônica (DAVIES *et* HAGEN, 1994).

Pelo menos cinco mecanismos ocorrem na gênese da hiperplasia intimal: **I-** perda da camada endotelial; **II-** estiramento mecânico; **III-** agregação plaquetária à superfície lesada, associada à liberação de grande quantidade de fatores de crescimento; **IV-** formação de trombo local e de atividade mitogênica da trombina; **V-** reação inflamatória local. Estes

estímulos desencadeiam a alteração fenotípica da célula muscular lisa (do estado contrátil para o proliferativo-sintético) e sua migração para a íntima (CARAMORI, 1995).

3.4.2.1. Modelos de lesão arterial

Os eventos celulares da hiperplasia intimal foram analisados em diversos modelos de injúria arterial. IP *et al.* (1990) descreveram uma classificação morfológica para a injúria vascular mecânica em três subtipos: **I-** há uma alteração funcional das células endoteliais, sem mudanças morfológicas significativas; **II-** há a desendotelização, mas a lâmina elástica interna e camada média estão intactas; **III-** há a desendotelização, com danos da camada íntima e média.

O aspectos fisiopatológicos da hiperplasia intimal são analisados nos modelos de injúria arterial por, basicamente, três princípios de agressão ao vaso: **I-** níveis elevados de colesterol; **II-** modelos de manipulação perivascular; **III-** modelos de manipulação direta das diferentes camadas arteriais (TORRES JR., 1999).

CLOWES *et al.* (1983) demonstraram um modelo de lesão por desnudação endotelial da artéria carótida comum de ratos, com cateter de embolectomia. Seus resultados demonstraram que, nas duas primeiras semanas, o espessamento intimal deve-se à migração de células musculares lisas, oriundas da camada média, e sua proliferação na íntima. Após as duas primeiras semanas, a morfometria mostrou marcado aumento da matriz extracelular, com duplicação da hiperplasia intimal.

WALKER *et al.* (1983) demonstraram os eventos celulares presentes na parede vascular 30 minutos, 3, 6, 15, 19, 25, 48 horas e 3, 4, 6, e 12 dias após a injúria, em um modelo de desendotelização de aorta de coelhos, com cateter contendo um filamento metálico.

STADIUS *et al.* (1992) demonstraram, morfometricamente, um aumento significativo da área intimal após a injúria de artérias normais de coelhos alimentados com dieta rica em colesterol (2%).

SAREMBOCK *et al.* (1989) e WEIDINGER *et al.* (1990) demonstraram a influência, na hiperplasia intimal, do tipo de cateter balão e da pressão de insuflação empregados em artérias femorais e ilíacas submetidas à angioplastia, em coelhos. DOORNEKAMP *et al.* (1996) compararam a lesão de diferentes balões (Fogarty e de angioplastia), em coelhos. Em nosso meio, TORRES JR. (1999) estudou a participação de citocinas e a morfometria da parede arterial após a lesão de artérias ilíacas comuns de coelhos com cateter Fogarty.

JORGENSEN *et DOBRIN* (1983) descreveram um modelo de lesão por balão com introdução do mesmo por dissecação direta da artéria carótida de cães, correlacionando a força mecânica empregada com alterações histológicas.

FOLTS (1991) realizou um experimento, em cães e suínos, aplicando um modelo de estenose e oclusão seguida de trombose coronariana.

STEELE *et al.* (1985) avaliaram a resposta à lesão em artéria carótida de suínos submetidos a angioplastia por balão. Na primeira hora após o procedimento, observa-se completa desnudação endotelial do

segmento dilatado, associada a marcada deposição de plaquetas e a trombose mural. Após a ruptura da membrana elástica interna, com extensão de laceração à camada média, intensificam-se a deposição de plaquetas e a trombose mural. Após algumas horas, ocorre a adesão de um moderado número de leucócitos. A necrose de algumas células da camada média é observada após 24 horas. Durante a primeira semana, há a redução progressiva no número de plaquetas depositadas e inicia-se a reendotelização. Neste período, células musculares lisas começam a migrar e a proliferar para formar a neoíntima. A hiperplasia da íntima fica significativamente maior e mais uniforme aos 14 dias, tendendo a estabilizar-se após 30 ou 60 dias.

CARAMORI *et al.* (1997b) realizaram um experimento com um modelo de reestenose após a angioplastia em artérias carótidas de suínos, lesadas com balão de angioplastia superdimensionado, sob dissecação direta do vaso, sem controle radiológico. A morfometria evidenciou um aumento significativo da área intimal, discretas alterações na área da camada média e significativa redução da área luminal dos segmentos arteriais lesados.

GEARY *et al.* (1998) estudaram a morfometria arterial em macacos alimentados com dieta aterogênica por 3 a 5 anos.

MULLER *et al.* (1992) descreveram a reação celular após lesão arterial em diversos animais: ratos, coelhos, cães, macacos e suínos. Descreveram ainda um modelo de estudo de reação intimal em artérias coronárias normais de porcos com o simples implante de *stent*, sem dilatação por balão.

Os mecanismos que levam ao maior espessamento da íntima, com o uso de *stents*, não foram bem determinados, mas infere-se que a injúria causada pelo implante de um *stent* endovascular difere pelo menos de quatro maneiras daquela secundária à simples angioplastia com balão: **I-** lesão vascular mais intensa durante sua inserção; **II-** presença continuada de um corpo estranho; **III-** tensão mecânica crônica na parede vascular; **IV-** reendotelização retardada. Os três últimos aspectos agiriam como estímulo crônico para a proliferação intimal (EDELMAN *et* ROGERS, 1996).

O padrão de resposta celular após o implante do *stent* é diverso daquele após a lesão por angioplastia. Há a formação de um espesso trombo mural, rico em plaquetas, em torno das hastes do *stent*. Subseqüentemente, células inflamatórias, oriundas da circulação e dos *vasa vasorum* adventíciais, migram para o trombo. Mais tarde, células musculares lisas migram e proliferam dentro da neointima. A taxa de proliferação celular, bem como a duração do processo proliferativo, e a contribuição das células mononucleares, após o implante do *stent*, excedem àquelas encontradas na angioplastia isoladamente (EDELMAN *et* ROGERS, 1996).

CHALMERS *et al.* (1994) desenvolveram um estudo morfométrico experimental em cães submetidos à derivação aorto bi-ílica, com posterior implante de um *Wallstent* cruzando uma das anastomoses término-laterais. O controle era feito com a anastomose da artéria ílica contralateral sem *stent*. Após quatro semanas, o espessamento intimal foi significativamente maior na margem adjacente ao *stent*. A área luminal não variou entre as anastomoses com ou sem *stent*.

SCHÜRMAN *et al.* (1995) compararam a reação intimal em implantes de *stents* de nitinol e *Wallstent* em artérias ilíacas de ovelhas. Observaram que o espessamento da íntima foi maior nos *stents* de nitinol, mas atribuíram esta diferença ao formato e a propriedades mecânicas do *stent*, e não ao material empregado na sua confecção.

KARAS *et al.* (1992) analisaram, através de morfometria, as áreas intimal e luminal e o espessamento intimal máximo das artérias coronárias de suínos após implante *stents* de tântalo, comparando-os com aqueles secundários à angioplastia convencional. O grau de proliferação intimal, bem como o espessamento intimal máximo e a área luminal residual, foram significativamente maiores nos segmentos submetidos ao implante do *stent* do que nos submetidos à angioplastia.

UEDA *et al.* (1994) estudaram a cobertura neointimal após implante de *stent* tipo *Wiktor* em coronárias humanas, através de angioscopias seriadas. Entre 8 e 18 dias após o implante, nenhum *stent* estava totalmente recoberto, mas entre 65 e 142 dias já havia uma cobertura neointimal completa em todos os *stents*.

ASAKURA *et al.* (1998) analisaram as alterações intimais presentes nas artérias coronárias de 12 pacientes submetidos ao implante de *stent* tipo *Wiktor*, através de angiografias e angioscopias seriadas. Demonstraram que a neoíntima torna-se mais espessa e não-transparente 6 meses após o implante e, passados 3 anos, torna-se mais fina e transparente.

MAILLARD *et al.* (2000) compararam a reestenose em coronárias de 211 pacientes portadores de infarto agudo do miocárdio, tratados com angioplastia convencional ou com *stent* de *Wiktor*. Seus resultados

evidenciaram uma taxa de reestenose angiográfica menor no grupo tratado com *stent*.

A influência da placa arteriosclerótica na reestenose após o implante de *stent* também tem sido estudada.

SMET *et al.* (1997) correlacionaram a massa da placa e a hiperplasia intimal decorrente do implante de *stents* em artérias periféricas de suínos. Placas arterioscleróticas foram induzidas por lesão com cateter balão e dieta rica em colesterol (1,5%). Seis a oito meses após a indução da placa aterosclerótica, *stents* foram colocados na área lesada, após angioplastia. A análise morfométrica demonstrou que uma quantidade maior de placa antes do implante determina maior hiperplasia intimal.

SCHWARTZENBERG *et al.* (1998) analisaram a morfologia da placa e a proliferação neointimal máxima encontrada nas artérias após o implante de *stents* auto-expansíveis de nitinol, através de ultra-sonografia intravascular, em 17 pacientes portadores de estenoses arterioscleróticas em artérias ilíacas. A reestenose foi focal em todos os casos e não houve predileção por um sítio determinado em 52% dos casos.

PRATTI *et al.* (1999) estudaram 50 pacientes submetidos a implante de *stents* de diversos modelos, através de ultra-sonografia e angiografia, e demonstraram uma correlação direta entre hiperplasia intimal e a quantidade de placa residual. Os autores formularam a hipótese de que a remoção da placa aterosclerótica antes do implante do *stent* poderia reduzir a taxa de reestenose.

A ocorrência da reestenose após o implante de *stents* tem motivado a elaboração de uma série de estudos visando desenvolver técnicas de

redução da hiperplasia intimal, através da confecção de *stents* com maior biocompatibilidade.

LINK *et al.* (1996) estudaram a perviedade e a biocompatibilidade de *stents* de nitinol recobertos com *Dacron*, implantados percutaneamente em suínos com aneurismas de artéria carótida comum, criados cirurgicamente. Após duas semanas de implante, em seis dos sete animais, os *stents* encontravam-se ocluídos à arteriografia. A análise histológica evidenciou grande reação inflamatória, com infiltrado granulocítico próximo ao *Dacron* implantado.

SCHÜRMAN *et al.* (1997) testaram *stents* de nitinol, recobertos com *Dacron* e revestidos com heparina, comparando-os com *stents* recobertos com *Dacron* sem heparina e *stents* não recobertos, implantados em artérias ilíacas de ovelhas. A análise morfométrica realizada demonstrou um espessamento intimal significativamente maior no grupo de *stents* recobertos com *Dacron*, com e sem heparina, do que nos *stents* não recobertos.

BYER *et al.* (1998) estudaram a perviedade e a hiperplasia intimal em artérias carótidas e ilíacas de suínos submetidas ao implante de *stents* do tipo Gianturco-Roubin, recobertos com veia autóloga. Os resultados macro e microscópicos não conseguiram demonstrar uma maior biocompatibilidade dos *stents* recobertos.

HONG *et al.* (1997) demonstraram, com análise morfométrica, que o tratamento subcutâneo contínuo com angiopeptina, um análogo da somatostatina com atividade antiproliferativa, após o implante de *stent*, inibe

a hiperplasia intimal e, conseqüentemente, reduz a reestenose em artérias coronárias de suínos.

LAIRD *et al.* (1996) demonstraram, morfometricamente, que uma dose baixa e contínua de radiação de partículas β , emitida por *stents* tipo Strecker, de titânio incorporado com o radioisótopo ^{32}P , implantados em artérias ilíacas de suínos, foi suficiente para reduzir significativamente a área intimal e o percentual de área estenosada, quando comparados com *stents* não-radioativos. Da mesma forma, HEHRLEIN *et al.* (1996) implantaram, em coelhos, *stents* tipo Palmaz-Schatz, com o radioisótopo ^{32}P incorporado, com níveis de atividade radioativa variáveis. A análise morfométrica evidenciou a inibição da formação de neointima depois de 4 a 12 semanas, no grupo de maior radiação.

WAKSMAN *et al.* (2000) trataram 50 pacientes portadores de estenose coronariana secundária à inserção de *stent* com cateteres de angioplastia, carregados com 90-Yttrium, emissores de partículas β , com resultados clínicos e angiográficos satisfatórios.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

O trabalho foi realizado no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Os animais utilizados foram suínos de raça mista (*Landrace x Large White*), originados de várias matrizes, com idade entre 60 e 80 dias e peso médio de 30 Kg, fornecidos pelo mesmo produtor. A amostra utilizada neste estudo constituiu-se de 14 animais. Um grupo constituído de mais 7 animais foi previamente utilizado no estudo piloto, no qual foi testada a dinâmica do experimento.

O posicionamento correto e a expansão completa do *stent*, bem como a perviedade arterial na 1ª e 2ª fases do experimento e a ausência de estenoses no sítio da arteriotomia e locais de pinçamento, foram confirmados através de arteriografias seletivas de todos os animais, nas duas fases do procedimento. As arteriografias foram obtidas com a injeção direta de 1 ml/Kg de Iothalamato Meglumina (CONRAY®), após a injeção intra-arterial de 20 mg de cloridrato de papaverina (VEAFARM®). Foi

utilizado um aparelho de Rx portátil (SNX[®]) e as arteriografias foram reveladas em filme radiológico (KODAK[®]).

Os animais foram alojados em duas baias com água corrente e alimentados com a mesma ração (AVIPAL[®]), sem suplementação lipídica adicional, balanceada para a idade.

Foram utilizados, para o experimento, *stents* com desenho em “Z”, auto-expansíveis, com 3 cm de comprimento e diâmetro final de 3,8 mm, confeccionados, com aço da série 316L, pelo Laboratório de Transformação Mecânica da Escola de Engenharia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, com base nos *stents* da Fábrica ELLA-CS[®] - Dr. Karel Volenec.

O projeto de pesquisa foi submetido à direção do Hospital de Clínicas Veterinárias e ao Grupo de Pós-graduação e Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (GPPG) para a apreciação dos aspectos éticos envolvidos nesse estudo, ficando determinado como tamanho da amostra o número suficiente de animais para resultados significativos.

4.1. Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão, aos quais os animais utilizados e as peças histológicas coletadas no estudo foram submetidos, foram estabelecidos previamente à execução do experimento e consistiram de:

- a) trombose do *stent* implantado ou do segmento manipulado no grupo controle;
- b) reintervenção devido a sangramento;

- c) estenoses acentuadas nos locais de pinçamento;
- d) óbito do animal antes do prazo estabelecido para a coleta do tecido;
- e) falhas técnicas no preparo ou processamento dos tecidos.

4.2. Desenvolvimento da técnica e adaptação do modelo experimental

A adequação das dimensões do *stent* ao diâmetro da artéria carótida e ao peso mínimo do animal, para disponibilizar uma artéria com diâmetro compatível, foi analisada no grupo piloto. O primeiro animal com 12 kg, apresentava uma artéria carótida de diâmetro reduzido, e o *stent* implantado, com diâmetro de 5,0 mm, não se expandiu adequadamente, culminando na trombose imediata. Outros três animais, com 30 kg, foram operados com implante de *stents* de diâmetro de 5,0 mm. Um destes animais foi furtado do Hospital de Clínicas Veterinárias, e nos demais houve a trombose do *stent* implantado. Três novos animais de 30 kg foram operados, utilizando-se *stents* reduzidos para 3,8 mm de diâmetro, viabilizando o experimento. Todos estavam pérvios após a segunda fase do estudo piloto.

Durante este período, todas as fases projetadas para o experimento foram testadas e aperfeiçoadas, incluindo os seguintes aspectos: **I-** técnicas de sedação e anestesia; **II-** técnicas de coleta, armazenamento e análise do sangue para monitoramento hematimétrico e do perfil lipídico; **III-** técnica de fixação histológica dos espécimes arteriais em sistema de perfusão sob pressão intraluminal; **IV-** montagem de lâminas para análise histológica; **V-** escolha das colorações adequadas.

4.3. Métodos

O estudo foi dividido em duas fases e os animais foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos de sete animais assim denominados: grupo *STENT* e grupo *NÃO STENT*.

Nas duas fases do experimento, os animais foram pesados antes da indução pré-anestésica e foram coletadas amostras de sangue para análise dos elementos hematimétricos e da lipemia basal. Marcas de identificação foram produzidas através de cortes nas orelhas dos animais. O procedimento foi realizado sob técnica asséptica e todos os animais receberam uma dose endovenosa profilática de cefalotina (Keflin[®]- 1g), logo após a instalação de acesso venoso, durante a realização de cada fase do experimento.

Na primeira fase, o grupo *STENT* foi submetido ao implante de *stent* em artéria carótida comum direita.

A segunda fase foi realizada 4 semanas após a primeira. Foram retiradas as artérias carótidas comum direitas com (grupo *STENT*) ou sem (grupo *NÃO STENT*) *stent*. Foram também retiradas as artérias carótidas comuns esquerdas, não dissecadas na primeira fase, para controle normal nos dois grupos.

4.4. Técnica anestésica

Os animais foram submetidos a um jejum de 12 horas para dieta sólida e de 3 horas para líquidos. A técnica utilizada foi a anestesia geral inalatória, utilizando-se um sistema aberto sem reinalação.

Em ambas as fases, a anestesia seguiu o protocolo de anestesia geral para suínos do Hospital de Clínicas Veterinárias, no qual a medicação pré-anestésica utilizada é o midazolam (DORMONID[®], 0,5 mg/Kg), aplicado por via intramuscular 30 minutos antes de iniciar o procedimento.

Para a infusão de líquidos e drogas utilizou-se a veia marginal da orelha, puncionada com um cateter de *teflon* 20F (INSYTE[®]).

A indução anestésica foi realizada com solução endovenosa a 2,5% de tiopental sódico (THIONEMBUTAL[®], 10-12 mg/kg) até o discreto desaparecimento do reflexo oculopalpebral.

Os animais foram ventilados com oxigênio e ar ambiente, através de máscara facial. A droga utilizada para a complementação da anestesia foi o halotano (HALOTHANE[®] 0,5% a 2%), e a reposição líquida foi obtida com soro glico-fisiológico (20ml/kg/h).

4.5. Técnica cirúrgica

Para a abordagem das artérias carótidas comuns, em ambas as fases do experimento, a técnica empregada foi a cervicotomia ântero-lateral longitudinal.

Na primeira fase realizou-se:

- a) posicionamento do animal em decúbito dorsal;
- b) lavagem cervical com solução degermante, tricotomia, antissepsia e colocação de campos esterilizados;
- c) incisão longitudinal sobre a borda anterior do músculo esternofacial direito;

- d) dissecação por planos até exposição da artéria carótida comum direita, com individualização e reparo delicado da mesma por uma extensão de 5 cm;
- e) coleta de 10 ml de sangue para análise hematimétrica e lipídica, por punção direta da veia facial;
- f) anticoagulação sistêmica com heparina (LIQUEMINE[®]- ROCHE, 100 u.i./kg);
- g) dilatação química da artéria com 1 ml de solução de cloridrato de papaverina (VEAFARM[®]), aplicado externamente ao vaso;
- h) interrupção do fluxo sanguíneo com pinças delicadas tipo *bulldog* em posição proximal e distal, seguida de arteriotomia transversa com pontos de reparo com fio de polipropileno 7-0 (ETHICON[®]);
- i) inserção do sistema introdutor, contendo o *stent*, em direção cranial, e liberação do mesmo mantendo o braço proximal do *stent* a cerca de 2 cm da arteriotomia, no grupo *STENT*, e simples inserção do sistema introdutor por cerca de 5 cm no grupo *NÃO STENT*;
- j) retirada do sistema introdutor seguida de arteriorrafia contínua com fio de polipropileno 7-0 (ETHICON[®]);
- k) arteriografia seletiva controle realizada sob punção direta da artéria proximalmente à arteriotomia, com a injeção direta de 1 ml/kg de Iothalamato Meglumina (CONRAY[®]), utilizando aparelho de Rx portátil (SNX[®]) e revelada em filme radiológico (KODAK[®]).

- l) aproximação dos tecidos por planos utilizando-se fio de *nylon* monofilamentar preto 2-0 (mononylon -ETHICON®).

Na segunda fase, decorridas 4 semanas, as mesmas rotinas de preparo e anestesia obedecidas na primeira fase foram aplicadas, e os animais foram submetidos à anticoagulação sistêmica com heparina (LIQUEMINE®- ROCHE, 100 ui/kg). Após punção com cateter de *teflon* 16F (INSYTE®) na extremidade proximal da artéria, foram infundidos 20 mg de cloridrato de papaverina (VEAFARM®) para dilatação do vaso. A seguir, foi realizada a arteriografia com a mesma rotina empregada na primeira fase. Após a confirmação arteriográfica da perviedade do vaso, a artéria carótida comum direita foi retirada e suas extremidades ligadas. Os segmentos arteriais retirados foram irrigados com solução de cloreto de sódio a 0,9% e fixados com solução de formalina a 10%, sob pressão de 100 mmHg, durante 15 minutos. Após o fechamento da incisão, realizou-se a retirada da artéria carótida esquerda sob cervicotomia e o preparo do espécime arterial fixado, da mesma forma que no lado contralateral.

Os animais não foram sacrificados e receberam o tratamento adequado às normas regidas pela Lei 6638 de 08/05/1979. A sutura da pele foi retirada em 10 dias.

4.6. Preparo do tecido para análise histológica

Após a fixação, as artérias carótidas foram excisadas da seguinte forma:

- a) Artéria Carótida Comum Direita (grupo *STENT*), com *stent*: o braço distal do *stent* foi identificado e um segmento de 0,3 cm de comprimento junto ao *stent* foi excisado; o *stent* foi seccionado com um alicate miniatura e suas hastes delicadamente retiradas do segmento excisado;
- b) Artéria Carótida Comum Direita (grupo *NÃO STENT*), sem *stent*: um segmento de 0,3 cm de comprimento localizado 4 cm após o sítio da arteriorrafia foi excisado;
- c) Artéria Carótida Comum Esquerda (controle normal): um segmento de 0,3 cm de comprimento localizado no segmento médio da artéria, distando 4 cm da bifurcação carotídea, foi excisado.

Todos os segmentos excisados foram incluídos em blocos de parafina e, posteriormente, submetidos a cortes histológicos medindo 4 μ m de espessura. As lâminas contendo os cortes dos tecidos foram preparadas e encaminhadas para as colorações com as técnicas de Verhoeff e hematoxilina e eosina, utilizadas para a avaliação morfométrica da parede arterial (STEELE *et al.*, 1985; HEHRLEIN *et al.*, 1996; HONG *et al.*, 1997; EGGERS, 1998).

4.7. Análise morfométrica

As imagens dos cortes histológicos foram digitalizadas para análise morfométrica. Foram utilizados os programas de morfometria e análise de imagem IMAGE-PRO[®] PLUS - Versão 4.1 (Media Cybernetics – Silver

Spring, USA) e IMAGE (Scion Corporation - USA). As imagens dos cortes histológicos foram digitalizadas a partir da microscopia óptica convencional: microscópio com lentes plano-acromáticas (ZEISS Axiostar - Alemanha) com fototubo, câmera de circuito fechado colorida (câmera SONY DXC 151-Japão) e placa de conversão analógica digital (IMAGE-PRO[®] PLUS CAPTURE KIT - Media Cybernetics – Silver Spring, USA), gerando arquivos de imagem 640 x 480 *pixels*, 24 *bits*, em microcomputador. As imagens foram digitalizadas com aumento microscópico de 20 vezes. A planimetria das áreas do lúmen vascular, da camada íntima e da camada média foi realizadas automatizadamente, sem a interferência do observador, mantido “cego” na mensuração.

A área luminal foi obtida por medida direta da área delimitada pelo endotélio; a da íntima, subtraindo-se a área luminal da delimitada pela lâmina elástica interna; a da camada média, subtraindo-se a área luminal e da íntima da delimitada pela lâmina elástica externa (ANGELINI *et al.*, 1992; CARAMORI, 1995; ANDERSEN *et al.*, 1996; EGGERS, 1998).

Os resultados das medidas morfométricas das áreas da íntima e da média foram apresentados em números absolutos (milímetros quadrados), utilizando-se a média de oito medidas circunferenciais. O índice intimal (relação área intimal/área da camada média X 10²) foi expresso em números relativos, assim como as demais relações entre áreas das camadas arteriais e o peso dos animais (ANGELINI *et al.*, 1992; CARAMORI, 1995).

4.8. Análise hematimétrica e sorológica

Durante as duas fase do experimento foram coletadas duas amostras de 5 ml de sangue. O sangue foi armazenado em tubos de ensaio vacuolizados (VACUTAINER[®]), apropriados para cada tipo de exame, contendo solução anticoagulante EDTA (ácido etilenodiaminotetracético) apenas na amostra a ser utilizada na mensuração hematimétrica. Para transporte, os tubos foram acondicionados em embalagem térmica apropriada, envoltos em gelo.

Para análise das medidas do hematócrito, hemoglobina, plaquetas, eritrograma, leucometria total e diferencial, foi utilizado equipamento de análise (MICRO 60, ABX[®] - Brasil). A leucometria diferencial foi conferida por observadores independentes e “cegos” quanto à intervenção.

O perfil lipídico do soro do animal, obtido pela centrifugação da amostra sem solução anticoagulante, foi executado pela análise direta no aparelho BM AUTOLAB-PM 4000 (BEHRINGH MANNHEIM[®] - Roma- Itália), utilizando-se, para o colesterol total, triglicerídios e colesterol HDL, reagentes específicos (Kit Labtest Diagnóstica[®] - Brasil). A dosagem do colesterol LDL foi obtida de forma indireta, através da fórmula de Friedwald:

$$\text{Colesterol LDL} = \text{Colesterol Total} - \text{Colesterol HDL} - (\text{Triglicerídios}/5)$$

4.9. Análise estatística

A análise dos dados foi realizada com o pacote estatístico *SPSS for Windows* (MICROSOFT[®]-USA), através de estatística descritiva, utilizando-se a média e o desvio padrão para as variáveis paramétricas e a mediana e

intervalos entre quartis (percentis 25-75) para as variáveis não-paramétricas. As variáveis contínuas foram avaliadas conforme sua distribuição, para eleição do teste estatístico mais adequado.

A variável peso foi analisada, entre os grupos, através do teste t de Student para amostras independentes e, entre as duas fases do experimento, através do teste t de Student para amostras pareadas. A variável sexo foi analisada através do teste exato de Fisher.

Na análise hematimétrica e sorológica, por se tratarem de variáveis contínuas de distribuição normal, foi utilizado o teste t de Student para amostras pareadas. Na análise morfométrica, por conter variáveis contínuas de distribuição não-normal, utilizou-se o teste não-paramétrico para amostras independentes de Mann-Whitney, para as comparações entre os grupos *STENT* e *NÃO STENT*, e o teste t de Wilcoxon (teste não-paramétrico para amostras pareadas), para as comparações entre as artérias carótidas comuns direita e esquerda de cada animal.

Os resultados individualizados das variáveis estudadas para cada animal de experimentação e as respectivas medidas de tendência central e dispersão serão apresentados sob a forma de tabelas. As medidas serão apresentadas com grau de precisão de até quatro casas decimais, dependendo da dimensão da variável em estudo. O nível de significância considerado foi de 5% ($p < 0,05$).

5. RESULTADOS

Nenhum dos animais da amostra foi excluído do estudo. Um animal morreu durante a realização da 2ª fase do experimento, após apresentar hipertemia acentuada e rigidez muscular generalizada. O quadro foi sugestivo de hipertermia maligna e a morte ocorreu durante o fechamento da incisão. Outro animal morreu cerca de 7 dias após a realização da 2ª fase, com infecção da ferida operatória. Os dois animais não foram excluídos do estudo pois as mortes se deram após a fase de coleta dos espécimes arteriais.

A análise dos valores das variáveis peso e sexo, obtidos no momento da realização dos procedimentos cirúrgicos na primeira fase do experimento, não demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre os 14 animais que receberam ou não o implante de *stent*.

Na primeira fase, a média de peso dos grupos *STENT* e *NÃO STENT* foram, respectivamente, $30,00 \pm 1,41$ kg e $30,85 \pm 1,95$ kg ($p=0,365$) e na segunda fase, respectivamente, $46,00 \pm 2,82$ kg e $44,00 \pm 1,41$ kg ($p=0,120$).

O aumento ponderal dos suínos, entre as duas fases do procedimento, foi estatisticamente significativo e apresentou uma variação de $30,42 \pm 1,69$ kg para $45,00 \pm 2,90$ kg ($p = 0,0001$).

A avaliação das arteriografias, realizadas nas duas fases do procedimento, demonstrou perviedade de todos os vasos submetidos ao implante de *stent*, bem como das artérias carótidas manipuladas do grupo controle.

A tabela 1 apresenta os animais com suas devidas numeração e distribuição quanto ao implante ou não de *stent*, bem como o sexo e os valores dos pesos de cada animal nas duas fases do experimento.

5.1. Perfil lipídico

A análise do perfil lipídico das amostras sangüíneas, coletadas durante as duas intervenções, demonstrou uma redução estatisticamente não significativa dos valores séricos do colesterol total, de $101,64 \pm 7,63$ mg% para $100,00 \pm 10,90$ mg% ($p=0,289$), do colesterol LDL, de $55,28 \pm 10,75$ mg% para $50,57 \pm 11,79$ mg% ($p=0,210$) e dos triglicérides, de $36,00 \pm 9,03$ mg% para $35,50 \pm 10,14$ mg% ($p=0,892$). Os níveis séricos de colesterol HDL apresentaram um aumento estatisticamente não significativo de $39,14 \pm 8,25$ mg% para $40,92 \pm 7,60$ mg% ($p=0,559$).

TABELA 1: Distribuição da alocação dos suínos quanto à implantação de *stent*, ao sexo e ao peso nas duas fases do experimento.

Animal N°	STENT	Sexo	Peso (kg)	
			Fase 1	Fase 2
1	sim	fêmea	28	42
2	sim	macho	31	48
3	sim	macho	28	43
4	sim	macho	31	50
5	sim	macho	31	47
6	sim	fêmea	30	45
7	sim	fêmea	31	47
8	não	fêmea	28	42
9	não	fêmea	29	43
10	não	fêmea	33	45
11	não	macho	33	46
12	não	macho	30	44
13	não	macho	31	43
14	não	fêmea	32	45

A tabela 2 resume a análise dos dados do perfil lipídico dos animais, e os valores respectivos, em cada fase do experimento, são apresentados no anexo, tabela 1.

TABELA 2: Análise dos dados do perfil lipídico.

Variável	Fase	Média (mg%)	Desvio Padrão (mg%)	p
Colesterol	1 ^a	101,64	7,63	0,289
	2 ^a	100,00	10,90	
Triglicerídeos	1 ^a	36,00	9,03	0,892
	2 ^a	35,50	10,14	
HDL	1 ^a	39,14	8,25	0,559
	2 ^a	40,92	7,60	
LDL	1 ^a	55,28	10,75	0,210
	2 ^a	50,57	11,79	

Teste t Student para amostras pareadas ($p < 0,05$).

5.2. Elementos figurados do sangue

A análise hematimétrica não demonstrou alterações estatisticamente significativas entre as medidas observadas na primeira fase e aquelas coletadas na segunda fase do experimento.

Na leucometria, evidenciaram-se aumentos não significativos dos linfócitos e monócitos, respectivamente, de $6.429,71 \pm 1.899,84 /\text{mm}^3$ para $7.371,42 \pm 2.460,26 /\text{mm}^3$ ($p=0,156$) e de $495,92 \pm 214,74 /\text{mm}^3$ para $534,00 \pm 230,19 /\text{mm}^3$ ($p=0,502$). Os leucócitos totais diminuíram de $13.807,14 \pm 3.742,16 /\text{mm}^3$ para $13.007,14 \pm 2.744,35 /\text{mm}^3$ ($p=0,111$), assim como os bastonados, que reduziram de $610,42 \pm 339,24 /\text{mm}^3$ para $494,78 \pm 279,99 /\text{mm}^3$ ($p=0,146$). Também os segmentados e os eosinófilos apresentaram reduções não significativas, respectivamente de $5008,71 \pm 2849,99 /\text{mm}^3$

para $3992,00 \pm 1563,44 /\text{mm}^3$ ($p=0,157$), e de $995,57 \pm 704,34 /\text{mm}^3$ para $657,35 \pm 593,14 /\text{mm}^3$ ($p=0,095$).

A tabela 3 resume os resultados da análise da leucometria, e os valores obtidos nas coletas da 1ª e 2ª fases do experimento são expressos no anexo, tabela 2.

TABELA 3: Análise da leucometria.

Variável	Fase	Média (n/mm ³)	Desvio Padrão (n/mm ³)	p
Leucócitos	1ª	13.807,14	3.742,16	0,111
	2ª	13.007,14	2.744,35	
Bastonados	1ª	610,42	339,24	0,146
	2ª	494,78	279,99	
Segmentados	1ª	5.008,71	2.849,99	0,157
	2ª	3.992,00	1.563,44	
Eosinófilos	1ª	995,57	704,34	0,095
	2ª	657,35	593,14	
Monócitos	1ª	495,92	214,74	0,502
	2ª	534,00	230,19	
Linfócitos	1ª	6.429,71	1.899,84	0,156
	2ª	7.371,42	2.460,26	

Teste t Student para amostras pareadas ($p<0,05$).

Na análise do eritrograma das amostras coletadas nas duas fases do experimento, observou-se reduções estatisticamente não significativas. Os eritrócitos reduziram de $3.721.428,57 \pm 422.772,11/\text{mm}^3$ para $3.678.571,42 \pm 275.062,43 /\text{mm}^3$ ($p=0,704$), a hemoglobina, de $10,95 \pm 1,22$ g/dl para $10,80 \pm 0,86$ g/dl ($p=0,676$), enquanto o hematócrito reduziu de $33,07 \pm 3,79$ % para $32,71 \pm 2,43$ % ($p=0,728$). A contagem plaquetária apresentou um aumento não significativo de $354.857,14 \pm 65.497,92 /\text{mm}^3$ para $357.428,57 \pm 45.128,38 /\text{mm}^3$.

A tabela 4 resume os resultados da análise do eritrograma e contagem de plaquetas, e os valores destas variáveis, obtidos nas coletas da 1ª e 2ª fases do experimento, são expressos no Anexo, tabela 3.

TABELA 4: Análise do eritrograma e contagem plaquetária.

Variável	Fase	Média	Desvio Padrão	p
Eritrócitos (n/mm^3)	1ª	3.721.428,57	422.772,11	0,704
	2ª	3.678.571,42	275.062,43	
Hematócrito (%)	1ª	33,07	3,79	0,728
	2ª	32,71	2,43	
Hemoglobina (g/dl)	1ª	10,95	1,22	0,676
	2ª	10,80	0,86	
Plaquetas (n/mm^3)	1ª	354.857,14	65.497,92	0,841
	2ª	357.428,57	45.128,38	

Teste t Student para amostras pareadas ($p<0,05$).

5.3. Análise Morfométrica da parede arterial

A análise da morfometria da parede arterial foi realizada com comparações entre os grupos *STENT* e *NÃO STENT* e, dentro de cada grupo, entre a artéria carótida comum direita, manipulada pela intervenção de cada grupo, e a artéria carótida comum esquerda, livre de intervenção.

5.3.1. Comparação entre os Grupos *STENT* e *NÃO STENT*

Quando comparadas as áreas das camadas arteriais entre os grupos *STENT* e *NÃO STENT*, observou-se uma diferença estatisticamente significativa apenas entre as áreas intimaes dos dois grupos: 0,1689 mm² (0,1224-0,3979) no grupo *STENT* e 0,0021 mm² (0,0014-0,0038) no grupo *NÃO STENT* (p=0,008). Na análise das áreas lúminais e da camada média, as diferenças não foram significativas.

O índice intimal apresentou diferença estatisticamente significativa, variando de 2,8679 (2,3989-3,8422), no grupo *STENT*, e 0,0454 (0,0310-0,0842), no grupo *NÃO STENT* (p=0,001).

Dentre as relações calculadas entre as áreas de cada camada arterial e o peso, apenas a relação área intimal/peso apresentou variações estatisticamente significativas, variando de 0,3753 mm²x10²/kg (0,2609-0,8289), no grupo *STENT*, e 0,0046 mm²x10²/kg (0,0032-0,0088), no grupo *NÃO STENT* (p=0,012). As relações área luminal/peso e área da média/peso não apresentaram variações estatisticamente significativas. A tabela 5 resume os resultados das análises realizadas a partir das áreas das camada arterial e do índice intimal, bem como, suas relações com o peso do animal,

apresentando a respectiva mediana e intervalos entre quartis (percentis 25-75).

TABELA 5: Análise morfométrica das áreas e de suas relações nos grupos *STENT* e *NÃO STENT*.

Variável	<i>STENT</i> (n = 7)	<i>NÃO STENT</i> (n = 7)	p
Área Luminal (mm ²)	6,8812 (3,0201-8,0400)	3,5980 (2,6660-5,2890)	0,179
Área da Íntima (mm ²)	0,1689 (0,1224-0,3979)	0,0021 (0,0014-0,0038)	0,008*
Área da Média (mm ²)	6,4890 (5,1023-8,8180)	4,9720 (4,5125-5,2190)	0,141
Índice Intimal	2,8679 (2,3989-3,8422)	0,0454 (0,0310-0,0842)	0,001*
Luminal / Peso (mm ² /Kg)	0,1529 (0,0702-0,1873)	0,0799 (0,0635-0,1150)	0,224
Íntima / Peso (x10 ² mm ² /Kg)	0,3753 (0,2609-0,8289)	0,0046 (0,0032-0,0088)	0,012*
Média / Peso (mm ² /Kg)	0,1310 (0,1085-0,2099)	0,1108 (0,1005-0,1243)	0,179

Teste t de Mann-Whitney (p<0,05).

Valores: Medianas com intervalos entre quartis (percentis 25-75) entre parênteses.

Notação: n: nº de animais por grupo; * significância estatística.

5.3.2. Grupo *STENT*: ACCD e ACCE

Quando realizamos as análises da morfometria comparando as áreas das diversas camadas das artérias carótidas comuns direitas, de cada animal do grupo *STENT*, com a respectiva artéria carótida contralateral não lesada, encontramos diferenças estatisticamente significativas: a área

luminal variou de 6,8812 mm² (3,0201-8,0400), no lado direito, e 15,6323 mm² (14,8350-17,0960), no lado esquerdo (p=0,018); a área intimal variou de 0,1689 mm² (0,1224-0,3979), no lado direito, e 0,0014 mm² (0,0011-0,0018), no lado esquerdo (p=0,018). As diferenças entre as áreas da camada média não foram significativas.

O índice intimal apresentou diferença estatisticamente significativa, variando de 2,8679 (2,3989-3,8422), no lado direito, e 0,0302 (0,0208-0,0361), no lado esquerdo (p=0,018).

Dentre as relações calculadas entre as áreas de cada camada arterial e o peso, a relação área intimal/peso e a relação área luminal/peso foram significativas, variando, respectivamente, de 0,3753 mm²x10²/kg (0,2609-0,8289), no lado direito com *stent*, e 0,0032 mm²x10²/kg (0,0024-0,0038), no lado esquerdo normal não manipulado (p=0,018). A relação área da média/peso não apresentou diferença estatisticamente significativa, variando de 0,1310 mm²/kg (0,1085-0,2099), no lado direito com *stent* e 0,1091 mm²/kg (0,106-0,1143), no lado esquerdo normal não manipulado (p=0,063).

A tabela 6 resume os resultados das análises realizadas a partir das áreas das camadas arteriais e suas relações com o peso do animal e o índice intimal das artérias carótidas comuns do grupo *STENT*, contra as mesmas variáveis aferidas nas artérias carótidas comuns esquerdas (não manipuladas), de cada animal, apresentando a respectiva mediana e intervalos entre quartis (percentis 25-75).

TABELA 6: Análise morfométrica das áreas e de suas relações no grupo *STENT*.

Variável	<i>STENT</i> ACCD	CONTROLE ACCE	p
Área Luminal (mm ²)	6,8812 (3,0201-8,0400)	15,6323 (14,8350-17,0960)	0,018*
Área da Íntima (mm ²)	0,1689 (0,1224-0,3979)	0,0014 (0,0011-0,0018)	0,018*
Área da Média (mm ²)	6,4890 (5,1023-8,8180)	4,9820 (4,6325-5,3020)	0,063
Índice Intimal	2,8679 (2,3989-3,8422)	0,0302 (0,0208-0,0361)	0,018*
Luminal / Peso (mm ² /Kg)	0,1529 (0,0702-0,1873)	0,3497 (0,3156-0,3722)	0,018
Íntima / Peso (x10 ² mm ² /Kg)	0,3753 (0,2609-0,8289)	0,0032 (0,0024-0,0038)	0,018*
Média / Peso (mm ² /Kg)	0,1310 (0,1085-0,2099)	0,1091 (0,1060-0,1143)	0,063

Teste t de Wilcoxon (p<0,05).

Valores: Medianas com intervalos entre quartis (percentis 25-75) entre parênteses.

Notação: n: nº de animais por grupo; * significância estatística; ACCD: Artéria Carótida Comum Direita; ACCE: Artéria Carótida Comum Esquerda.

5.3.3. Grupo NÃO *STENT*: ACCD e ACCE

Quando realizamos as análises da morfometria, comparando as áreas das diversas camadas das artérias carótidas comuns direitas, de cada animal do grupo NÃO *STENT*, com a respectiva artéria carótida contralateral não lesada, encontramos diferenças estatisticamente significativas: a área luminal variou de 3,5980 mm² (2,6660-5,2890), no lado direito, e 13,5620

mm² (7,0320-17,3210), no lado esquerdo (p=0,018); a área intimal variou de 0,0021 mm² (0,0014-0,0038), no lado direito, e 0,0016 mm² (0,0013-0,0026) no lado esquerdo (p=0,018). As diferenças entre as áreas da camada média não foram significativas.

O índice intimal apresentou diferença estatisticamente significativa, variando de 0,0454 (0,0310-0,0842), no lado direito, e 0,0273 (0,0237-0,0646), no lado esquerdo (p=0,018). Dentre as relações calculadas entre as áreas de cada camada arterial e o peso, a relação área intimal/peso e a relação área luminal/peso foram significativas, variando, respectivamente, de 0,0046 mm²x10²/kg (0,0032-0,0088), no lado direito, e 0,0035 mm²x10²/kg (0,0028-0,0060), no lado esquerdo (p=0,018). A relação área da média/peso não apresentou diferença estatisticamente significativa.

A tabela 7 resume os resultados das análises realizadas a partir das áreas das camadas arteriais e suas relações com o peso do animal e o índice intimal das artérias carótidas comuns do grupo NÃO *STENT*, contra as mesmas variáveis aferidas nas artérias carótidas comuns esquerdas (não manipuladas) de cada animal, apresentando a respectiva mediana e intervalos entre quartis (percentis 25-75).

Os dados morfométricos individualizados das áreas luminal, intimal e da camada média estão consignados no Anexo, tabela 4. Os resultados do índice intimal e as relações entre as áreas das camadas arteriais e o peso dos animais encontram-se no Anexo, tabela 5.

TABELA 7: Análise morfométrica das áreas e de suas relações no grupo NÃO STENT.

Variável	NÃO STENT ACCD	CONTROLE ACCE	p
Área Luminal (mm ²)	3,5980 (2,6660-5,2890)	13,5620 (7,032-17,3210)	0,018*
Área da Íntima (mm ²)	0,0021 (0,0014-0,0038)	0,0016 (0,0013-0,0026)	0,018*
Área da Média (mm ²)	4,9720 (4,5125-5,2190)	5,4002 (4,2090-5,8602)	0,499
Índice Intimal	0,0454 (0,0310-0,0842)	0,0273 (0,0237-0,0646)	0,018*
Luminal / Peso (mm ² /Kg)	0,0799 (0,0635-0,1150)	0,3082 (0,1674-0,3824)	0,018*
Íntima / Peso (x10 ² mm ² /Kg)	0,0046 (0,0032-0,0088)	0,0035 (0,0028-0,0060)	0,018*
Média / Peso (mm ² /Kg)	0,1108 (0,1005-0,1243)	0,1189 (0,0956-0,1389)	0,499

Teste t de Wilcoxon (p<0,05).

Valores: Medianas com intervalos entre quartis (percentis 25-75) entre parênteses.

Notação: n: nº de animais por grupo; * significância estatística; ACCD: Artéria Carótida Comum Direita; ACCE: Artéria Carótida Comum Esquerda.

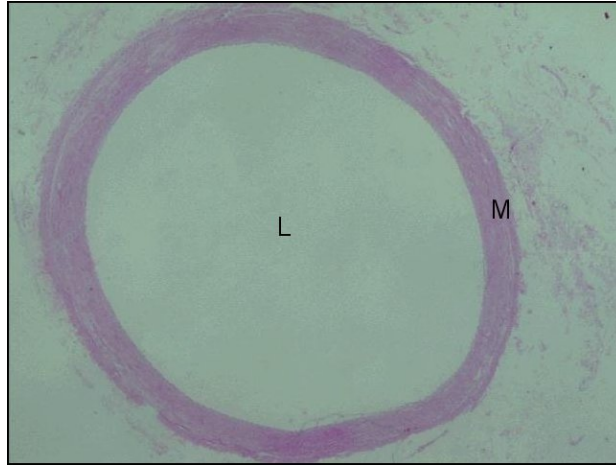


Figura 1. Fotomicrografia da artéria carótida comum esquerda normal de suíno, não lesada. Coloração: hematoxilina e eosina. Magnificação original 12,5x. Não se observa espessamento da camada íntima. L indica a luz do vaso e M indica a camada média.

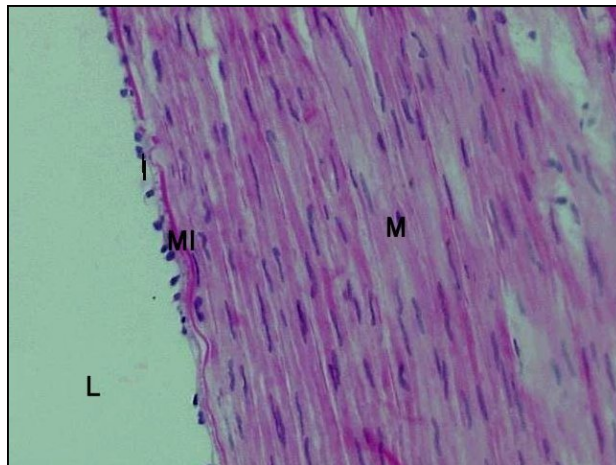


Figura 2. Fotomicrografia da artéria carótida comum esquerda normal de suíno, não lesada. Coloração: hematoxilina e eosina. Magnificação original 100x. Observa-se delgada camada íntima delimitada da camada média pela membrana elástica interna. L indica a luz do vaso, I indica a camada íntima, M indica a camada média e MI indica a membrana elástica interna.

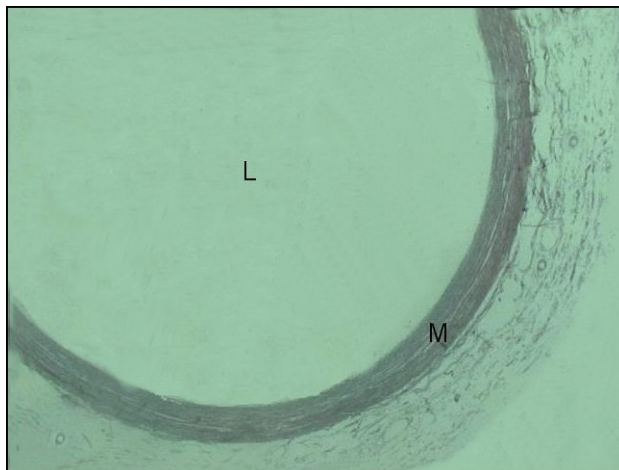


Figura 3. Fotomicrografia da artéria carótida comum esquerda normal de suíno, não lesada. Coloração: Verhoeff. Magnificação original 12,5x. Não se observa espessamento da camada íntima. L indica a luz do vaso e M indica a camada média.

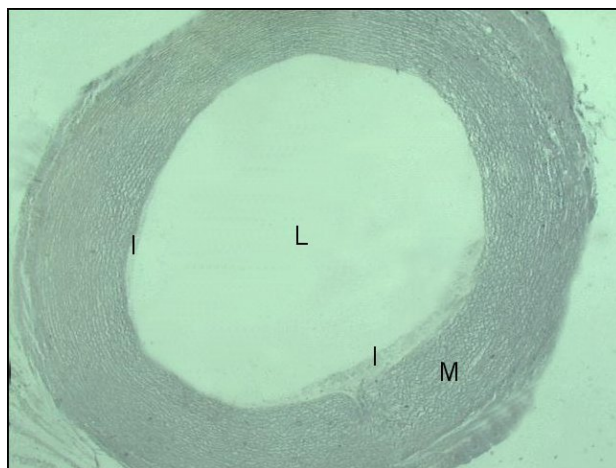


Figura 4. Fotomicrografia da artéria carótida comum direita de suíno, do grupo NÃO STENT, após 4 semanas da lesão. Coloração: Verhoeff. Magnificação original 12,5x. Observa-se discreto espessamento irregular da camada íntima. I indica a camada íntima, L indica a luz do vaso e M indica a camada média.

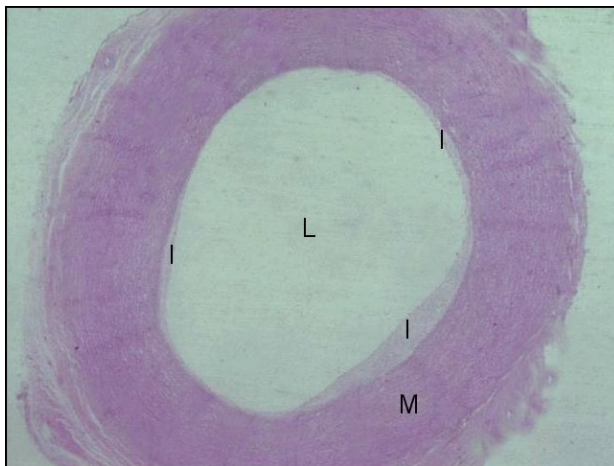


Figura 5. Fotomicrografia da artéria carótida comum direita de suíno, do grupo NÃO *STENT*, após 4 semanas da lesão. Coloração: hematoxilina e eosina. Magnificação original 12,5x. Observa-se discreto espessamento irregular da camada íntima. I indica a camada íntima, L indica a luz do vaso e M indica a camada média.

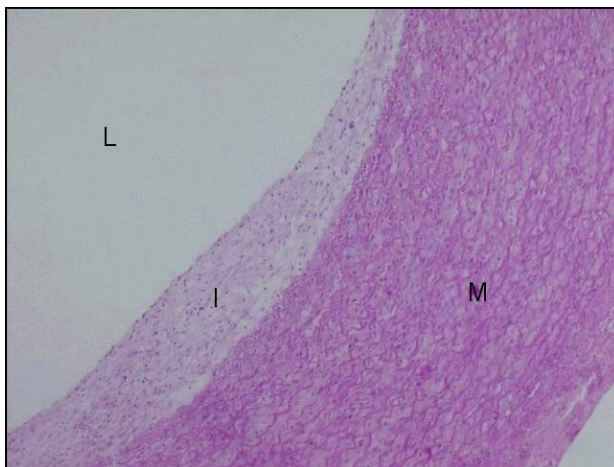


Figura 6. Fotomicrografia da artéria carótida comum direita de suíno, do grupo NÃO *STENT*, após 4 semanas da lesão. Coloração: hematoxilina e eosina. Magnificação original 100x. Em detalhe, observa-se o discreto espessamento da camada íntima. I indica a camada íntima, L indica a luz do vaso e M indica a camada média.

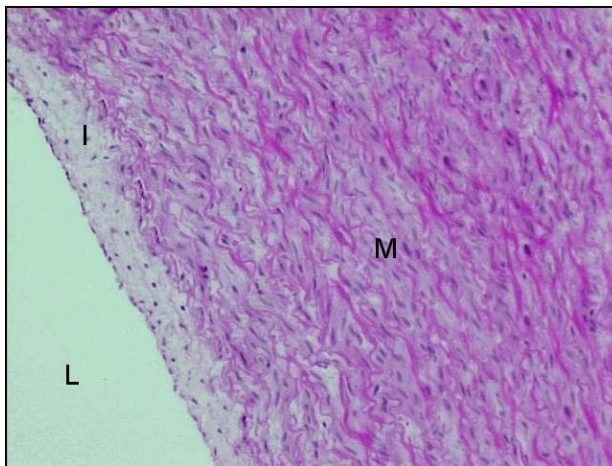


Figura 7. Fotomicrografia da artéria carótida comum direita de suíno, do grupo NÃO *STENT*, após 4 semanas da lesão. Coloração: hematoxilina e eosina. Magnificação original 100x. Em detalhe, observa-se o discreto espessamento da camada íntima. I indica a camada íntima, L indica a luz do vaso e M indica a camada média.

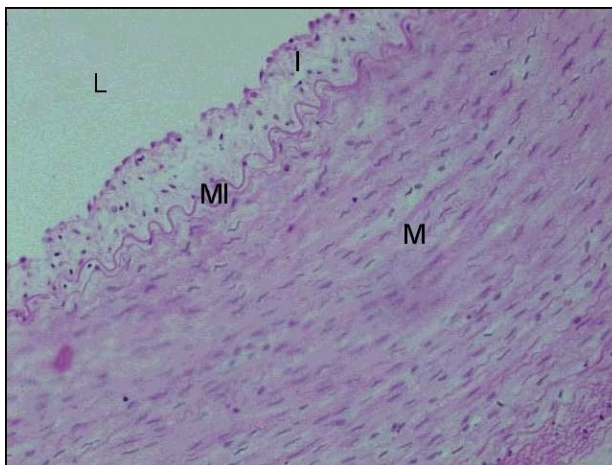


Figura 8. Fotomicrografia da artéria carótida comum direita de suíno, do grupo NÃO *STENT*, após 4 semanas da lesão. Coloração: hematoxilina e eosina. Magnificação original 100x. Observa-se com clareza a membrana elástica interna delimitando a camada íntima espessada da camada média. I indica a camada íntima, L indica a luz do vaso, M indica a camada média e MI indica a membrana elástica interna.

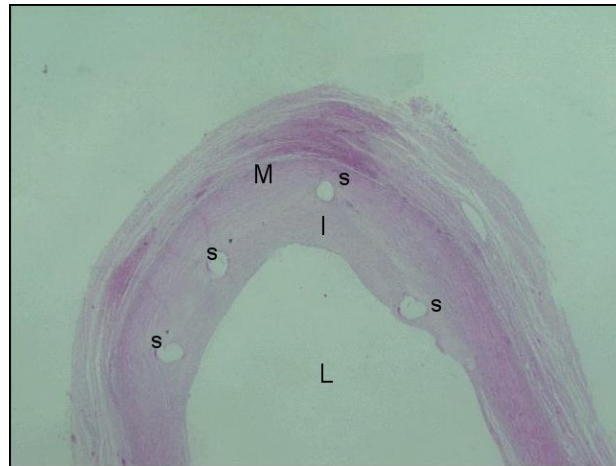


Figura 9. Fotomicrografia da artéria carótida comum direita de suíno, do grupo *STENT*, após 4 semanas do implante. Coloração: hematoxilina e eosina. Magnificação original 12,5x. Observa-se os sítios de 4 fragmentos metálicos do *stent* envolvidos por camada intimal espessada. I indica a camada íntima, L indica a luz do vaso, M indica a camada média e S os locais dos fragmentos metálicos do *stent* (retirados).

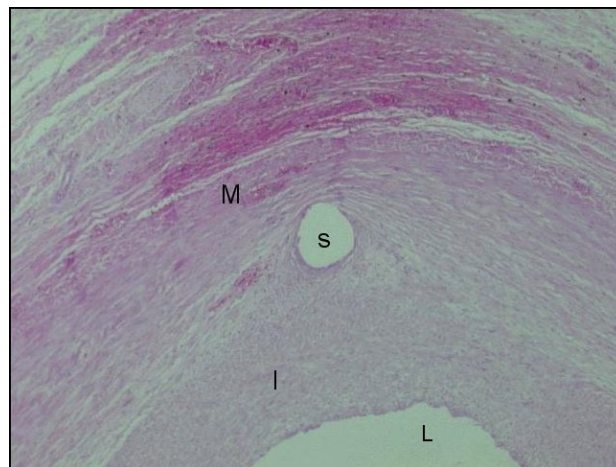


Figura 10. Fotomicrografia da artéria carótida comum direita de suíno, do grupo *STENT*, após 4 semanas do implante. Coloração: hematoxilina e eosina. Magnificação original 40x. Em detalhe, observa-se o intenso espessamento intimal envolvendo o sítio de um fragmento metálico do *stent*. I indica a camada íntima, L indica a luz do vaso, M indica a camada média e S o local do fragmento metálico do *stent* (retirado).



Figura 11. Fotomicrografia da artéria carótida comum direita de suíno, do grupo *STENT*, após 4 semanas do implante. Coloração: hematoxilina e eosina. Magnificação original 12,5x. Observa-se os sítios dos fragmentos metálicos do *stent* envolvidos por camada intimal espessada. I indica a camada íntima, L indica a luz do vaso, M indica a camada média e S os locais dos fragmentos metálicos do *stent* (retirados).

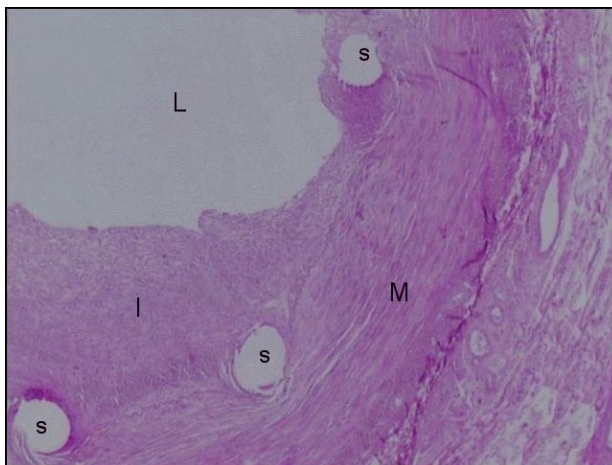


Figura 12. Fotomicrografia da artéria carótida comum direita de suíno, do grupo *STENT*, após 4 semanas do implante. Coloração: hematoxilina e eosina. Magnificação original 40x. Em detalhe, observa-se o intenso espessamento intimal envolvendo os sítios de três fragmentos metálicos do *stent*. I indica a camada íntima, L indica a luz do vaso, M indica a camada média e S os locais dos fragmentos metálicos do *stent* (retirados).

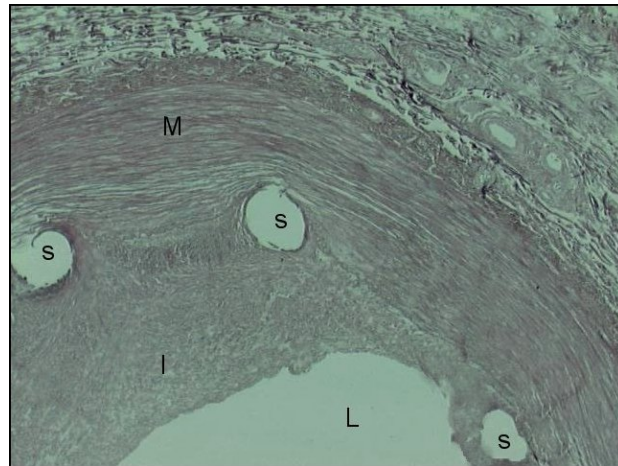


Figura 13. Fotomicrografia da artéria carótida comum direita de suíno, do grupo *STENT*, após 4 semanas do implante. Coloração: Verhoeff. Magnificação original 40x. Em detalhe, observa-se o intenso espessamento intimal envolvendo os sítios de três fragmentos metálicos do *stent*. I indica a camada íntima, L indica a luz do vaso, M indica a camada média e S os locais dos fragmentos metálicos do *stent* (retirados).

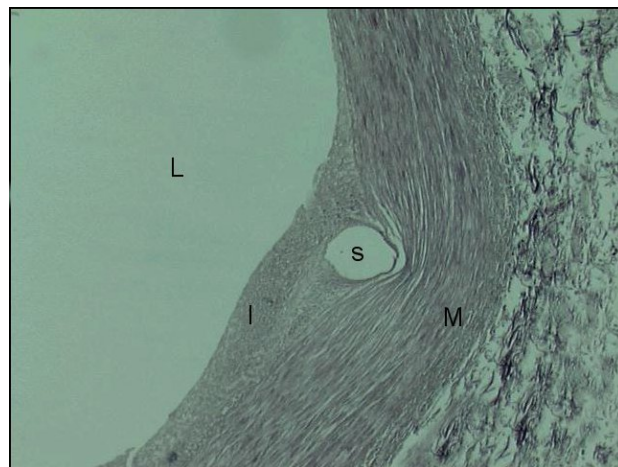


Figura 14. Fotomicrografia da artéria carótida comum direita de suíno, do grupo *STENT*, após 4 semanas do implante. Coloração: Verhoeff. Magnificação original 40x. Em detalhe, observa-se o intenso espessamento intimal envolvendo o sítio de um fragmento metálico do *stent*. I indica a camada íntima, L indica a luz do vaso, M indica a camada média e S o local do fragmento metálico do *stent* (retirado).

6. DISCUSSÃO

A arteriosclerose é a principal causa de morte não traumática em países desenvolvidos e é a grande responsável pela patogênese dos infartos cerebral e miocárdico, das gangrenas e perdas de função de membros (ROSS, 1993a; ROSS, 1993b). No passado, todos os pacientes com aterosclerose obliterante eram controlados com tratamento conservador ou por cirurgia reconstrutora vascular. Atualmente, a angioplastia transluminal percutânea e as próteses endoluminares proporcionam uma alternativa importante para tratar pacientes selecionados.

Anualmente, são realizadas mais de 300.000 angioplastias nos Estados Unidos (MULLER *et al.*, 1992) e cerca de 10.000 no Brasil (CARAMORI *et al.*, 1997b). Devido ao fenômeno da reestenose, inúmeros procedimentos necessitam ser repetidos.

A reestenose, após uma angioplastia coronariana realizada com sucesso, ocorre em cerca de 20 a 50% das artérias tratadas dentro de 3 a 6 meses após o procedimento (ANDERSEN *et al.*, 1996). A curto prazo, o implante de *stents* coronarianos reduz significativamente a reestenose, mas

a reincidência ocorre em mais de 20% dos pacientes após seis meses (BAIM *et al.*, 1993).

Nas artérias periféricas, existem poucos estudos controlados disponíveis. No segmento ilíaco, RICHTER *et al.* (1992) descreveram um sucesso clínico de 70% das angioplastias e 93% dos *stents*, após 5 anos de acompanhamento (*The Richter study*). TETTEROO *et al.* (1998) relataram melhora clínica em 78% dos pacientes submetidos ao implante de *stents* em artérias ilíacas após 9 meses, porém 43% referiam claudicação intermitente após 2 anos (*The Dutch trial*). LENNOX *et al.* (1999) apresentaram 36% de reestenoses no segmento fêmoro-poplíteo e 50% no segmento ilíaco após 24 semanas da realização de angioplastias.

Em artérias renais, BAUMGARTNER *et al.* (1997) e TULLIS *et al.* (1997) apresentaram, respectivamente, 27% e 18% de reestenoses após 12 meses de seguimento após angioplastia.

YADAV *et al.* (1997) descreveram reestenoses em 4,9% dos pacientes submetidos ao implante de *stents* em artérias carótidas. Também em artérias carótidas, SHAWL *et al.* (2000) apresentaram 2% de reestenoses, após um acompanhamento de 19 meses.

A realização de procedimentos diagnósticos e terapêuticos repetitivos acresce morbimortalidade aos pacientes e um ônus social e econômico importante. A necessidade de estudos para a análise da hiperplasia intimal, especialmente aquela envolvida no implante de *stent*, justifica este experimento.

Além disso, em países emergentes como o Brasil, onde o acesso a novas tecnologias é dificultado por custos econômicos elevados, alternativas

de menor custo devem ser criativamente almeçadas. Assim, a avaliação, em modelo animal, de um *stent* produzido em nosso meio, é passo mandatório nesta busca de diminuição de custos, prevendo o uso posterior em humanos.

O projeto deste trabalho enfoca o implante de uma prótese endoluminal tipo *stent*, auto-expansível, confeccionada em aço inoxidável da série 316L, com 3 cm de comprimento e 3,8 mm de diâmetro final, na artéria carótida comum direita de suínos, como indutor do desenvolvimento de hiperplasia intimal na parede do vaso adjacente ao implante. As comparações são realizadas contra a artéria carótida comum direita manipulada, mas sem o implante do *stent*, de suínos controles e contra a artéria carótida comum contralateral não manipulada de cada animal.

UEDA *et al.* (1991) estudaram a morfometria e a imunohistoquímica de artérias coronárias de quatro corações humanos de pacientes falecidos após angioplastia inicialmente efetiva.

A necessidade de um estudo *in vivo* para avaliar a hiperplasia intimal, bem como a exigência da ressecção do tecido adjacente ao implante para análise morfométrica, aliados aos aspectos éticos agregados aos experimentos em humanos, indicam o modelo animal como substrato de eleição para este trabalho.

Idealmente, o espécime a ser estudado deve ter um tamanho e estrutura histológica e bioquímica similares às artérias humanas (ANDERSEN *et al.*, 1996). A estrutura morfológica das artérias elásticas, como a aorta e artérias carótidas e ilíacas, são muito similares em todos os mamíferos adultos. Há uma unidade lamelar da camada média, sendo o

número de unidades proporcional ao raio do vaso. Esta estrutura é relativamente constante entre as classes de vertebrados superiores, com discretas variações entre as espécies e quanto à idade do animal. Em contraste, o conteúdo de elastina de artérias musculares varia com o tamanho do animal. A quantidade de elastina nas artérias de suínos e cães é similar à encontrada em humanos e é superior àquelas encontradas em roedores e aves. Em pequenos animais, incluindo ratos e coelhos, o espaço subendotelial é estreito e virtualmente acelular. Tal estrutura não é encontrada em artérias humanas, exceto em período fetal, restringindo o emprego desses animais como modelo experimental (MULLER *et al.*, 1992).

Entre diversos modelos estudados, apenas alguns têm demonstrado correlação com ensaios clínicos. Drogas que obtiveram efeito inibitório sobre a hiperplasia intimal, como o cilazapril, em ratos, e a lovastatina, em coelhos, não foram efetivas em suínos e tampouco em humanos (CARAMORI, 1995; BERGER *et al.*, 1996). ANDERSEN *et al.* (1996) utilizaram modelos suínos por considerarem inadequados os modelos de pequenos animais, cuja resposta à injúria, segundo esses autores, difere significativamente da humana.

Os modelos caninos encontram dificuldades adaptativas com humanos pelas diferenças quanto aos sítios de acometimento da aterosclerose. Em cães, a preferência é por pequenas artérias, em contraposição aos humanos, onde são acometidos preferencialmente os grandes vasos (MULLER *et al.*, 1992).

Outros primatas não humanos, como o macaco *rhesus* (*Macaca mulatta*) e os babuínos, apresentam compatibilidades com os humanos, mas

a disponibilidade e o custo do animal, bem como a dificuldade de manuseio e a suscetibilidade destes animais a doenças, quando em cativeiro, dificultam sua escolha como modelo experimental (MULLER *et al.*, 1992).

Vários têm sido os estudos com modelos suínos para o estudo do espessamento intimal em resposta à lesão (LAIRD *et al.*, 1996; LINK *et al.*, 1996; LAMAWANSA *et al.*, 1997; POST *et al.*, 1997). A morfologia e a distribuição das lesões ateroscleróticas dos suínos são compatíveis com aquelas apresentadas por humanos (MULLER *et al.*, 1992). A escolha do suíno como modelo animal deste estudo baseou-se nas semelhanças morfo-fisiológicas com os humanos, bem como na suscetibilidade espontânea à aterosclerose, comum a ambas as espécies.

Dentre os modelos experimentais em suínos, nenhum tem demonstrado superioridade sobre os demais (CARAMORI, 1995). Neste estudo, foram utilizados suínos de raça mista (*Large White x Landrace*) tanto pela facilidade de obtenção dos animais, como pela familiaridade no trato destes animais em cativeiro.

LAIRD *et al.* (1996) utilizaram suínos com peso entre 20 e 30 kg, enquanto KARAS *et al.* (1992) e SCHWARTZ, R.S. *et al.* (1992) fizeram uso de suínos variando entre 25 e 35 kg. SMET *et al.* (1997) utilizaram microssuínos *yucatan* com peso médio de 22,5 kg, enquanto HONG *et al.* (1997) e BYER *et al.* (1998) utilizaram suínos com peso médio de 50 kg.

O peso inicial dos animais, neste estudo, variou de 28 a 33 kg. Este peso foi estimado com base no estudo piloto que testou a dinâmica do experimento dimensionando o tamanho do animal e o diâmetro ideal do *stent*.

BYER *et al.* (1998), que se utilizaram de suínos maiores, implantaram *stents* maiores, com diâmetro de 0,5mm. SMET *et al.* (1997), que fizeram uso de suínos menores, o fizeram pois seu estudo mantinha os animais sob avaliação por seis meses, com considerável ganho de peso nesse período. Este estudo utilizou-se de suínos de peso médio 30 kg e *stents* dimensionados para tal, com diâmetro de 3,8 mm; o ganho diário de peso dos animais é de cerca de 1 kg/dia, gerando uma quase duplicação do tamanho dos animais durante a segunda fase do experimento, e dificultando as técnicas anestésicas e a manipulação, transporte e manutenção dos animais.

A técnica anestésica utilizada em suínos varia nos diversos estudos da literatura. O uso de xilasina e quetamina foi empregado por SCHWARTZ, R.S. *et al.* (1992) e LAIRD *et al.* (1996). STEELE *et al.* (1985) realizaram sedação com quetamina, seguida de indução e manutenção anestésicas com éter e halotano inalatórios. SMET *et al.* (1997) utilizaram-se de metonidato seguido de manutenção inalatória com halotano. CARAMORI (1995) e EGGERS (1998) utilizaram sedação com midazolam intramuscular seguida de indução anestésica com tiopental sódico e manutenção com halotano, exatamente nos moldes utilizados neste trabalho.

Alguns autores se utilizaram da entubação oro-traqueal para a ventilação respiratória (KARAS *et al.*, 1992; ANDERSEN *et al.*, 1996; HONG *et al.*, 1997; BYER *et al.*, 1998). Outros utilizaram ventilação por máscara facial (SCHWARTZ, R.S. *et al.*, 1992; CARAMORI, 1995). A ventilação respiratória, neste experimento, foi realizada por máscara facial com ar

ambiente e oxigênio, sendo eficaz e não apresentando limitações ao experimento ou dano aos animais.

O uso de halotano, mais freqüente em suínos do que em humanos, está relacionado com a ocorrência de hipertermia maligna. Em seu experimento, CARAMORI (1995) relata a morte de 2 animais que apresentaram hipertermia durante o procedimento. No presente estudo, apenas um animal morreu por quadro compatível com hipertermia maligna; porém, a morte ocorreu após a retirada do espécime arterial, durante a segunda fase do experimento, não exigindo sua exclusão do estudo.

O fluxo sangüíneo da artéria submetida ao implante tem influência no desenvolvimento de hiperplasia intimal. Enxertos vasculares apresentam maior espessamento intimal quando implantados em condições de baixo fluxo sangüíneo do que em fluxo sangüíneo elevado (BASSIOUNY *et al.*, 1998; CUCINA *et al.*, 1998). O fluxo sangüíneo regula o diâmetro vascular através do *shear stress*, ou tensão tangencial (PAINTER *et al.*, 1991; BASSIOUNY *et al.*, 1992). Em situação de fluxo laminar, a tensão tangencial é diretamente proporcional à velocidade do fluxo e à viscosidade sangüínea, e inversamente proporcional ao cubo do raio do vaso (CARAMORI *et al.*, 1997a).

Neste estudo, para que se certificasse de que não havia obstáculos que reduzissem o fluxo sangüíneo, aumentando assim a possibilidade de hiperplasia intimal, bem como a perviedade arterial, foram realizadas arteriografias de todos os animais, nas duas fases do experimento. A técnica utilizada foi a injeção direta de 1 ml/Kg de Iothalamato Meglumina. BYER *et*

al. (1998), utilizaram, com resultados adequados, a mesma técnica arteriográfica.

A artéria carótida tem sido utilizada, para estudo morfométrico arterial, em diversos trabalhos (STEELE *et al.*, 1985; LINK *et al.*, 1996; BYER *et al.*, 1998; EGGERS, 1998). A opção pela artéria carótida comum, neste estudo, foi baseada no fato de tratar-se de um vaso de fluxo sanguíneo elevado, além de ser facilmente acessível através de dissecação e ter um diâmetro variando entre 3 e 5 mm.

JORGENSEN *et DOBRIN* (1983) utilizaram em cães e, posteriormente, CARAMORI *et al.* (1997b), em suínos, um modelo de injúria arterial com cateter balão em artérias carótidas disseçadas sob visão direta, sem fluoroscopia. MARIN *et al.* (1995) utilizaram uma prótese endoluminal, acoplado um *stent* a um PTFE, introduzida por dissecação da artéria femoral.

WRIGHT *et al.* (1985) implantaram, sob dissecação direta, *stents* de aço inoxidável em aorta e veia cava de cães, puncionando o vaso com um cateter de teflon para a introdução do *stent*. Da mesma forma, BYER *et al.* (1998) se utilizaram de artérias carótidas e ilíacas para o implante de *stents* sob visão direta, implantados por introdutor cilíndrico rígido via arteriotomia transversa, exatamente nos moldes utilizados neste estudo.

Durante a realização do projeto piloto deste estudo, houve dificuldades técnicas de adequação da relação entre o diâmetro do vaso e as dimensões do *stent*. BYER *et al.* (1998) apresentaram dificuldades semelhantes em seu estudo. Inicialmente, utilizaram as artérias ilíacas dos animais e, somente após o uso local de papaverina, com efeito

antiespasmódico, conseguiram a utilização efetiva das artérias carótidas em seu experimento. EGGERS (1998) também utilizou papaverina aplicada externamente ao vaso carotídeo. O presente estudo utilizou-se da aplicação local de cloridrato de papaverina, pois durante a dissecação da artéria carótida do suíno ocorre severo vasoespasmos, dificultando o manejo cirúrgico.

Até o momento, não há modelo de injúria arterial que recrie todos os fatores envolvidos no desenvolvimento da obstrução reestenótica humana. O presente estudo aplicou um método de injúria vascular, utilizando artérias carótidas normais, sem a indução prévia de lesão arteriosclerótica. No grupo *STENT*, realizou-se o simples implante do *stent* com um introdutor, sem dilatação do vaso, enquanto que no grupo *NÃO STENT* realizou-se apenas a inserção do introdutor, em ambos os casos sob arteriotomia transversa.

A indução da hiperplasia da íntima através da injúria de um vaso normal não aterosclerótico com um *stent* foi defendida por MULLER *et al.* (1992), sendo considerada uma alternativa para criar uma injúria arterial crônica controlada. Outros autores (KARAS *et al.*, 1992; SCHWARTZ, R.S. *et al.*, 1992) também se utilizaram de artérias normais para a análise morfométrica de artérias submetidas ao implante de *stents*.

O controle da injúria em resposta à lesão vascular tem sido realizado de diversas maneiras. EGGERS (1998) utilizou-se de um segmento arterial normal para comparar a hiperplasia intimal de segmentos de artérias adjacentes a anastomoses distais de derivações com PTFE. CARAMORI *et al.* (1997b) utilizaram artérias normais de suínos controles para a análise morfométrica de artérias carótidas submetidas à angioplastia. MORE *et al.*

(1994) compararam as alterações em artérias ilíacas lesadas por angioplastia com as artérias ilíacas contralaterais não lesadas, da mesma forma que GEARY *et al.* (1998) em seu estudo em primatas.

No presente estudo, não se realizou o controle induzindo a injúria com o introdutor na artéria carótida contralateral, pois tal procedimento poderia levar a alterações do fluxo sanguíneo carotídeo, influenciando bilateralmente no espessamento intimal.

Com a finalidade de evitar alterações no fluxo sanguíneo, foi utilizado, neste estudo, um outro grupo de animais como controle, cujas artérias carótidas foram igualmente manipuladas com o introdutor, sem o implante do *stent*. Entretanto, o presente estudo foi realizado sob dissecação direta do vaso, e os resultados encontrados poderiam ser atribuídos à injúria causada pela dissecação do vaso, e não pela presença do *stent* em si. Embora o segmento arterial onde o *stent* era implantado não fosse dissecado, optou-se por utilizar a artéria carótida contralateral normal não lesada como outro controle neste experimento.

Como o objetivo deste estudo é avaliar a reação crônica isolada ao *stent* como corpo estranho sobre a parede arterial e não a reação à lesão da angioplastia em si, largamente estudada na literatura, utilizou-se *stents* auto-expansíveis. No grupo controle, realizou-se a lesão igualmente sem a dilatação do vaso. A angioplastia prévia ou a expansão dos *stents* por balões são acompanhadas de maior hiperplasia intimal por induzirem uma injúria mais acentuada (SCHÜRMAN *et al.*, 1995), e poderiam alterar os resultados deste estudo.

Este estudo utilizou anticoagulação com heparina endovenosa na dose de 100 u.i./kg, com o objetivo de evitar eventos trombóticos e embólicos decorrentes do pinçamento da artéria carótida comum. Procedimento idêntico é verificado nos estudos de STEELE *et al.* (1985), SCHWARTZ, R.S. *et al.* (1992), POST *et al.* (1997) e SMET *et al.* (1997).

Suínos criados em pastagens, sem suplementação de dieta, desenvolvem lesões ateroscleróticas dentro de quatro a oito anos. Em contraste, suínos criados com dietas ricas em colesterol rapidamente desenvolvem mudanças no perfil lipídico, fato semelhante ao que acontece em humanos. Há uma marcada elevação no colesterol total e LDL, com a inversão da relação HDL/LDL, de >1 para <1 (MULLER *et al.*, 1992).

O potencial aterogênico de dietas ricas em colesterol já foi bem estabelecido em diversos estudos. KLYACHKIN *et al.* (1994) fizeram uso de dieta com colesterol a 1%, em coelhos. POST *et al.* (1997) e SMET *et al.* (1997) administraram uma dieta com colesterol a 1,5%, em suínos. Neste estudo, utilizou-se uma dieta de ração sem suplementação lipídica adicional, com o intuito de afastar o risco de hipercolesterolemia. Realizou-se dosagens do perfil lipídico dos animais nas duas fases do experimento, para um monitoramento lipídico efetivo.

A análise comparativa do perfil lipídico nas duas fases do experimento, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas, demonstrando não ter ocorrido interferência na evolução natural do processo proliferativo intimal. Os valores séricos médios de colesterol total e triglicérides encontrados neste estudo, descritos na tabela 2, encontram-se

dentro dos valores médios normais previstos para suínos jovens, respectivamente, 101 ± 13 mg% e 53 ± 19 mg% (STEELE *et al.*, 1985).

A viscosidade sangüínea tem influência direta no fluxo sangüíneo, sendo um dos determinantes do *shear stress* e, por conseqüência, agindo sobre a hiperplasia intimal (CARAMORI *et al.*, 1997a). A contagem de plaquetas e as alterações dos leucócitos são reconhecidas por sua participação na gênese da hiperplasia intimal (CHERVU *et MOORE*, 1990).

SCHÜRMAN *et al.* (1997) dosaram a leucometria de ovelhas como um método de controle da reação inflamatória sistêmica do implante de *stents*, em seu estudo morfométrico comparativo de *stents* recobertos e não recobertos com *Dacron*.

No presente estudo, foram monitorados os valores leucométricos totais e diferenciais, contagem de plaquetas e eritrometria. Nenhuma dessas variáveis apresentou alteração estatisticamente significativa que viesse a influir na hiperplasia intimal estudada.

STEELE *et al.* (1985) avaliaram a resposta à lesão em artéria carótida de suínos submetidos a angioplastia. Demonstraram que, durante a primeira semana, há a redução progressiva no número de plaquetas depositadas e início da reendotelização, com migração e proliferação progressivas de células musculares lisas, formando a neoíntima. A hiperplasia da íntima fica significativamente maior e mais uniforme aos 14 dias, tendendo a estabilizar-se após 30 ou 60 dias. CLOWES *et al.* (1983), estudando a resposta à injúria em ratos, encontrou alterações progressivas na superfície intimal nas primeiras 2 semanas. As alterações celulares

encontradas 3 meses após a lesão não demonstraram diferenças em relação às evidenciadas no final da segunda semana.

Com base nestes achados, diversos estudos têm utilizado o período de quatro semanas como ponto de corte para a análise das alterações da parede arterial (CRAGG *et al.*, 1983; KARAS *et al.*, 1992; SCHWARTZ, R.S. *et al.*, 1992; LAIRD *et al.*, 1996; HONG *et al.*, 1997; LAMAWANSA *et al.*, 1997; BYER *et al.*, 1998; LAFONT *et al.*, 1999;). Com base nesses estudos, utilizou-se um período de quatro semanas entre a 1ª e 2ª fases deste experimento, acreditando-se ser suficiente para a confirmação dos achados de espessamento intimal secundário ao implante do *stent*, e factível do ponto de vista do manejo logístico dos animais em cativeiro, como sugerem MULLER *et al.* (1992).

Os métodos de fixação do tecido arterial retirado para a análise morfométrica utilizados na literatura são diversos. São descritas fixações com glutaraldeído (SAREMBOCK *et al.*, 1989; PAN *et al.*, 1992; MORE *et al.*, 1994), agar-agar (POST *et al.*, 1997; SMET *et al.*, 1997), formalaldeído (O'DONOHUE *et al.*, 1991; KARAS *et al.*, 1992; SCHÜRMAN *et al.*, 1995; HEHRLEIN *et al.*, 1996; HONG *et al.*, 1997; LAMAWANSA *et al.*, 1997), etanol (LAIRD *et al.*, 1996) e associações destes com outros fixadores, como cacodilato sódico (WEIDINGER *et al.*, 1991; CHALMERS *et al.*, 1994) ou paraformaldeído (CARAMORI, 1995; ANDERSEN *et al.*, 1996).

São descritas ainda técnicas de fixação *in situ* (SMET *et al.*, 1997), por imersão do tecido ressecado (MARIN *et al.*, 1995; LINK *et al.*, 1996; NESCHIS *et al.*, 1998), ou fixação por distensão intraluminal (SAREMBOCK *et al.*, 1989; SCHWARTZ, R.S. *et al.*, 1992; LAIRD *et al.*, 1996;

LAMAWANSA *et al.*, 1997; POST *et al.*, 1997). Nos trabalhos que fixam os tecidos por distensão intraluminal, não há consenso quanto à pressão a ser submetida a artéria e tampouco quanto ao tempo de fixação sob pressão a ser empregado. Por outro lado, LAFONT *et al.* (1999) não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os resultados morfométricos de artérias fixadas com ou sem distensão intraluminal.

Na segunda fase deste experimento, as artérias carótidas bilaterais foram retiradas em bloco e, posteriormente, dissecadas. Os segmentos arteriais retirados foram irrigados com solução de cloreto de sódio a 0,9% e fixados com solução de formalina a 10%, sob pressão de 100 mmHg, durante 15 minutos.

O material no qual é incluído o tecido antes dos cortes histológicos também é motivo de debate na literatura. É descrito o uso de metacrilato (KARAS *et al.*, 1992; SCHÜRMAN *et al.*, 1995; HONG *et al.*, 1997), de resina epoxi-araldit (HEHRLEIN *et al.*, 1996) e, na maioria dos estudos, de parafina (WEIDINGER *et al.*, 1991; PAN *et al.*, 1992; LAIRD *et al.*, 1996; LINK *et al.*, 1996; LAMAWANSA *et al.*, 1997; POST *et al.*, 1997; SMET *et al.*, 1997).

Neste estudo, optou-se pela inclusão das peças em parafina, pelo seu baixo custo e pela familiaridade dos técnicos em patologia com a técnica.

A literatura também diverge quanto à coloração empregada nos diversos estudos morfométricos. Mais comumente são empregadas as técnicas de Verhoeff (O'DONOHUE *et al.*, 1991; KARAS *et al.*, 1992; EGGERS, 1998), de van Gieson (STEELE *et al.*, 1985; WEIDINGER *et al.*,

1991; SMET *et al.*, 1997) e a técnica tricrômica de Masson (CARAMORI, 1995), associadas entre si, ou com hematoxilina-eosina.

Este estudo utilizou as colorações de Verhoeff e a coloração de hematoxilina e eosina. A escolha da técnica de Verhoeff baseou-se no fato de ser uma técnica que evidencia com clareza as fibras elásticas, facilitando as medidas morfométricas.

Os estudos divergem quanto ao local escolhido e às técnicas para as secções histológicas. Em angioplastias e artérias normais, geralmente são seccionados segmentos proximais, mediais e distais (LAMAWANSA *et al.*, 1997; NESCHIS *et al.*, 1998), ou todo o segmento submetido à angioplastia (POST *et al.*, 1997).

Nos estudos morfométricos de implantes de *stents*, há dificuldades técnicas importantes na secção do material. Os micrótomos usualmente utilizados para secções histológicas não têm resistência para realizar a secção do aço inoxidável que compõe o *stent*. LAIRD *et al.* (1996) seccionaram a artéria envolvendo o *stent* com uma lâmina de carbureto e, cuidadosamente, retiraram os segmentos metálicos dos *stents* de cada segmento seccionado. SCHÜRMAN *et al.* (1995) realizaram um estudo com secções de *stents* com serras de lâminas diamantadas, ressecando, através de microdissecção, as hastes do *stent* com micropinças e alicates em miniatura, seguida de secção com micrótomo convencional.

TREROTOLA *et al.* (1994) seccionaram os espécimes, contendo os *stents* inclusos em metacrilato, com um micrótomo provido de lâmina de carbureto de tungstênio (Bunton Instruments, Rockville - USA). Relataram dificuldades técnicas para fazê-lo, pois a lâmina rapidamente perdia o fio,

necessitando ser afiada (International Ceramic Engineering, Worcester - USA).

SCHÜRMAN *et al.* (1997) utilizaram-se de uma técnica de secção óssea, através de uma serra com lâmina diamantada (Exakt, Norderstedt - Alemanha), para seccionar as artérias, com *stent*, incluídas em metacrilato, conseguindo um corte ultrafino, de alta qualidade, que inclui o metal do *stent*.

HONG *et al.* (1997) seccionaram as artérias inclusas em metilmetacrilato, contendo os *stents*, com uma lâmina folhada a diamante acoplada a uma serra de baixa rotação (BUEHLER Ltd), deixando os *stents* intactos.

Os métodos de secção das artérias contendo os *stents* citados nos estudos acima não são factíveis em nosso meio. Não se dispõe de serras e lâminas nos moldes descritos e as lâminas dos micrótomos convencionais não realizam a secção do metal do *stent*.

No presente estudo, baseando-se nos trabalhos de SCHÜRMAN *et al.* (1995) e LAIRD *et al.* (1996), realizou-se a morfometria do segmento arterial imediatamente distal ao *stent*. Após a secção da artéria junto à margem distal do *stent*, seccionou-se as hastes do *stent* com um alicate em miniatura e, posteriormente, retirou-se cuidadosamente os fragmentos metálicos. Tal técnica possibilita a secção do tecido pelo micrótomo convencional. O bordo distal foi o escolhido por localizar-se em segmento da artéria carótida não dissecado.

EDELMAN *et* ROGERS (1996) mostram que a hiperplasia intimal secundária ao *stent* acontece principalmente ao redor de cada haste do

stent, podendo ser, portanto, mensurada na região adjacente ao bordo do *stent*. PALMAZ (1993) também se refere ao fato da hiperplasia intimal ocorrer primeiramente junto dos braços do *stent*, expandindo-se posteriormente.

CHALMERS *et al.* (1994), através de morfometria de artérias submetidas a implantes de *stents*, recobrando anastomoses prévias em cães, após 4 semanas do implante, encontraram diferenças estatisticamente significativas de hiperplasia intimal, em relação ao controle, apenas no segmento adjacente ao bordo do *stent*, e não na porção central contendo o *stent*. Da mesma forma, HEHRLEIN *et al.* (1996) encontraram uma formação intimal maior no bordo distal do *stent* do que no centro do implante.

As medidas morfométricas de cada camada arterial, neste estudo, foram obtidas através da média de 8 mensurações circunferenciais, seguindo a técnica empregada por SCHÜRMAN *et al.* (1997). EGGERS (1998) realizou técnica similar, através da média de 3 mensurações.

Existem muitos fatores envolvidos na perviedade de um dispositivo intra-arterial, tais como o material empregado na sua confecção, o formato e modelo do *stent*, o fluxo sanguíneo do vaso no qual foi implantado e a injúria proporcionada pela técnica de introdução do mesmo.

A avaliação das arteriografias, realizadas nas duas fases deste estudo, demonstrou perviedade de todos os vasos submetidos ao implante de *stent*, bem como das artérias carótidas manipuladas do grupo controle. A criteriosa escolha do tamanho do suíno e do diâmetro do *stent*, dimensionados durante o projeto piloto, influíram na taxa de perviedade.

Além disso, o fato dos *stents* terem sido implantados em vasos normais não lesados e, portanto, menos trombogênicos, e o tipo de *stents* utilizados também contribuíram para a taxa de perviedade deste estudo. SCHÜRMAN *et al.* (1995) atentam para o fato do tipo do *stent* influir no grau da hiperplasia intimal. Segundo esses autores, *stents* expandidos por balão produzem maior hiperplasia intimal que os auto-expansíveis tipo “Z”; eles atribuíram tal fato a uma maior injúria induzida pelos primeiros.

Neste estudo, quando foram comparados os dois grupos entre si (*STENT* e *NÃO STENT*), encontrou-se uma diferença estatisticamente significativa nas mensurações da área da camada intimal e da sua relação com a camada média (índice intimal), bem como a relação entre a área da íntima e o peso dos animais. Não houve diferenças estatisticamente significativas nas comparações das áreas luminiais, bem como nas comparações das áreas das camadas médias e tampouco nas relações destas com o peso dos animais.

A análise morfométrica arterial de cada grupo comparada com a de sua respectiva artéria carótida contralateral normal (lado direito e lado esquerdo) demonstrou alterações intimais (área intimal e índice intimal) estatisticamente significativas nos dois grupos. Do mesmo modo, as variações da área luminal, de cada grupo com seus controles normais, se mostraram significativas.

As variações das áreas da camada média não foram significativas nas comparações entre os grupos e tampouco nas comparações com o lado normal contralateral.

De maneira geral, as análises referentes às relações entre as áreas das camadas íntima e média, bem como do lúmen, e o peso dos animais demonstraram a mesma tendência das variações das próprias áreas. O objetivo da realização de tais análises foi justamente corrigir eventuais distorções referentes à variação do tamanho do animal, com reflexos sobre as mensurações das áreas das diversas camadas arteriais. A tendência à similaridade destas alterações se deve ao fato de não existirem diferenças estatisticamente significativas entre os pesos dos animais, nem entre si, nem entre os grupos. CARAMORI (1995) encontrou a mesma tendência em seu estudo, no qual a variação do peso dos animais também não fora significativa.

Os resultados deste estudo refletem a realidade dos eventos esperados na reação da parede vascular a uma injúria crônica exercida por um *stent* auto-expansível, implantado, sem angioplastia prévia, em um vaso normal.

A classificação de injúria vascular descrita por IP *et al.* (1990) pode ser elucidativa no resultados encontrados. O presente estudo propõe-se a induzir uma lesão tipo II desta classificação, onde o endotélio é lesado e a membrana elástica interna e a camada média restam intactas. Assim, como era esperado, estabeleceram-se lesões restritas à camada intimal, decorrentes do trauma da malha metálica do *stent* diretamente sobre a íntima. Da mesma forma, explica-se o fato das alterações nas áreas da camada média não serem estatisticamente significativas.

O fato de ter ocorrido hiperplasia intimal significativa no grupo NÃO *STENT* mostra que a simples inserção do sistema introdutor no lúmen

arterial é suficiente para causar lesão intimal com conseqüente hiperplasia; porém, esta foi menos intensa do que a verificada no grupo *STENT*.

Confirmando tais observações, EDELMAN *et* ROGERS (1996) mostraram que o implante de *stent*, sem dilatação prévia, limita a extensão do dano endotelial, reduzindo a hiperplasia intimal. Da mesma forma, SCHÜRMAN *et al.* (1995) afirmam o fato dos *stents* auto-expansíveis tipo “Z” produzirem uma menor injúria arterial, com reflexos no grau de hiperplasia intimal.

LAIRD *et al.* (1996), estudando a influência de baixas doses de radiação emitidas por *stents* emissores de partículas- β , utilizaram, como grupo controle, um grupo de suínos com implante de *stents* sem dilatação prévia, em artérias normais, exatamente nos moldes do grupo *STENT* do presente estudo. Seus resultados, nesse grupo controle, são similares aos encontrados neste estudo, com hiperplasia intimal presente, sem alterações nas medidas da camada média. Atribuíram tais achados à integridade da membrana elástica interna, que indicaria a ausência de uma lesão profunda na parede arterial lesada.

As mensurações do lúmen, neste estudo, apresentaram uma área maior no grupo *STENT* que no NÃO *STENT*, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa quando se comparou os dois grupos entre si. A área luminal foi significativamente reduzida quando se avaliou as comparações entre os lados direitos (dissecados para o implante ou não do *stent*) com os lados esquerdos normais (não submetidos à dissecção na primeira fase do procedimento).

Acredita-se que a injúria imposta pela dissecação do vaso para a realização do procedimento foi o responsável por esta redução da área luminal através do remodelamento arterial. POST *et al.* (1997) atribuíram grande influência à camada adventícia nos achados de remodelamento arterial. A técnica de dissecação direta do vaso carotídeo realizada no presente estudo é indutora de lesão adventicial, com influência sobre o remodelamento arterial.

CARAMORI *et al.* (1997b) utilizaram um modelo experimental de artérias carótidas de suínos submetidas à angioplastia, através de dissecação direta do vaso, comparando-as com as artérias carótidas contralaterais não dissecadas de forma semelhante à utilizada no presente estudo. Seus resultados confirmam os resultados morfométricos aqui encontrados: hiperplasia da camada íntima e discreta alteração nas medidas da camada média. Da mesma forma, a área do lúmen dos vasos dissecados foi significativamente inferior àquela das artérias não dissecadas.

A área luminal, no presente estudo, foi maior no grupo *STENT*, embora não de maneira significativa. Acredita-se que isso se deva ao fato de que uma das características dos dispositivo intra-arterial tipo *stent* é evitar o recuo elástico, regredindo a influência do remodelamento arterial na diminuição da área luminal e, portanto, da estenose.

A evolução dos materiais empregados na confecção dos *stents*, dos formatos e das técnicas de implante progressivamente menos lesivos levarão a um menor espessamento intimal e, conseqüentemente, a uma menor taxa de reestenose.

A terapia farmacológica ou por irradiação (incorporadas ao *stent*) como tratamento adjuvante, assim como o desenvolvimento tecnológico dos materiais de confecção dos *stents*, parecem ser os caminhos a perseguir para melhorar os resultados clínicos da cirurgia endovascular.

7. CONCLUSÕES

O implante de uma prótese endoluminal, ou *stent*, em artérias carótidas comuns normais de suínos, produz, após quatro semanas, uma reação inflamatória crônica na parede arterial adjacente à sua implantação, caracterizada por espessamento intimal maior do que aquele imposto pela injúria do vaso com o sistema introdutor isoladamente.

8. ANEXO

TABELA 1: Valores do perfil lipídico obtidos nas duas fases do experimento.

Animal N°	Fase	Colesterol	Triglicerídeos	HDL	LDL
1	1 ^a	105	54	34	60
	2 ^a	107	37	59	41
2	1 ^a	106	39	32	66
	2 ^a	101	32	30	64
3	1 ^a	98	47	37	52
	2 ^a	101	37	36	58
4	1 ^a	113	24	36	72
	2 ^a	109	25	33	71
5	1 ^a	104	34	32	65
	2 ^a	109	25	39	65
6	1 ^a	103	37	42	54
	2 ^a	100	39	49	44
7	1 ^a	102	29	24	72
	2 ^a	97	52	42	45
8	1 ^a	95	29	36	53
	2 ^a	83	25	44	34
9	1 ^a	109	35	47	55
	2 ^a	119	44	48	62
10	1 ^a	90	30	40	44
	2 ^a	84	20	42	38
11	1 ^a	112	45	48	55
	2 ^a	113	41	41	64
12	1 ^a	87	45	38	40
	2 ^a	87	31	33	47
13	1 ^a	102	32	57	39
	2 ^a	99	35	36	56
14	1 ^a	97	24	45	47
	2 ^a	91	54	41	39

Valores expressos em mg%.

TABELA 2: Valores da leucometria obtidos nas fases inicial e final do experimento.

Animal N ^o	Fase	Leuc	Bast	Seg	Eosin	Linf	Monoc
1	1 ^a	11.900	476	3.094	833	7.140	357
	2 ^a	13.000	650	3.640	260	8.060	390
2	1 ^a	10.600	530	3.922	212	5.618	318
	2 ^a	11.000	440	4.510	330	4.950	770
3	1 ^a	11.800	472	2.950	708	7.198	472
	2 ^a	11.600	580	4.060	348	6.148	464
4	1 ^a	12.700	381	4.699	635	6.604	381
	2 ^a	10.800	324	3.300	550	6.600	220
5	1 ^a	11.500	690	3.680	920	5.750	460
	2 ^a	10.800	540	3.780	756	5.292	432
6	1 ^a	13.000	650	4.810	1.430	5.720	390
	2 ^a	12.700	254	4.318	2.286	5.334	508
7	1 ^a	11.000	110	2.530	210	7.810	330
	2 ^a	8.900	356	1.869	445	5.785	445
8	1 ^a	12.500	625	4.625	1.375	1.375	375
	2 ^a	12.500	375	3.875	250	7.375	625
9	1 ^a	14.400	288	4.896	2.880	5.760	576
	2 ^a	14.400	144	4.032	720	9.072	432
10	1 ^a	16.100	644	5.152	805	8.855	644
	2 ^a	13.200	396	2.244	396	9.900	264
11	1 ^a	11.200	224	2.352	448	7.840	336
	2 ^a	11.800	354	2.596	472	8.024	354
12	1 ^a	18.600	1.116	9.300	930	6.138	1.116
	2 ^a	17.400	1.218	8.352	870	5.916	1.044
13	1 ^a	14.000	1.120	5.180	1.820	5.180	700
	2 ^a	15.200	912	5.472	1.520	6.536	760
14	1 ^a	24.400	1.220	12.932	732	9.028	488
	2 ^a	19.200	384	3.840	0	14.208	768

Valores expressos em n/mm³.

Notação: Leuc: Leucócitos; Bast: Bastonados; Seg: Segmentados; Eosin: Eosinófilos; Linf: Linfócitos; Monoc: Monócitos.

TABELA 3: Valores do eritrograma e contagem plaquetária obtidos nas duas fases do experimento.

Animal N°	Fase	Plaquetas ($10^3/\text{mm}^3$)	Eritrócitos ($10^6/\text{mm}^3$)	Hematócrito (%)	Hemoglobina (g/dl)
1	1 ^a	460	3,80	34	10,80
	2 ^a	380	3,70	33	11,10
2	1 ^a	423	3,70	32	10,20
	2 ^a	380	3,80	34	11,00
3	1 ^a	327	3,80	33	11,00
	2 ^a	352	3,20	29	9,40
4	1 ^a	410	3,70	33	11,20
	2 ^a	370	3,60	32	10,40
5	1 ^a	350	3,20	29	9,80
	2 ^a	330	3,40	30	10,00
6	1 ^a	373	3,90	34	11,10
	2 ^a	400	3,90	32	11,00
7	1 ^a	340	4,90	44	14,60
	2 ^a	410	3,70	33	10,60
8	1 ^a	272	3,40	30	10,00
	2 ^a	350	3,50	31	10,00
9	1 ^a	310	3,90	35	11,40
	2 ^a	280	4,00	36	11,90
10	1 ^a	420	3,50	31	10,30
	2 ^a	412	3,90	35	11,30
11	1 ^a	273	3,10	28	9,60
	2 ^a	280	3,20	29	9,80
12	1 ^a	430	3,90	35	11,80
	2 ^a	410	3,80	34	11,00
13	1 ^a	320	3,60	32	10,60
	2 ^a	320	3,70	33	11,00
14	1 ^a	260	3,70	33	11,00
	2 ^a	330	4,10	37	12,70

TABELA 4: Descrição dos resultados da morfometria.

Animal N°	Área Luminal		Área Intimal		Área da Média	
	ACCD	ACCE	ACCD	ACCE	ACCD	ACCE
1	2,1390	15,6323	1,9730	0,0010	8,8180	4,8002
2	6,2489	16,8630	0,3979	0,0022	10,3560	5,2960
3	3,0201	14,9630	0,1122	0,0014	3,9123	4,6325
4	9,5360	17,4850	0,1899	0,0018	6,4890	5,4560
5	8,1756	14,2360	0,1224	0,0013	5,1023	4,520
6	6,8812	17,0960	0,1689	0,0011	5,8963	5,3020
7	8,8040	14,8350	0,1579	0,0018	7,8950	4,9820
8	2,6660	7,0321	0,0018	0,0016	5,2190	5,8602
9	1,5280	6,9778	0,0014	0,0013	4,9720	5,9740
10	8,4902	17,3210	0,1789	0,0048	8,9960	5,4002
11	5,2890	17,5896	0,0021	0,0013	4,6230	5,4710
12	3,1740	13,5620	0,0013	0,0010	4,1840	4,2090
13	4,4789	12,8901	0,0038	0,0026	4,5125	4,0213
14	3,5980	15,3350	0,0034	0,0016	4,9850	5,0610

Valores expressos em mm².

Notação: ACCD: Artéria Carótida Comum Direita; ACCE: Artéria Carótida Comum Esquerda.

TABELA 5: Distribuição dos resultados do índice intima e dos índices relativos ao peso, calculados a partir da morfometria, para as diferentes camadas arteriais.

Animal Nº	Índice Intimal		Intimal/Peso		Média/Peso		Luminal/Peso	
	ACCD	ACCE	ACCD	ACCE	ACCD	ACCE	ACCD	ACCE
1	21,5468	0,0208	4,6976	0,0024	0,2099	0,1143	0,0509	0,3722
2	3,8422	0,0415	0,8289	0,0046	0,2157	0,1103	0,1302	0,3513
3	2,8679	0,0302	0,2609	0,0032	0,0910	0,1077	0,0702	0,3480
4	2,9265	0,0330	0,3798	0,0036	0,1300	0,1091	0,1907	0,3497
5	2,3989	0,0288	0,2604	0,0028	0,1085	0,0962	0,1739	0,3029
6	2,8645	0,0207	0,3753	0,0024	0,1310	0,1178	0,1529	0,3799
7	2,0000	0,0361	0,3359	0,0038	0,1680	0,1060	0,1873	0,3156
8	0,0345	0,0273	0,0043	0,0038	0,1243	0,1395	0,0635	0,1674
9	0,0281	0,0226	0,0032	0,0031	0,1156	0,1389	0,0355	0,1623
10	1,9887	0,0889	0,3975	0,0107	0,1999	0,1200	0,1887	0,3849
11	0,0454	0,0238	0,0046	0,0028	0,1005	0,1189	0,1150	0,3824
12	0,0310	0,0237	0,0029	0,0023	0,0951	0,0956	0,0721	0,3082
13	0,0842	0,0646	0,0088	0,0060	0,1049	0,0935	0,1042	0,2998
14	0,0682	0,0316	0,0075	0,0035	0,1108	0,1125	0,0799	0,3408

Notação: ACCD: Artéria Carótida Comum Direita; ACCE: Artéria Carótida Comum Esquerda.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDERSEN, H. R.; MAENG, M.; THORWEST, M. & FALK, E. - Remodeling rather than neointimal formation explains luminal narrowing after deep vessel wall injury. Circulation, 93: 1716-24, 1996.
- ANDERSON, T.; GERHARD, M. D.; MEREDITH, I. T.; CHARBONNEAU, F.; DELAGRANGE, D.; CREAGER, M. A.; SELWYN, A. P. & GANZ, P. - Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. Am. J. Cardiol., 75: 71B-4B, 1995.
- ANGELINI, G. D.; BRYAN, A. J.; WILLIAMS, H. M. J.; SOYOMBO, A. A.; WILLIAMS, A. ; TOVEY, J. & NEWBY, A. C. - Time course of medial and intimal thickening in pig venous arterial grafts: Relationship to endothelial injury and cholesterol accumulation. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 103: 1093-103, 1992.
- ASAKURA, M.; UEDA, Y.; NANTO, S.; HIRAYAMA, A.; ADACHI, T.;KITAKAZE, M.; HORI, M. & KODAMA, K. - Remodeling of in-stent neointima, which became thinner and transparent over 3 years: serial angiographic and angioscopic follow-up. Circulation, 97: 2003-6, 1998.

- BAIM, D. S.; LEVINE, M.J.; LEON, M. B.; LEVINE, S.; ELLIS, S. G. & SCHATZ, R. A. - Management of restenosis within the Palmaz-Schatz coronary stent (The U.S. Multicenter Experience). Am. J. Cardiol., 71: 364-6, 1993.
- BASSIOUNY, H. S.; WHITE, S.; GLAGOV, S.; CHOI, E.; GIDDENS, D. P. & ZARINS, C. K. - Anastomotic intimal hyperplasia: Mechanical injury or flow induced. J. Vasc. Surg., 15: 708-17, 1992.
- BASSIOUNY, H.S.; SONG, R.H.; KOCHARYAN, H.; KINS, E. & GLAGOV, S. - Low flow enhances platelet activation after acute experimental arterial injury. J. Vasc. Surg., 27: 910-18, 1998.
- BAUMGARTNER, I.; TRILLER, J. & MAHLER, F. - Patency of percutaneous transluminal renal angioplasty: a prospective sonographic study. Kidney Int., 51: 798-803, 1997.
- BERGER, P. B., HOLMES JR., D. R.; OHMAN, M.; O'HANESIAN, M. A.; MURPHY, J. G.; SCHWARTZ, R. S.; SERRUYS, P. W. & FAXON, D. P. - Restenosis, reocclusion and adverse cardiovascular events after successful balloon angioplasty of occluded versus nonoccluded coronary arteries: Results from the Multicenter American Research Trial With cilazapril after angioplasty to prevent transluminal coronary obstruction and estenosis (MARCATOR). J. Am. Coll. Cardiol., 27: 1-7, 1996.
- BRASIL. Lei n.6638, de 8 de maio de 1979. Estabelece normas para a prática didático-científica da vivisseccção de animais e determina outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, p. 6537, 10 de maio 1979. Col. 2

- BYER, A.; USSIA, G. & GALLETI, G. - Autologous vein lined and vein covered stents in swine arteries. J. Cardiovasc. Surg., 39: 393-8, 1998.
- CARAMORI, P. R. A. - Reestenose pós-angioplastia: modelo experimental de angioplastia em carótida de suínos e estudo da ação do pentosam polisulfato no fenômeno da reestenose. Porto Alegre, 1995. [DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA-CARDIOLOGIA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL].
- CARAMORI, P. R. A.; YAMAMOTO, G. I. & ZAGO, A. J. - Reestenose pós angioplastia: fisiopatogenia. Arq. Bras. Cardiol., 69 (2): 141-50, 1997a.
- CARAMORI, P. R. A.; EGGERS, E. E.; SILVA-FILHO, A. P. F.; UCHOA, D. M.; JUNG, F.; ZAGO, A. C.; CERSKI, C. T. S.; SCHWARTSMANN, G. & ZAGO, A. J. - Postangioplasty restenosis: a practical model in the porcine carotid artery. Braz. J. Med. Biol. Res., 30: 1087-91, 1997b.
- CHALMERS, R. T. A.; HOBALLAH, J. J.; SHARP, W. J.; KRESOWIK, T. F. & CORSON, J. - The effect of an intraluminal stent on neointimal hyperplasia at an end-to-side polytetrafluoroethylene graft arterial anastomosis. The Am. J. of Surg., 168: 85-90, 1994.
- CHERVU, A. & MOORE, W. S. - An overview of intimal hyperplasia. Surgery, 171: 433-47, 1990.
- CLOWES, A. W.; REIDY, M. A. & CLOWES, M. M. - Mechanisms of stenosis after arterial injury. Laboratory Investigation, 49: 208-15, 1983.
- CRAGG, A.; LUND, G.; RYSAVY, J.; CASTANEDA, F.; ZUNIGA, W. C. & AMPLATZ, K. - Nonsurgical placement of arterial endoprotheses: a new technique using nitinol wire. Radiology, 147: 261-3, 1983.

- CRIADO, F. J. - Cirugia endovascular y stenting: manual práctico. Baltimore, Maryland Vascular Institute, 1995.
- CUCINA, A.; STERPETTI, A.V.; BORRELLI, V.; PAGLIEI, S.; CAVALLARO, A. & D'ANGELO, L.S. - Shear stress induces transforming growth factor-beta₁ release by arterial endothelial cells. Surgery, 123, 212-7, 1998.
- DAVIES, M. G. & HAGEN, P. O. - Pathobiology of intimal hyperplasia. British Journal of Surgery, 81: 1254-69, 1994.
- DAVIES, M. G.; KIM, J. H.; DALEN, H.; MAKHOUL, R. G.; SVENDSEN, E. & HAGEN, P. - Reduction of experimental vein graft intimal hyperplasia and preservation of nitric oxide-mediated relaxation by the nitric oxide precursor L-arginine. Surgery, 116: 557-68, 1994b.
- DEBAKEY, M. E.; LAWRIE, G. M. & GLAESER, D. H. - Patterns of atherosclerosis and their surgical significance. Ann. Surg, 201: 115-29, 1985.
- DOORNEKAMP, F. N. G.; BORST, C.; HAUDENSCHILD, C. C. & POST, M. J. Fogarty and percutaneous transluminal coronary angioplasty balloon injury induce comparable damage to the arterial wall but lead to different healing responses. J. Vasc. Surg., 24: 843-50, 1996.
- DOTTER, C. T. & JUDKINS, M. P. - Transluminal Treatment of arteriosclerotic obstruction: description of a new technic and a preliminary report of its application, Circulation, 30: 654-70, 1964.
- DOTTER, C. T. - Transluminally-placed coilspring endarterial tube grafts: long term patency in canine popliteal artery. Invest. Radiol., 4: 439, 1969.

- DOTTER, C. T.; BUCHMANN, R. W.; MCKINNEY, M. & RÖSCH, J. - Transluminal expandable nitinol coil stent grafting: preliminary report. Radiology, 147: 259-60, 1983.
- EDELMAN, E. R. & ROGERS, C. - Hoop Dreams: stents without restenosis. Circulation, 94: 1199-202, 1996.
- EGGERS, E. E. - Influência da interleucina - 1 β e do fator de necrose tumoral- α na hiperplasia intimal presente em anastomoses enxertos-arteriais com prótese politetrafluoretileno expandido. São Paulo, 1998. [TESE DE DOUTORADO EM MEDICINA-CLÍNICA CIRÚRGICA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO].
- FAXON, D. P. - Mechanisms of angioplasty and pathophysiology of restenosis. In: ----- - Practical Angioplasty. New York, Raven Press, 1993. p.5-12.
- FOLTS, J. - An in vivo model of experimental arterial stenosis, intimal damage, and periodic thrombosis. Circulation, 83(IV): 3-14, 1991.
- GEARY, R. L.; NIKKARI, S. T.; WAGNER, W. D.; WILLIAMS, K.; ADAMS, M. R. & DEAN, R. H. - Wound healing: A paradigm for lumen narrowing after arterial reconstruction. J. Vasc. Surg., 27: 96-108, 1998.
- GRÜNTZIG, A. R. - Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: PTCA. N. Engl. J. Med., 301: 61-8, 1979.
- HAUDE, M.; ERBEL, R.; ISSA, F.H. & MEYER, J. - Quantitative analysis of elastic recoil after balloon angioplasty and after intracoronary implantation of balloon-expandable Palmaz-Schatz stents. J. Am. Coll. Cardiol., 21: 26-34, 1993.

- HEHRLEIN, C.; STENTZ, M.; KINSCHERF, R.; SCHLÖSSER, K.; HUTTEL, E.; FRIEDRICH, L.; FEHSENFELD, P. & KÜBLER, W. - Pure β -particle-emitting stents inhibit neointima formation in rabbits. Circulation, 93: 641-5, 1996.
- HONG, M. K.; KENT, K. K.; MEHRAN, R.; MINTZ, G. S.; TIO, F. O.; FOEGH, M.; WONG, C.; CATHAPERMAL, S. S. & LEON, M. B. - Continuous subcutaneous angiopeptin treatment significantly reduces neointimal hyperplasia in a porcine coronary in-stent restenosis model. Circulation, 95: 449-54, 1997.
- IMPARATO, A. M.; BRACCO, A.; KIM, G. E. & ZEFF, R. - Intimal and neointimal fibrous proliferation causing failure of arterial reconstructions. Surgery, 72(6): 1007-17, 1972.
- IP, J. H.; FUSTER, V.; BADIMON, L.; BADIMON, J.; TAUBMAN, M. B. & CHESEBRO, J. H. - Syndromes of accelerated atherosclerosis: role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. J. Am. Coll. Cardiol., 15: 1667-87, 1990.
- JORGENSEN, R. A. & DOBRIN, P. B. - Balloon embolectomy catheters in small arteries. IV. Correlation of shear forces with histologic injury. Surgery, 96(6): 798-808, 1983.
- KARAS, S. P.; GRAVANIS, M. B.; SANTOIAN, E. C.; ROBINSON, K.; ANDERBERG, K. A. & KING III, S. B. - Coronary intimal proliferation after balloon injury and stenting by swine: an animal model of restenosis. J. Am. Coll. Cardiol., 20: 467-74, 1992.
- KATZEN, B.T. & BECKER, G.J. - Endopróteses intravasculares. Clín. Cir. da América do Norte, 4: 955-72, 1992.

- KLYACHKIN, M. L.; DAVIES, M. G.; KIM, J. H.; BARBER, L.; DALEN, H.; SVENDSEN, E.; HAGEN, P.; DURHAM, N. C & NORWAY, B. - Postoperative reduction of high serum cholesterol concentrations and experimental vein bypass grafts. - J. Thorac. Cardio. Surg., 108: 556-66, 1994.
- LAFONT, A.; DURAND, E.; SAMUEL, J. L.; BESSE, B.; ADDAD, F.; LÉVY, B. I.; DESNOS, M.; GUÉROT, C. & BOULANGER, C. M. - Endothelial dysfunction and collagen accumulation. Circulation, 100: 1109-15, 1999.
- LAIRD, J. R.; CARTER, A. J.; KUFUS, W. M.; HOOPEES, T.G.; FARB, A.; NOTT, S. H.; FISCHELL, R.E.; FISCHELL, D. R.; VIRMANI, R. & FISCHELL, T.A. - Inhibition of neointimal proliferation with low-dose irradiation from a β -particle-emitting stent. Circulation, 93: 529-36, 1996.
- LAMAN, J. D.; SMET, B. J. G. L.; SCHONEVELD, A. & MEURS, M. - CD40-CD40L: interactions in atherosclerosis. Immunology Today, 18: 272-7, 1997.
- LAMAWANSA, M. D., WYSOCKI, S. J.; HOUSE, A K. & NORMAN, P. E. - Morphometric changes seen in balloon-injured porcine iliac arteries: The influence of sympthectomy on intimal hyperplasia and remodelling. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg., 13: 43-7, 1997.
- LENNOX, F.A.; GRIFFIN, M.B.; RAMASWAMI, G.; TEGOS, T.J.; NICOLAIDES, A.N. The use of high resolution ultrasound in the prediction of restenosis following lower limb angioplasty and the implications for stenting. In: GREENHALGH, R.M. The durability of vascular and endovascular surgery. London: WB Saunders Company Ltd., 1999. p. 67-70.

- LINK, J.; FEYERABEND, B.; GRABENER, M.; LINSTEDT, U.;
BROSSMANN, J.; THOMSEM, H. & HELLER, M. - Dacron-covered stent-grafts for the percutaneous treatment of carotid aneurysms: effectiveness and biocompatibility – experimental study in swine. Radiology, 200: 397-401, 1996.
- MAASS, D.; ZOLLIKOFER, C. L.; LARGIADÈR, F. & SENNING, A. - Radiological follow-up of transluminally inserted vascular endoprotheses: an experimental study using expanding spiral. Radiology, 152: 659-63, 1984.
- MAILLARD, L.; HAMON, M.; KHALIFE, K.; STEG, P. G.; BEYGHI, F.; GUERMONPREZ, J. L.; SPAULDING, C. M.; BOULENC, J. M.; LIPIECKI, J.; LAFONT, A.; BRUNEL, P.; GROLLIER, G.; KONING, R.; COSTE, P.; FAVEREAU, X.; LANCELIN, B.; BELLE, E. V.; SERRUYS, P.; MONASSIER, J. P. & RAYNAUD, P. - A comparison of systematic stenting and conventional balloon angioplasty during primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol., 35: 1729-36, 2000.
- MAKHOUL, R. G.; FIELDS, C. E. & CASSANO, A. D. - Nitric oxide and the vascular surgeon. J. Vasc. Surg., 30: 569-72, 1999.
- MARIN, M. L.; VEITH, F. J.; CYNAMON, J.; SANCHEZ, L. A.; BAKAL, C. W.; SUGGS, W. D.; LYON, R.T.; SCHWARTZ, M. L.; PARSONS, R. E.; WENGERTER, K. R. & PARODI, J. C. - Human transluminally placed endovascular stent grafts: preliminary histopathologic analysis of healing grafts in aortoiliac and femoral artery occlusive disease. J. Vasc. Surg., 21: 595-604, 1995.

- MORE, R. S.; RUTTY, G.; UNDERWOOD, M. J.; BRACK, M. J. & GERSHLICK, A. H. - A time sequence of vessel wall changes in an experimental model of angioplasty. J. Pathol., 172: 287-92, 1994.
- MOTWANI, J. G. & TOPOL, E. J. - Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. Circulation, 97: 916-31, 1998.
- MULLER, D. W. M.; ELLIS, S. G. & TOPOL, E. J. - Experimental models of coronary artery restenosis. J. Am. Coll. Cardiol., 19: 418-32, 1992.
- NESCHIS, D. G.; SAFFORD, S. D.; HANNA, A. K.; FOX, J. C. & GOLDEN, M. A. - Antisense basic fibroblast growth factor gene transfer reduces early intimal thickening in a rabbit femoral artery balloon injury model. J. Vasc. Surg., 27: 126-34, 1998.
- NICOLINI, F.A. & PEPINE, C.J. - Biologia da estenose e abordagem terapêutica. Clín. Cir. da América do Norte, 4: 929-54, 1992.
- O'DONOHUE, M. K.; SCHWARTZ, L. B.; RADIC, Z. S.; MIKAT, E. M.; MCCANN, R. L. & HAGEN, P. - Chronic ACE inhibition reduces intimal hyperplasia in experimental vein grafts. Ann. Surg., 214(6): 727-32, 1991.
- PAINTER, T. A. - Myointimal hyperplasia: pathogenesis and implications. 2. Animal injury models and mechanical factors. Artif. Organs., 15: 103-18, 1991.
- PALMAZ, J. C.; SIBBITT, R. R.; REUTER, S. R.; TIO, F. O. & RICE, W.J. Expandable intraluminal graft: a preliminary study. Radiology, 156: 73-7, 1985.
- PALMAZ, J. C. - Intravascular stents: tissue-stent interactions and design considerations. AJR, 160: 613-18, 1993.

- PAN, X.; NELKEN, N.; COLYVAS, N. & RAPP, J. H. - Inhibition of injury induced intimal hyperplasia by saralasin in rats. J. Vasc. Surg., 15: 693-8, 1992.
- POST, M. J.; SMET, B.J.G.L.; HELM, Y.V.D.; BORST, C. & KUNTZ, R. E. - Arterial remodeling after balloon angioplasty or stenting in an atherosclerotic experimental model. Circulation, 96: 996-1003, 1997.
- PRATTI, F.; DI MARIO, C.; MOUSSA, I.; REIMERS, B.; MALLUS, M. T.; PARMA, A.; LIOY, E. & COLOMBO, A. - In-stent neointimal proliferation correlates with the amount of residual plaque burden outside the stent. Circulation, 99: 1011-14, 1999.
- RICHTER, G.M.; ROEREN, T.; NOELDGE, G. et al. - Initial long-term results of randomized 5-year study: iliac stent implantation versus PTA. VASA, 35: 192-3, 1992.
- ROSS, R. - The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature, 362: 801-9, 1993.
- ROSS, R. - Atherosclerosis: a defense mechanism gone awry. Am. J. Pathol., 143: 987-1002, 1993.
- SAREMBOCK, I. J.; LAVEAU, P. J.; SIGAL, S. L.; TIMMS, I.; SUSSMAN, J.; HAUDENSCHILD, C. & EZEKOWITZ, M. D. - Influence of inflation pressure and balloon size on the development of intimal hyperplasia after balloon angioplasty. Circulation, 80: 1029-40, 1989.
- SCHÜRMAN, K.; VORWERK, D.; KULISCH, A.; KULISCH, E. S.; BIESTERFELD, S.; STOPINSKI, T. & GÜNTHER, R. - Experimental arterial stent placement: comparison of a new nitinol stent and wallstent. Invest. Radiol., 30: 412-20, 1995.

- SCHÜRMAN, K.; VORWERK, D.; UPPERKAMP, R.; KLOSTERHALFEN, B.; BÜCKER, A. & GÜNTHER, R. W. - Iliac arteries: plain and heparin-coated dacron-covered stent-grafts compared with noncovered metal stents – an experimental study. Radiology, 203: 55-63, 1997.
- SCHWARTZ, R. S.; HUBER, K. C.; MURPHY, J. G.; EDWARDS, W. D.; CAMRUD, A. R.; VLIETSTRA, R. E. & HOLMES, D. R. - Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery: results in a porcine model. J. Am. Coll. Cardiol., 19: 267-74, 1992.
- SCHWARTZ, S. M.; BLOIS, D. & O'BRIEN, E. R. M. - Soil for atherosclerosis and restenosis. Circ. Res., 77: 445-65, 1995.
- SCHWARTZ, R. S. - Pathophysiology of restenosis: interaction of thrombosis, hyperplasia, and/or remodeling. J. Am. Coll. Cardiol., 81(7A): 14E-17E, 1998a.
- SCHWARTZ, R. S.; SERRUYS, P. W. & HOLMES, D. R. - Artery size, neointima, and remodeling. J. Am. Coll. Cardiol., 32: 2087-94, 1998b.
- SCHWARZENBERG, H.; MÜLLER-HÜLSBECK, S.; GLÜER, C. C.; STEFFENS, J. C. & HELLER, M. - Evaluation of maximum neointima proliferation and plaque morphology in iliac self-expanding nitinol stents with intravascular sonography. AJR, 171: 1627-30, 1998.
- SERRUYS, P. W.; JAEGERE, P.; KIEMENEIJ, F.; MACAYA, C.; RUTSCH, W.; HEYNDRIKX, G.; EMANUELSSON, H.; MARCO, J.; LEGRAND, V.; MATERNE, P.; BELARDI, J.; SIGWART, U.; COLOMBO, A.; GOY, J. J.; HEUVEL, P.; DELCAN, J. & MOREL, M. - A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. N. Engl. J. Med., 331: 489-95, 1994.

- SHARMA, S. K.; DUVVURI, S.; DANGAS, G.; KINI, A.; VIDHUN, R.; VENU, K.; AMBROSE, J. A. & MARMUR, J. D. - Rotational atherectomy for in-stent restenosis: acute and long term results of the first 100 cases. J. Am. Coll. Cardiol., 32: 1358-65, 1998.
- SHAWL, F.; KADRO, W.; DOMANSKI, M. J.; LAPENTINA, F. L.; IQBAL, A. A.; DOUGHERTY, K. G.; WEISHER, D. D.; MARQUEZ, J. F. & SHAHAB, T. - Safety and efficacy of elective carotid artery stenting in high-risk patients. J. Am. Coll. Cardiol., 35: 1721-8, 2000.
- SMET, B. J. G. L.; KUNTZ, R. E.; HELM, Y. J.; PASTERKAMP, G.; BORST, C. & POST, M. J. - Relationship between plaque mass and neointimal hyperplasia after stent placement in yucatan micropigs. Radiology, 203: 484-8, 1997.
- STADIUS, M. L.; ROWAN, R.; FLEISCHHAUER, J. F.; KERNOFF, R.; BILLINGHAM, M. & GOWN, A. - Time course and cellular characteristics of the iliac artery response to acute balloon injury: na angiographic, morphometric, and immunocytochemical analysis in the cholesterol-fed new zealand white rabbit. Arteriosclerosis and Thrombosis, 12: 1267-73, 1992.
- STEELE, P. M.; CHESEBRO, J. H.; STANSON, A. W.; HOLMES JR., D. R.; DEWANJEE, M. K.; BADIMON, L. & FUSTER, V. - Balloon angioplasty: natural history of the pathophysiological response to injury in a pig model. Circ. Res., 57: 105-12, 1985
- STRAUSS, B. H.; CHISHOLM, R. J.; KEELEY, F. W. ; GOTLIEB, A. I.; LOGAN, R. A. & ARMSTRONG, P. W. - Extracellular matrix remodeling

- after balloon angioplasty injury in a rabbit model of restenosis. Circ. Res., 75: 650-8, 1994.
- TENNANT, M.; DILLEY, R. J.; MCGEACHIE, J. K. & PRENDERGAST, F. J. - Histogenesis of arterial intimal hyperplasia and atherosclerosis. Aust. N. Z. J. Surg., 60: 79-85, 1990.
- TENNANT, M. & MCGEACHIE, J. K. - Blood vessel structure and function: a brief update on recent advances. Aust. N. Z. J. Surg., 60: 747-53, 1990.
- TETTEROO, E.; VAN DER GRAAF, Y.; BOSCH, J.L. *et al.* - Randomised comparison of primary stent placement versus primary angioplasty followed by selective stent placement in patients with iliac-artery and popliteal artery in the relief of leg ischaemia. Dutch Iliac Stent Trial Study Group. Lancet, 351: 1153-9, 1998.
- TORRES JR., L.G.N. - Expressão de proliferação celular e citocinas na camada média da parede da artéria ilíaca como resposta à agressão por balão: estudo experimental em coelhos. Porto Alegre, 2000. [DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM CIRURGIA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL].
- TREROTOLA, S. O.; LUND, G. B.; SAMPHILIPO, M. A.; MAGEE, C. A.; NEWMAN, J. S.; OLSON, J. L.; ANDERSON, J. H. & OSTERMAN JR, F. A. - Palmaz stent in the treatment of central venous stenosis: safety and efficacy of redilation. Radiology, 190: 379-85, 1994.
- TULLIS, M.J.; ZIERLER, R.E.; GLICKERMAN, *et al.* - Results of percutaneous transluminal renal angioplasty for atherosclerotic renal artery stenosis: a follow-up study with duplex ultrasonography. J. Vasc. Surg., 25: 46-54, 1997.

- UEDA, M.; BECKER, A. E.; TSUKADA, T.; NUMANO, F. & FUJIMOTO, T. - Fibrocellular tissue response after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation., 83: 1327-32, 1991.
- UEDA, Y.; NANTO, S.; KOMAMURA, K. & KODAMA, K. - Neointimal coverage of stents in human coronary arteries observed by angioscopy. J. Am. Coll. Cardiol. , 23: 341-6, 1994.
- WAKSMAN, R.; BHARGAVA, B.; WHITE, L.; CHAN, R. C.; MEHRAN, R.; LANSKY, A. J.; MINTZ, G. S.; SATLER, L. F.; PICHARD, A. D.; LEON, M. B. & KENT, K. K. - Intracoronary β -radiation therapy inhibits recurrence of in-stent restenosis. Circulation, 101: 1895-8, 2000.
- WALKER, L.N.; RAMSAY, M.M. & BOWYER, D.E. - Endothelial healing following defined injury to rabbit aorta. Atherosclerosis, 47: 123-30, 1983.
- WEIDINGER, F.F.; MCLENACHAN, J.M.; CYBULSKY, M.I.; GORDON, J.B.; RENNKE, H.G.; HOLLENBERG, N.K.; FALLON, J.T.; GANZ, P. & COOKE, J.P. - Persistent dysfunction of regenerated endothelium after balloon angioplasty of rabbit iliac artery. Circulation, 81: 1667-79, 1990.
- WEIDINGER, F.F.; MCLENACHAN, J.M.; CYBULSKY, M.I.; FALLON, J.T.; HOLLENBERG, N.K.; COOKE, J.P. & GANZ, P. - Hypercholesterolemia enhances macrophage recruitment and dysfunction of regenerated endothelium after balloon injury of the rabbit iliac artery. Circulation, 84: 755-67, 1991.
- WILSON, E.P. & WHITE, R.A. - Intravascular ultrasound. Surg. Clin. North Am., 78: 561-75, 1998.

- WISSELINK, W. & PANETTA, T.F. - Endoluminal treatment of vascular occlusive disease. Surg. Clin. North Am., 78: 863-79, 1998.
- WRIGHT, K.C.; WALLACE, S.; CHARNSANGAVEJ, C.; CARRASCO, C.H. & GIANTURCO, C. - Percutaneous endovascular stents: an experimental evaluation. Radiology, 156: 69-72, 1985.
- YADAV, J.S.; ROUBIN, G.S.; IYER, S. et al. - Elective stenting of the extracranial carotid arteries. Circulation, 95: 376-81, 1997.
- YAMAMOTO, G. R. I. - Trombose arterial aguda induzida experimentalmente por lesão endotelial e ativação da coagulação sangüínea: efeito da administração crônica de L-arginina. Porto Alegre, 1998. [TESE DE DOUTORADO EM MEDICINA - CARDIOLOGIA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL].

9.1. Fontes consultadas

- VIEIRA, R.M.; A composição e a edição do trabalho científico: dissertações, monografias e teses. São Paulo, Lovise, 1995.