

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

ANÁLISE MORFOMÉTRICA DIGITAL NA PAREDE AÓRTICA DE SUÍNOS
APÓS IMPLANTE DE *STENTS* NÃO REVESTIDOS *VERSUS*
STENTS REVESTIDOS COM DACRON.

CLANDIO DE FREITAS DUTRA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA AO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIRURGIA.
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL.
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CIRURGIA CARDIOVASCULAR.
ORIENTADOR: Prof. Dr. Adamastor Humberto Pereira

Porto Alegre, Agosto de 2001

CLANDIO DE FREITAS DUTRA

**ANÁLISE MORFOMÉTRICA DIGITAL NA PAREDE AÓRTICA DE
SUÍNOS APÓS IMPLANTE DE *STENTS* NÃO REVESTIDOS *VERSUS*
STENTS REVESTIDOS COM DACRON**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA AO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIRURGIA.
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL.
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CIRURGIA CARDIOVASCULAR.
ORIENTADOR: Prof. Dr. Adamastor Humberto Pereira

PORTO ALEGRE

2001

À minha esposa Sandra, pelo amor e dedicação,
e minhas filhas Bruna e Luana, por proporcionarem
alegria em minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Adamastor Humberto Pereira pela orientação neste trabalho, pela confiança e a oportunidade de prosseguir na carreira científica.

Aos Professores. do Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Prof. Dr. Gilberto Gonçalves de Souza Prof. Dr. Luiz Francisco Costa e Dr. Orlando Wender pela receptividade e acolhimento.

À Sandra Valduga Dutra, pela ajuda na parte experimental, no auxílio às dúvidas de informática, pelo apoio e dedicação dispensados para a realização desta pesquisa.

Aos meus pais, João Carlos e Carmosina, minhas irmãs Carla e Cláudia, pelo incentivo e carinho.

À Gemma M. Zorzi Valduga e família, pelo apoio nos momentos de que mais precisei.

Ao Biotério da Universidade de Caxias do Sul, na pessoa do Dr. Celso Picolli Coelho pela oportunidade de poder realizar o experimento em Caxias do Sul, e à Sra. Neli pelo apoio técnico.

Aos Professores da PUC-RJ, Dr. Arno von Büetner Ristow e Dr. José Mussa Cury Filho, pelo incentivo e pela oportunidade de conhecer a técnica endovascular.

Aos professores da Universidade Federal de Santa Maria, Dr. Adroir Rodrigues Martins, primeira pessoa a transmitir os conhecimentos na área de Cirurgia Vascular, e ao Dr. Glauco da Costa Alvarez, pelo estímulo e incentivo na pesquisa científica.

Ao Dr. Carlos André Tarrío Gandara, pela amizade, pela ajuda na realização das fotografias.

Aos meus colegas de Mestrado, Dr. Marco Aurélio Grüdtner, Dr. Márcio Pasa e Dr. Marcelo Terushkin, pela convivência e por compartilhar as dúvidas e soluções que se apresentavam no decorrer do experimento.

Aos colegas Cirurgiões Vasculares de Caxias do Sul, Dr. Vicente Gallicchio, Dr. Geraldo D'Elia Gallicchio, Dra. Leila Moeko Funatsu Brambilla e Dr. Edson Baldisserotto, que de diversas maneiras contribuíram para a realização do trabalho.

A Henrique Salas Martin, por ter fornecido as bainhas introdutoras para os *stents* revestidos.

Aos funcionários do laboratório Fleming de Caxias do Sul, em especial à Bioquímica Juçara Canalli.

À Empresa Cristália pelo fornecimento da heparina.

Ao Grupo de Pós-Graduação e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, principalmente ao auxílio dispensado na parte estatística da Srta. Vânia Naomi Hirakata.

Ao Prof. Vinicius Duval da Silva, pelo auxílio oferecido na realização da análise Morfométrica.

À Profa. Dra. Maria Isabel Edelweiss, pela ajuda na área de patologia.

Ao Eng. Sr. Luciano da Silva Duarte, pela confecção dos *stents*, e ao Eng. Sr. Paulo Sanches, pela esterilização e embalagem dos *stents*, pela disponibilidade e rapidez de quando solicitados na entrega dos *stents*.

Aos médicos veterinários Dr. Ricardo Bordin, pelo auxílio na parte de anestesia veterinária, e à Dra. Tatiana Lizot, pelo fornecimento de referências bibliográficas.

Ao Sr. Jorge Alberto Lopes, técnico em patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo preparo dos cortes histológicos e das lâminas.

À Prof^a. Maria Helena Rech, pelo auxílio na revisão ortográfica desta dissertação e à Prof^a. Jussânia Gollo, pelo auxílio e correção do inglês.

Enfim a todas pessoas que, de uma forma ou de outra, contribuíram para que eu realizasse este trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO.....	01
2. OBJETIVOS.....	04
3 - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	05
3.1 Histórico.....	05
3.2 Constituição e Propriedade dos <i>stents</i>	07
3.3 Os <i>stents</i> revestidos.....	10
3.4 Constituição da Parede Arterial.....	14
3.5 Importância do Endotélio na Proteção da Parede Vascolar.....	14
3.6 Fisiopatologia da Reestenose.....	15
3.7 Remodelamento Geométrico Vascolar.....	17
3.8 Eventos Celulares e Moleculares no Implante de um <i>Stent</i>	19
3.9 Hiperplasia Intimal.....	22
3.10 Anatomia da Aorta e da Parede Abdominal Suína	25

3.11 Modelo Experimental.....	27
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	28
4.1 Critérios de Inclusão.....	30
4.2 Critérios de Exclusão.....	30
4.3 Variáveis em Estudo.....	31
4.4 Esquema da Metodologia utilizada.....	32
4.5 Técnica Anestésica.....	33
4.6 Técnica Cirúrgica.....	34
4.7 Preparo do Tecido para Análise Histológica.....	37
4.8 Análise Morfométrica Digital.....	37
4.9 Análise Hematimétrica e Sorológica.....	38
4.10 Análise Estatística.....	39
5– RESULTADOS.....	41
5.1 Perfil Lipídico.....	43
5.2 Elementos Figurados do Sangue.....	45
5.3 Análise Morfométrica da Aorta Suína.....	51
5.3.1 Grupo <i>stent</i> não revestido (SNR) vs. Grupo <i>stent</i> revestido com dacron (SRD) – Região proximal.....	51
5.3.2 Grupo <i>stent</i> não revestido (SNR) vs. Grupo <i>stent</i> revestido com dacron (SRD) – Região distal.....	53
5.3.3 Análise Transoperatória e Macroscópica.....	56
6. DISCUSSÃO.....	57
7-CONCLUSÕES.....	72
8-BIBLIOGRAFIA.....	73

LISTA DE ABREVIATURAS

Kg	quilograma
%	percentagem
mg	miligrama
cm	centímetro
ml	milímetro
N	Newton
dl	decilitro
°C	graus centígrados
®	marca registrada
UI	unidade internacional
µm	micrômetro
F	French
LDL	lipoproteína de baixa densidade

HDL	lipoproteína de alta densidade
G	gauge
PTE	polietileno
PU	poliuretano
NS	não signifivativo
S	signifivativo
HE	Hematoxilina - Eosina
et al	e outros
v.	volume
p.	página
vs.	Versus

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- <i>Stent</i> não revestido (SNR).....	29
Figura 2 – <i>Stent</i> revestido com dacron (SRD).....	29
Figura 3 – Trifurcação aórtica reparadas com vessel-loops.....	35
Figura 4 – Sistema de implante dos <i>stents</i>	36
Figura 5 – Sítio proximal - Grupo SNR – Coloração Verhoeff.....	52
Figura 6 – Sítio proximal – Grupo SRD – Coloração HE.....	53
Figura 7 – Sítio distal – Grupo SNR - Coloração Verhoeff.....	55
Figura 8 – Sítio distal – Grupo SRD - Coloração HE.....	55

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Peso dos Grupos SNR e SRD durante as Fases I e II.....	41
TABELA 2: Análise do peso (kg) dos Grupos SNR e SRD durante as Fases I e II.....	41
TABELA 3: Resultados da análise dos dados do perfil lipídico (mg/dl) entre os grupos SNR e SRD durante as fases I e II.....	45
TABELA 4: Resultados da análise da leucometria (p/mm^3), dos grupos SNR e SRD durante as fases I e II.....	48
TABELA 5: Resultados da análise do eritograma e contagem plaquetária dos grupos SNR e SRD durante as fases I e II.....	50
TABELA 6: Resultados da análise morfométrica da Área Proximal e de suas relações nos Grupos SNR e SRD.....	52
TABELA 7: Resultados da análise morfométrica da Área Distal e de suas relações nos Grupos SNR e SRD.....	54

RESUMO

DUTRA, C. F. **Análise morfométrica digital na parede aórtica de suínos após implante de *stents* não revestidos versus *stents* revestidos com dacron.** Porto Alegre, 2001, Dissertação (Mestrado), Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Os *stents* são dispositivos intravasculares implantados com o objetivo de dilatar ou fixar a placa de colesterol contra a parede arterial. O objetivo avaliar dois tipos de *stents* de aço inoxidável, um recoberto com poliéster (dacron) e outro não recoberto, implantados na aorta infra-renal de suínos jovens, foram avaliados por morfometria digital para medir o espessamento intimal. Foi realizado um estudo experimental randomizado, separados em dois grupos (*stents* não revestidos e revestidos com dacron) e duas fases (I e II). Oito *stents* recobertos com dacron e oito *stents* de aço inoxidável (30mm de extensão e 8 mm de diâmetro), não revestidos, foram implantados através de abordagem retroperitoneal na aorta infrarenal normal de 16 suínos normolipêmicos. Para a passagem do sistema de implante, foi necessário uma pequena arteriotomia na aorta distal (fase I). Após quatro semanas, a aorta com os *stents* foram removidas em monoblocos (fase II). Os valores de hematimetria e do lipidograma foram coletados nas duas fases e não apresentaram alterações que pudessem influenciar o estudo. Amostras de tecido dos sítios de fixação (proximal e distal) dos *stents* foram retiradas, confeccionadas lâminas, que foram coradas pelas técnicas de hematoxilina e eosina de Verhoeff e enviadas para análise morfométrica digital. A camada íntima distal não apresentou diferença estatística significativa. A camada média proximal das porções proximal e da porção distal não apresentaram diferença entre os grupos. Os dois tipos de *stents* apresentaram 100% de perviedade, boa biocompatibilidade e boa incorporação a parede aórtica de suínos normolipêmicos. A camada íntima proximal do grupo de *stents* revestidos com dacron apresentou espessura maior do que os *stents* não revestidos, mas com significância estatística limítrofe.

Palavras chaves: espessamento intimal, *stents*, dacron, análise morfométrica digital.

SUMMARY

DUTRA, C. F. **Digital morphometric analysis on the aortic wall of pigs after implants of non coated *stents* versus coated *stents* with dacron.** Porto alegre, 2001, master thesis, at the Federal University of Rio Grande do Sul.

Stents are intravascular devices implanted with the objective of dilating or fixing the cholesterol plate against the arterial wall. To evaluate, by digital morphometry, the intimal thickening after the placement of two different kinds of stents: polyester covered stainless steel stents (Dacron) and non-covered stents implanted in young pigs' infrarenal aortas. The *stents* were made at the Biotransformation Laboratory of Federal University of Rio Grande do Sul. The experiment was performed at the Biotério of University of Caxias do Sul, carried out on two separate groups of pigs. Eight polyester-covered stainless steel stents (Dacron) and eight stainless steel stents (30-mm long, 8-mm diameter) were deployed through extraperitoneal approach in the normal infrarenal aorta of 16 normolipemic pigs. To allow the passage of the delivery system, a small arteriotomy was performed (phase I). After four weeks, the aorta with the *stent* was removed *en bloc*. (phase II). The values of the hematimetric and lipid analysis did not show any changes that could influence the study. Tissue samples of the fixing sites (proximal and distal) of the *stents* were taken. Microscope slices were prepared and submitted to Verhoeff's hematoxilin and eosin techniques and sent to morphometric analysis. The intima immediately proximal to the device was thicker in the group of covered *stents* with marginal significance. The distal intimal layer, proximal medial layer of the proximal portion and distal portion did not present statistical difference between the two groups. Patency was 100% in both groups of these normolipemic pigs. After four weeks the intimal layer immediately proximal to the covered stents was thicker when compared to uncovered stents, but this had a borderline significance. The intimal layer distal to covered stents and the media proximal or distal to the devices had similar morphometric features when covered and uncovered *stents* were compared.

Key Words: intimal thickness, stainless steel stents, Dacron, morphometric analysis

1. INTRODUÇÃO

As técnicas endovasculares para o tratamento da doença vascular arterial apresentaram na última década importantes avanços, permitindo assim a realização de procedimentos percutâneos com menor morbimortalidade, menor tempo de internação hospitalar e custos mais baixos.

Os *stents*, são confeccionados a partir de uma armação metálica, que pode ser de aço, nitinol, tântalo e algiloy. Têm sido utilizados com a finalidade de dilatar uma estenose arterial, ou fixar a placa de ateroma, quando ocorre uma dissecação desta, após realização de uma angioplastia (AHN e CONCEPCION, 1996).

Os *stents* podem ser revestidos, com tecido autógeno, como a veia safena, e material sintético como: politetrafluoretileno expandido (PTFEe) e dacron (BYER et al,1998;DOLMATCH et al,1996; SCHÜRMANN et al, 1997). Quando revestidos, os *stents*, podem ser utilizados no tratamento de lesões vasculares traumáticas, falsos-aneurismas e fístulas artério-venosas, mas a maior utilização está na indicação do tratamento endovascular da doença aneurismática e nas dissecações da aorta(BARTORELLI et al, 2000; CONSIGNY, 2000; YUAN, 1998).

As vantagens de utilizar um *stent* revestido na doença arterial oclusiva, é que o tecido sintético forma uma barreira excluindo a placa fraturada da luz vascular e impede o crescimento de células miointimais entre a malha do *stent*. As desvantagens são que o

material sintético representa um corpo estranho adicional na luz vascular, além de necessitar um sistema de implante de maior calibre, aumentando assim os custos do procedimento(DOLMATCH et al, 1996;CONSIGNY, 2000; YUAN, et al).

Apesar dos *stents* impedirem o recuo elástico, através do remodelamento geométrico positivo, eles não são inócuos para o sistema arterial. O implante de *stents* gera uma resposta com formação de trombo, infiltrado de células inflamatórias e neointima devido a lesão endotelial expor os elementos subintimais, suscitando uma resposta cicatricial com reparo da injúria(DOLMATCH, 2000).

A mais importante diferença entre os materiais poliméricos (PTFE e PTE) e os *stents* não revestidos (metálicos), quanto à incorporação desses dispositivos pela parede vascular, é que os *stents* metálicos têm uma tendência à endotelização maior que os polímeros, talvez relacionada à superfície favorável dos metais. Essas propriedades provavelmente determinem uma ligação estável com as proteínas, quando exposto ao fluxo sanguíneo, seguindo-se a fixação das células na malha metálica dos *stents*. A alta energia da superfície dos metais não explica essas interações. A carga elétrica de superfície, as propriedades químicas e a textura, provavelmente, estão envolvidas (PALMAZ, 1993).

Em comparação com os *stents* não revestidos, os *stents* revestidos são menos biocompatíveis. Há concordância sobre as próteses de dacron e PTFE por apresentarem endotelização somente na região perianastomótica. Em contraste, os *stents* apresentam endotelização completa, observada em vários estudos experimentais com babuínos, cães, suínos, ovinos e bezerros (PASQUINELLI et al).

A hipótese do nosso estudo era que o implante de uma endoprótese vascular tipo *stent* revestido com dacron extrafino induza a um aumento de espessura na camada íntima (espessamento intimal) de maior grau que o *stent* não revestido.

Como o estudo visava avaliar as diferenças entre os dois tipos de *stents*, foram utilizados *stents* autoexpansíveis, implantados e liberados na artéria aorta infrarenal dos suínos, através de acesso extraperitoneal.

Os objetivos do nosso estudo foram analisar através de morfometria digital, o espessamento intimal presente na parede arterial, nos sítios de implante proximal e distal, de dois tipos de *stents*, não revestidos e revestidos com dacron extrafino e avaliar a perviedade e a biocompatibilidade dos *stents* após 4 semanas.

Assim, estamos em busca de uma endoprótese, que agrida o mínimo possível a camada interna e a parede dos vasos, sem causar hiperplasia intimal e reestenose, e, portanto com uma perviedade aceitável a longo prazo, quando comparada às técnicas cirúrgicas clássicas.

2. OBJETIVOS

A hipótese formulada é que o implante de uma endoprótese vascular tipo *stent* revestido com dacron extrafino induza a um aumento de espessura na camada íntima (espessamento intimal) de maior grau que o *stent* não revestido .

Os objetivos desta pesquisa foram:

1. Analisar, através de morfometria digital, o espessamento intimal presente na parede arterial, nos sítios de implante proximal e distal, adjacente ao implante de dois tipos de *stents*, não revestidos e revestidos com dacron extrafino.

2. Avaliar a perviedade e a biocompatibilidade, após 4 semanas, dos *stents* produzidos pelo Laboratório de Transformação Mecânica da Escola de Engenharia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, quando implantados em suínos jovens.

3 - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Histórico

As técnicas endovasculares obtiveram uma grande evolução na última década, principalmente devido ao incremento de material apropriado e aos avanços da indústria médica. Embora na última década tenham ocorrido os maiores avanços, é oportuno lembrar dos primeiros pesquisadores que começaram a pensar em alternativas menos invasivas para o tratamento da doença vascular.

FOGARTY et al.(1963) inventaram o catéter-balão para embolectomia, o que representou um importante avanço para a época, pois permitia que, através de uma incisão na prega inguinal, até mesmo sob anestesia local, fosse realizada uma abordagem num sítio distante, realizando assim a remoção do material trombótico.

Em 1964, DOTTER e JUDKINS inventaram o cateter coaxial, com graduação, para ser introduzido na luz arterial com vistas à realização de angioplastia transluminal. Realizaram a dilatação de lesões estenosantes e obstrutivas em 11 membros inferiores de nove pacientes. Os autores sugeriram o uso de uma tala, a que chamaram de *splint*, de localização endovascular ou paravascular, com a finalidade de manter a perviedade do vaso

com posterior reendotelização. DOTTER (1969) foi o primeiro cirurgião vascular a utilizar, de maneira experimental, uma endoprótese vascular de forma tubular, tipo molas espirais, em uma artéria poplítea canina .

GRÜNTZIG (1979) inventou, em 1974, o balão coaxial para a realização de angioplastia transluminal percutânea, uma importante conquista para a comunidade médica. Apesar dos resultados iniciais, a angioplastia isolada apresentou um importante índice de reestenose, principalmente nas artérias coronárias, onde foram realizadas as primeiras séries de casos.

Em 1983, CRAGG et al., mais DOTTER et al. descreveram seus trabalhos experimentais com o implante de molas espirais de nitinol, em quatro cães, com ampla perviedade entre uma a quatro semanas. MAASS et al. (1984) publicaram o relato sobre suas endopróteses de dupla hélice implantando-as em aorta e veia cava de cães. PALMAZ (1985) inventou um *stent* balão dilatável, fabricado de uma malha de aço. No mesmo ano, VOLODOS apud VORWERK et al. (1998) utilizou um tubo reto endoluminal, para doença aterosclerótica obstrutiva em humanos. WHRIGHT et al. (1985) relataram o uso, em cães, de um *stent* em forma de “zig-zag”.

Em 1991, PARODI relatou o seu trabalho pioneiro no tratamento endovascular da doença aneurismática. Atualmente, há uma série de *stents* disponíveis no mercado que serão citados posteriormente.

3.2 Constituição e Propriedade dos *stents*

Os *stents* ou endopróteses vasculares são dispositivos intravasculares, usados para manter a estrutura e a perviedade arterial. Quanto à armação metálica utilizada na confecção dos *stents* disponíveis no momento, são: a) o aço da série 300, especialmente o 316L, uma liga metálica de níquel-titânio chamado nitinol. O nome nitinol deriva do local de origem da manufatura (the Nickel Titanium Naval Ordinance Laboratory); b) outros metais, como o tântalo e o Elgiloy, uma liga metálica de constituição não fornecida pelo produtor, também são utilizados (DYET e SCHÜRMAN in DYET et al., 2000).

GOTMAN (1997) refere que os *stents* de aço inoxidável são constituídos por uma liga metálica de ferro, cromo e manganês, possuindo também traços de outros metais, como: molibdênio, manganês, cobre e carbono. Embora esses outros elementos constituam uma pequena percentagem do total, eles podem alterar a estrutura cristalina do metal, alterando assim as propriedades da liga metálica. Nos dispositivos de aço inoxidável, utilizados para fins médicos, um dos mais importantes constituintes é o cromo. Uma concentração de pelo menos 12% de óxido de cromo é necessário para revestir a superfície externa do metal, com o intuito de evitar a corrosão a que o metal está exposto devido ao conteúdo sanguíneo.

Os *stents* de nitinol são compostos principalmente de níquel-titânio, mas contêm traços de outros metais, como cobalto, cromo, magnésio e ferro. Tipicamente o níquel forma de 54 a 60% da composição do peso. Variações na constituição podem afetar as características das propriedades do metal. O nitinol possui duas características peculiares que são: a memória térmica e a hiperelasticidade. A memória térmica pode existir sob duas formas: em baixas temperaturas, a forma martensítica, e, em altas temperaturas, a forma

austenítica, na qual o dispositivo assume sua forma definitiva quando é exposto a temperaturas elevadas. A temperatura austenítica pode ser modificada através de duas maneiras: modificando a proporção de níquel – titânio e o tratamento pelo aquecimento.

Quando o metal é resfriado, torna-se maleável e flexível (hiperelasticidade), mas, quando atinge a temperatura corporal (37°C), o metal se torna duro e resistente. Da mesma forma que os *stents* de aço inoxidável, o dispositivo, quando implantado dentro do sistema vascular, fica recoberto por uma fina camada de óxido. Nesse caso, entretanto, se forma o óxido de titânio que estabiliza a superfície interna do *stent*, prevenindo a reação dos íons de níquel com os tecidos do corpo humano. O níquel tende a promover reações alergênicas, principalmente na superfície cutânea. Não há relatos publicados até hoje desse tipo de reações relacionados aos implantes de *stents* de nitinol. Em solução salina, o nitinol tem maior resistência à corrosão do que o aço inoxidável. Apesar disso, pode ocorrer corrosão, principalmente se o “filme” de óxido é rompido em fortes soluções salinas.

Outros tipos de *stents* à base de cobalto e cromo, como os *stents* de tântalo e Elgiloy (liga metálica com informações não divulgadas), também estão disponíveis. Outros metais, como ferro, níquel e molibdênio e ainda outros elementos, fazem parte dessa liga metálica. Como o cromo possui uma forte resistência à corrosão e uma grande resistência ao *stress* (fadiga), esses *stents* podem ser usados em áreas de dobras e topografia de articulações (DYET e SCHÜRMAN in DYET et al., 2000).

A escolha do tipo do metal depende basicamente de duas propriedades que são: biofuncionalidade e biocompatibilidade. Biofuncionalidade é o grau pelo qual o metal é exigido a desempenhar determinadas funções, tais como: resistência à corrosão, fadiga do

metal e deformidade. Biocompatibilidade é a capacidade do metal em permanecer inerte após ser implantado, sem promover reação tipo corpo estranho ou liberação de íons.

DYET e SCHÜRMAN (1997) afirmam que o *stent* ideal deve ser de fácil manejo, tanto na hora da introdução no sistema de implante, quanto na hora da liberação (implante). Deve ainda ser maleável, ter radiopacidade e, uma vez liberado, deve assumir o contorno do vaso, tendo propriedades de flexão e extensão (flexibilidade) e resistência à retração elástica e à força de deformidade externa (força radial). O *stent* ideal não pode ser trombogênico e deve, tão rápido seja possível, tornar-se endotelizado sem provocar hiperplasia intimal. A trombogenicidade, sem dúvida, é um dos fatores mais preocupantes no momento do implante de um *stent*, havendo relatos de trombose aguda, principalmente em artérias coronárias e femoral superficial.

A aplicação de *stents* para tratamento da doença arterial oclusiva das extremidades tem ganho ampla aceitação clínica, mas sua segurança e sua eficácia ainda permanecem incertas. A tecnologia dessas endopróteses está em desenvolvimento, os dados são escassos, e o seguimento a longo prazo (follow-up) é curto. Os *stents* parecem ter um papel importante, principalmente quando uma angioplastia com balão não tem um resultado satisfatório. Contudo, tais dispositivos intravasculares não previnem a reestenose e a hiperplasia intimal (SCHATZ, 1989).

3.3 Os *stents* revestidos

Nos últimos anos, os polímeros têm sido utilizados com maior frequência, tanto pela técnica cirúrgica como pela endovascular. Os materiais poliméricos utilizados são o polietileno tereftalato (PTE), politetrafluoretileno (PTFE) e o poliuretano (PU). Os dois primeiros têm sido usados, com uma certa frequência, como enxertos vasculares, enquanto o poliuretano está sendo usado de maneira experimental. As vantagens e as limitações do material polimérico devem ser avaliadas através de suas propriedades biomecânicas e biológicas para aplicação vascular. Um material ideal para implante deve ser: tromboresistente, mecanicamente estável com o passar do tempo, deve ser facilmente incorporado pelo tecido, mas não incitar resposta proliferativa, inflamatória ou degenerativa. Por exemplo: a tromboresistência e a reação tecidual são mais importantes em vasos menores, e a durabilidade é importante nos vasos de maior calibre (PALMAZ, 1993).

Das propriedades físicas dos polímeros vasculares, a energia de superfície influencia o fenômeno de biocompatibilidade precoce e tardia. A energia de superfície é um parâmetro físico que define, entre outras coisas, o comportamento dos fluídos e a superfície do material. Embora a energia ideal, necessária para a biocompatibilidade, seja discutível, há uma forte correlação entre altos níveis de energia e o aumento da trombogenicidade nesses materiais supracitados.

Os três polímeros em questão têm diferentes propriedades mecânicas. O PTE é relativamente rígido e é manufacturado como arranjo das fibras. Por esta razão, esses materiais se apresentam como formas têxteis. As duas formas de fabricação mais comuns são: o *woven* e o *knitted* (Dacron®), sendo que esse último é mais empregado como

material endovascular, por apresentar um baixo perfil. O PTE *woven* pode ser manufaturado numa espessura de 0,1mm ou menos. Contudo, o PTE *woven* não é elástico e tende a enrugar e dobrar facilmente, tendo assim dificuldade para assumir o contorno sinuoso e tubular dos vasos sanguíneos. Os PTE *knitted* (Dacron®) são mais flexíveis e maleáveis, particularmente quando manufaturados com pontes transversas. Contudo, a grande espessura da parede limita seu uso endovascular. Um perfil mais baixo torna-se necessário. O PTE, principalmente o *woven*, torna-se rígido após o implante, o tecido permanece tenso devido ao efeito do ancoramento dos ramos do *stent* que serve para ancorar a endoprótese e mantê-la na forma tubular. O PTFE é substancialmente plástico e, por isso, após o implante, exerce uma pequena força elástica residual que parece não desaparecer com o tempo.

A maioria dos *stents* revestidos que estão sendo utilizados clinicamente possuem cobertura de material sintético, não biodegradável, de poliéster (polietileno, Dacron®), politetrafluoretileno (PTFE), ou menos freqüentemente poliuretano (PU) (CRAGG e DAKE, 1997). As próteses de dacron e PTFE têm sido utilizadas por várias décadas como substituto, principalmente em vasos calibrosos. Contudo, até hoje, nenhuma prótese conseguiu se equiparar em termos de perviedade aos enxertos de veia e artéria autólogas. Comparados com os últimos, os materiais poliméricos apresentam um aumento da trombogenicidade, redução na elasticidade, acotovelamento (*kinking*), degeneração, indução da resposta inflamatória e aumento da hiperplasia neointimal, principalmente no sítio anastomótico. Apesar do PTFE ser menos trombogênico que o dacron, é amplamente aceito que esses enxertos devam ser evitados em vasos menores que 5 ou 6mm, porque a

falha do enxerto é freqüente, devido à trombose do enxerto ou hiperplasia intimal do sítio anastomótico (PASQUINELLI et al., 1990).

A mais importante diferença entre os materiais poliméricos (PTFE e PTE) e os *stents* não revestidos (metálicos), quanto à incorporação desses dispositivos pela parede vascular, é que os *stents* metálicos têm uma tendência à endotelização maior que os polímeros, talvez relacionada à superfície favorável dos metais. Essas propriedades provavelmente determinem uma ligação estável com as proteínas, quando exposto ao fluxo sanguíneo, seguindo-se a fixação das células na malha metálica dos *stents*. A alta energia da superfície dos metais não explica essas interações. A carga elétrica de superfície, as propriedades químicas e a textura, provavelmente, estão envolvidas (PALMAZ, 1993).

Em comparação com os *stents* não revestidos, os *stents* revestidos são menos biocompatíveis. Há concordância sobre as próteses de dacron e PTFE por apresentarem endotelização somente na região perianastomótica. Em contraste, os *stents* apresentam endotelização completa, observada em vários estudos experimentais com babuínos, cães, suínos, ovinos e bezerros (PASQUINELLI et al., 1990).

DUDA et al.(2000) estudaram as propriedades físicas de diversos tipos de *stents* disponíveis no mercado. Os de aço inoxidável estudados foram: Bridge, Bridge X, Palmaz Long-Medium, Palmaz Large, Palmaz-Schatz, Perflex; e os de nitinol foram o Memotherm, o Smart, o Symphony e o de mediloy, o Wallstent. Foi avaliado o peso total dos *stents* como um indicador da massa metálica, flexibilidade e radiopacidade. A força radial foi determinada nos *stents* expansíveis por balão e a força de resistência radial e de resistência externa, nos *stents* auto-expansíveis. Os *stents* expansíveis por balão e os auto-expansíveis têm comportamentos diferentes, quando expostos à pressão externa. Os primeiros, quando submetidos a uma força externa que ultrapasse sua força de tensão máxima, tornam-se

permanentemente deformados, e os auto-expansíveis tendem a colapsar, quando expostos a uma força externa. Entretanto, se essa força for aliviada, podem recuperar sua forma anterior. A aplicação clínica disto é que os *stents* expansíveis por balão não são indicados nas artérias carótidas e também não podem se adaptar ao crescimento do colo de um aneurisma excluído através de uma endoprótese. Os *stents* tipo Palmaz apresentaram uma alta força radial, que variou de 12,8 N/cm, para o Palmaz-Schatz Long-medium, a 18,8N/cm, para o Palmaz medium e o Palmaz large, de 17,9N/cm, não apresentando diferença significativa ao anterior. Isso se explica porque os ângulos existentes entre a malha do *stent* ser de 4 - 9mm para o Palmaz medium é maior após expandido, do que o Palmaz large (8 – 12mm). O teste usado para medir a pressão radial foi uma Alça Mylar, que exerce um *stress* circunferencial.

Entre os *stents* expansíveis por balão temos os *stents* de PALMAZ, cujas vantagens são seu fácil implante, uma expansão de 6:1, um baixo perfil, pouca quantidade de metal, compreendendo a área (10%) e fácil expansibilidade.

Como aplicação prática disso, devemos lembrar que esses tipos de *stents* não devem ser usados na região subclávia-axilar, pois um posicionamento entre a clavícula e a primeira costela pode funcionar como um “quebra-nozes”, exercendo uma força externa que pode comprimir ou colapsar esses *stents*.

3.4 Constituição da Parede Arterial

A parede arterial é constituída de três camadas: íntima, média e adventícia. A camada íntima se compõe de endotélio e subendotélio e está separada da camada média pela lâmina elástica interna. O endotélio está revestido em sua face luminal por uma rica camada de carboidratos, ou glicocálice, que recobre de maneira contínua a face interna dos vasos, constituindo a primeira barreira entre o sangue circulante e o interstício. O subendotélio é composto de duas camadas: a imediatamente sob as células endoteliais, chamada de proteoglicanos, e outra, mais espessa, chamada de músculo elástica, composta de células musculares lisas, fibras elásticas e colágeno. A lâmina elástica interna separa a camada íntima da camada média. A camada média é constituída por uma série de tubos concêntricos que formam uma densa malha de fibras elásticas e de células musculares lisas, constituindo praticamente um único tipo de célula dessa camada. No limite mais externo da camada média está a lâmina elástica externa que separa a camada média da adventícia. A adventícia é constituída por tecido conjuntivo frouxo. Na adventícia, podem ser encontrados vasos linfáticos e nas artérias de maior calibre encontram-se vasos arteriais e venosos – os *vasa vasorum* e nervos (WISSLER, 1968).

3.5 Importância do Endotélio na Proteção da Parede Vascular

O endotélio reveste todos os vasos do corpo, sendo a estrutura mais importante de comunicação entre o fluxo sanguíneo e a parede vascular. O endotélio sadio tem propriedades antiadesivas e antitrombóticas, e isto é importante para a manutenção do fluxo sanguíneo. O endotélio serve como uma barreira permeável e previne a entrada de agentes

nocivos na parede vascular. As células endoteliais apresentam função secretória e produzem substâncias vasoativas. Portanto, um endotélio funcionante sustenta a homeostasia da parede vascular. A função endotelial é enfraquecida por fatores de risco como: hipertensão, hiperlipidemia e hiperglicemia. Esses fatores de risco contribuem para um aumento na permeabilidade celular levando a um edema intimal e ao influxo de macromoléculas na parede arterial. A seguir, ocorre a diminuição na formação do ácido nítrico nas células endoteliais ocasionando queda nas propriedades vasorelaxantes. Por último, ocorre um aumento na expressão das moléculas de adesão promovendo aderência de leucócitos à parede vascular (HALLER in BORN e SCHWARTZ, 1997).

3.6 Fisiopatologia da Reestenose

O principal objetivo de uma angioplastia com balão é aumentar o diâmetro luminal de uma artéria com estenose e reduzir a lesão aterosclerótica. Os mecanismos pelos quais a angioplastia aumenta o diâmetro luminal são os seguintes, em ordem de magnitude:

- tensão circunferencial da parede arterial produzindo rompimento da placa de colesterol e da lâmina elástica interna e tensão irreversível das fibras de colágeno da parede arterial;
- redistribuição da placa longitudinalmente;
- compressão da placa e extrusão de líquido;
- embolização da placa.

A lesão ou destruição do endotélio pela angioplastia resulta em uma redução ou eliminação dos fatores derivados do endotélio, os quais, normalmente, inibem a adesão, a

agregação plaquetária e a formação de trombo (óxido nítrico, prostaciclina e ativador do plasminogênio tecidual). Os fatores que inibem o recrutamento de leucócitos (óxido nítrico, produção de quimiotaxia e selectina) inibem a contração do músculo liso vascular (óxido nítrico e prostaciclina) e também a proliferação e migração do músculo liso (prostaciclina, óxido nítrico e heparan sulfato).

Com a ruptura da placa, são expostas as superfícies trombogênicas subjacentes que resultam na adesão plaquetária, na agregação e na degranulação, liberando o fator de crescimento derivado das plaquetas, que é um potente quimioatraente e mitógeno para as células musculares lisas. Também é liberado o fator tecidual que ativa a via de coagulação extrínseca que leva à formação de trombina promovendo a formação de fibrina e a proliferação das células musculares lisas (CONSIGNY, 2000).

Na camada média, após angioplastia, ocorre lise de células musculares lisas e tensão irreversível da elastina e do colágeno. Dependendo do grau da injúria, pode ocorrer aumento da contratilidade arterial (vasoespasma) em resposta à liberação de serotonina derivada das plaquetas, ou endotelina derivada das células endoteliais lesadas. A lesão da camada média pode aumentar a condutividade dos fluídos e a diminuição da espessura da parede, fatores que afetam a permeabilidade arterial para os fatores de crescimento e citocinas (CONSIGNY et al., 1986).

Vários fatores técnicos influenciam os efeitos da angioplastia na parede arterial. Exemplificando: um aumento da proporção balão-artéria aumenta a tensão arterial que diminui a probabilidade do recuo elástico, mas também aumenta a probabilidade de lesão arterial e morte celular. O aumento do tempo de permanência de insuflação do balão não causa alterações significantes na placa, mas aumenta a lesão das células musculares lisas e a diminuição da contratilidade arterial (CONSIGNY, 2000).

Quando é realizada uma angioplastia com balão, pode ocorrer lesão da camada adventícia e dos miofibroblastos nela contidos. Essas células podem contribuir para a reestenose, migrando para a íntima e aumentando sua espessura. Tais células podem evitar a expansão arterial (remodelamento positivo) por ocupar espaço adventicial e induzir à contratura arterial (remodelamento negativo), por um processo semelhante ao da contratura da lesão (SCOTT et al., 1996).

3.7 Remodelamento Geométrico Vascular

Remodelamento geométrico é uma alteração estrutural da parede vascular em resposta à injúria, com aumento ou diminuição da circunferência arterial total, com variação em graus e magnitude, na formação neointimal. Isso é reconhecidamente um dos maiores componentes no processo de reestenose (MINTZ et al., 1994; DI MARIO, 1995).

Portanto, o termo remodelamento vascular é usado geralmente para referir ou a dilatação ou a constrição da área total do vaso. Porque os eventos de cicatrização da lesão envolvem alterações nos constituintes da parede vascular e de seu calibre, todo processo reestenótico e de cicatrização pode ser visto como remodelamento (FAXON et al., 1997).

O remodelamento expressa mudanças no diâmetro do vaso, através de quatro processos celulares, pelo menos: crescimento, morte, migração e produção ou degradação da matriz extracelular. Fatores de crescimento locais, substâncias vasoativas e estímulos hemodinâmicos são os mediadores envolvidos nesse processo (SCHWARTZ et al., 1998).

A importância do remodelamento geométrico se deve às alterações relativamente pequenas no diâmetro arterial, podendo resultar em importantes alterações na luz do vaso. Após uma angioplastia, parece haver uma estreita relação entre área intimal e

remodelamento, com um aumento paralelo no tamanho do vaso. Na reestenose, a quantidade de remodelamento parece ser menor do que qualquer grau de espessamento intimal. O remodelamento geométrico positivo após angioplastia, observado previamente em aterosclerose, *shunt* arteriovenoso e enxertos vasculares de alto fluxo podem fazer parte do mecanismo de *feedback* fisiológico que coloca um *stress* constante na parede arterial. O fluxo sanguíneo regula o diâmetro vascular através do *shear stress* ou *stress* de cisalhamento (STAAB et al., 1995)..

POST et al. (1997), através de um estudo em artérias ilíacas e femorais de suínos Yucatan, que receberam dieta aterogênica, após 42 dias, avaliaram a relação entre remodelamento geométrico, após angioplastia, ou implante de *stents* e a relação do remodelamento geométrico com a formação neointimal. A análise foi realizada através de ultra-som intravascular e histomorfometria. Foi demonstrado que havia forte correlação entre angioplastia e remodelamento geométrico e correlação fraca com a área de hiperplasia intimal. Nas artérias onde foram implantados *stents*, houve fraca correlação entre remodelamento geométrico, e moderada correlação com hiperplasia intimal quando houve redução da luz vascular.

3.8 Eventos Celulares e Moleculares no Implante de um *Stent*

Uma série de processos celulares e complexos moleculares contribuem na cicatrização intravascular dos *stents*. Esse processo de cicatrização reflete uma resposta programada, tipo corpo estranho, na implantação no sistema vascular e resulta em quatro tipos de tecido: trombo, neoíntima, endotélio e infiltrado de células inflamatórias. A localização e a extensão de cada tipo desses quatro tecidos são influenciados através de

vários fatores relacionados ao próprio implante da endoprótese, localização da malha metálica do *stent*, o tipo de enxerto que o reveste, a microestrutura e a porosidade da endoprótese.

No momento do implante das endopróteses vasculares ocorre um certo grau de lesão da parede vascular. Mesmo os *stents* auto-expansíveis necessitam ser dilatados com balão para se acomodarem melhor à parede arterial. Os *stents* expansíveis por balão, por si só, necessitam de um cateter balão para se expandirem no sistema arterial, causando, às vezes, dano à parede arterial no momento do implante, com ruptura da camada média e da lâmina elástica interna (DOLMATCH, 2000).

A resposta biológica aos enxertos tipo Dacron® é caracterizada por uma cápsula fibrosa que reveste a superfície externa da prótese, e, à microscopia, observa-se abundante matriz extracelular que infiltra a malha do tecido. A superfície luminal é composta de material fibrinóide compactado, com ausência de células endoteliais, exceto nas áreas vizinhas da anastomose. Quando usados, como um implante endovascular em vasos de menor calibre, induzem a uma intensa reação celular composta de células tipo “corpo estranho” e camadas concêntricas de linfócitos e eosinófilos. Essa reação tecidual, restringe a luz vascular, levando, às vezes, à trombose. Os enxertos PTE suscitam um aumento de trombogenicidade quando comparados ao PTFE, por suscitarem uma aumento da atividade pró-coagulante dos macrófagos. O aumento da trombogenicidade e a forte reação tecidual dos enxertos tipo dacron fazem do PTFE expandido o substituto ideal nos vasos com calibre de 6mm ou menores. Contudo, na prática, não foi encontrada diferença de perviedade nos *by-pass* de localização infra-inguinal. Baseada nessas informações, pode-se dizer que os *stents* recobertos com PTFE expandido teriam preferência nos vasos inferiores a 6mm. A reação histológica aos poliuretanos não está bem conhecida devido ao seu

limitado uso experimental (KALMAN et al., 1993; HANLIM et al., 1978; MURPHY et al., 1992).

O sucesso de um implante de um *stent* vascular depende de uma mínima trombose e de uma rápida endotelização. Após uma angioplastia, ocorre dissecção da média e da íntima, com exposição dos elementos subintimais aos elementos da corrente sanguínea. Isso traz como resultado a deposição de plaquetas e a formação de trombo, proliferação de fibroblastos e hiperplasia intimal. No local da dissecção, o fluxo sanguíneo torna-se turbulento devido à camada íntima tornar-se irregular, contribuindo assim para a deposição excessiva de plaquetas e fibrina. Posteriormente, ocorre hiperplasia intimal e conseqüente restenose (FAXON et al., 1984).

A modificação da morfologia após o implante do *stent* apresenta uma seqüência bem definida de eventos. Inicialmente ocorre a formação de trombos e o aparecimento de uma inflamação aguda logo após o implante e, posteriormente, o crescimento de neoíntima. O aumento da inflamação, após o implante do *stent*, está associado com injúria da camada média e penetração da malha do *stent* no núcleo lipídico. Uma lesão da camada média e a desproporção relativa do diâmetro do *stent* em relação à luz arterial estão associados com hiperplasia intimal (FARB et al., 1999).

É importante no momento de realizar-se uma dilatação em um *stent* ou *stent* revestido, esta deve ser feita delicadamente com o intuito de se evitar a reestenose no sítio distal de implante do *stent* (FARB et al., 1999 e DOLMATCH, 2000).

A porção metálica das endopróteses também influencia na cicatrização. O esqueleto metálico serve de suporte a uma barreira polimérica (*graft*). A estrutura metálica é um importante determinante na formação do trombo e, por sua vez, o trombo serve de nicho para a formação da neoíntima. Dentro de poucos segundos após o implante, fibrina e

outras proteínas plasmáticas se depositam na estrutura metálica exposta ao fluxo sanguíneo (PALMAZ, 1993).

Foi evidenciado que, dentro dos primeiros quinze minutos em que o *stent* é exposto à corrente circulatória, as plaquetas e leucócitos aderem à superfície do *stent* que está recoberto por fibrina, contribuindo para a formação do trombo inicial. O grau de trombo que se forma na malha do *stent*, nesta fase, influenciará o crescimento neointimal subsequente (SCHATZ, 1989).

DOLMATCH et al. (1996) demonstraram que, após vários dias, células miointimais primitivas e células inflamatórias (macrófagos e leucócitos polimorfonucleados) são vistos dentro do trombo. O processo se continua com a deposição de matriz colágena, proliferação de células miointimais e o desenvolvimento de uma camada monocelular endotelial. Embora essa resposta esteja relacionada à exposição no momento do implante da endoprótese, não há razão para acreditar que esse processo seja diferente em outras endopróteses que são projetadas com a estrutura metálica por fora da malha de tecido e não expostas ao fluxo sanguíneo.

ROBINSON et al. (1989) estudaram a resposta celular e subcelular de *stents* implantados na aorta e artérias ilíacas de coelhos. A microscopia óptica e a eletrônica revelaram que as células endoteliais e pseudoendoteliais aderem à prótese logo no primeiro dia após o implante do *stent*. Aparentemente, logo após o implante do *stent*, ocorre uma trombose localizada, levando a uma organização do trombo. Células musculares lisas e células inflamatórias migram para o local do implante, levando à incorporação do *stent* na parede arterial. Uma confluyente camada endotelial se regenera dentro de duas a quatro semanas.

3.9 Hiperplasia Intimal

A hiperplasia intimal tem sido responsável pela reestenose e possível trombose em vasos de pequeno e médio calibre após cirurgia vascular reparadora, tais como: endarterectomia carotídea, *by-pass* com veia ou prótese. Os resultados de estudos experimentais, que serão citados posteriormente, têm revelado que a hiperplasia intimal pode ser causada por fatores hemodinâmicos, tal como *stress* de cisalhamento e erro de complacência, além da interação entre os componentes da parede vascular e os elementos circulantes do sangue. A lesão endotelial é a base para todos esses mecanismos propostos. Quanto à injúria ao endotélio causada pelo balão de angioplastia, a resposta através da célula muscular lisa está entre um dos fatores mais importantes relacionados com a gênese da hiperplasia intimal. As plaquetas, os leucócitos e as células endoteliais adjacentes podem contribuir para a formação da lesão intimal. Na hiperplasia intimal, como não há a formação de uma verdadeira neoíntima, esta pode ser chamada de hiperplasia mio-intimal (CHERVU e MOORE, 1990).

A hiperplasia intimal e o mecanismo de recuo elástico são considerados como as principais causas de reestenose. Drogas anti-agregárias plaquetárias, anticoagulantes, vasodilatadores, óleo de peixe e dietas regulares não reduzem significativamente esse processo. Acredita-se que a lesão da parede arterial, devido à angioplastia transluminal, é a principal causa de hiperplasia intimal, e que o mecanismo de recuo elástico continua a ser visto nas artérias ateroscleróticas. Os *stents* parecem diminuir em algum grau a reestenose devido a esse mecanismo. Contudo, eles são trombogênicos e requerem uma forte dilatação. Os *stents* implantados em animais e humanos causam dano intimal e uma hiperplasia maior do que aquela vista após a simples angioplastia (BYER et al., 1998).

KARAS et al. (1992) compararam os achados histopatológicos da resposta proliferativa em artérias coronárias após o implante de *stents* de tântalo com a simples angioplastia com balão em suínos normolipêmicos. As artérias coronárias de suínos, após angioplastia ou implante de *stents*, apresentaram proliferação de células musculares lisas para a camada íntima, com mesmo aspecto da reestenose vista em humanos. O grau de proliferação intimal parece ser maior após o uso de *stents* do que após injúria por balão. Os *stents* intracoronários em suínos estavam associados com uma forte reação inflamatória ao redor da malha do *stent*.

Em humanos, a taxa de perviedade varia conforme a região onde foi realizada a angioplastia, com ou sem implante de *stents*. Depende do calibre do vaso, do fluxo sanguíneo e da extensão da lesão (MARIN et al., 1995).

MARTIN et al. (1999), estudando angioplastia das artérias infra-inguinais, encontraram uma taxa de perviedade em cinco anos inferior à da revascularização com veia safena autóloga. Em pacientes selecionados com estenoses menores de 3cm de extensão, a angioplastia pode ser um tratamento alternativo em uma primeira instância. A eficácia do procedimento diminui drasticamente em estenoses maiores que 3cm e oclusões, e uma revascularização convencional talvez seja o procedimento mais apropriado.

POWELL et al. (2000) submeteram um grupo heterogêneo de pacientes à angioplastia de artérias ilíacas. Em 6% dos pacientes a queixa era claudicação intermitente, em outros 17% era dor no repouso e em 23% havia lesão trófica. A taxa de perviedade primária em seis, 12 e 36 meses, respectivamente de 76%, 61% e 43%, e a taxa primária assistida foi, respectivamente, 95%, 87% e 72%. Um dado importante que não pode ser negligenciado foi a presença de estenose da artéria ilíaca externa associada, que afetou

significativamente a taxa de perviedade. Quando esta estava presente a perviedade diminuiu para 68%, 47% e 18%.

LEE et al.(2000) encontraram taxa de perviedade semelhante entre as artérias ilíacas comuns e ilíacas externas, após angioplastia com implante de *stents* expansíveis por balão (Palmaz) e autoexpansíveis (Wallstents). O seguimento médio foi de 21 meses. As taxas de perviedade em um, dois e três anos, foram, respectivamente, 93%, 91% e 90% (artéria ilíaca comum) e 88%, 85% e 78% (artéria ilíaca externa), embora os pacientes com lesão na artéria ilíaca externa fossem de idade mais avançada e com maior grau de isquemia nos membros inferiores.

3.10 Anatomia da Aorta e da Parede Abdominal Suína

A anatomia dos suínos tem certas peculiaridades e difere pouco da anatomia humana. A medida da extensão da aorta abdominal, desde a artéria renal esquerda, de localização mais inferior, foi de 7,4cm em média, e seu diâmetro médio de 0,8cm.

A artéria aorta abdominal surge em qualquer lado, ligeiramente cranial à artéria renal correspondente, aproximadamente ao nível da terceira vértebra lombar. Ela passa para a parede abdominal lateral situando-se nos músculos sublombares. Na borda lateral do músculo psoas maior divide-se num ramo cranial e outro caudal. Após seguir a borda caudal da última costela, o ramo cranial supre o músculo transverso do abdome e, às vezes, o músculo oblíquo externo do abdome. O ramo caudal igualmente supre os músculos citados anteriormente. Seus ramos de maior importância para o experimento são: as artérias renais, as lombares, a mesentérica caudal, as ilíacas externas e a artéria sacral mediana.

As artérias lombares freqüentemente são seis pares. Os primeiros cinco pares geralmente surgem da parede dorsal da aorta abdominal, enquanto o sexto par nasce da artéria sacral mediana. As artérias renais surgem da superfície lateral da aorta abdominal. A artéria renal direita se origina em posição mais elevada do que a artéria renal esquerda. A artéria renal direita passa anteriormente à veia cava caudal. As artérias lombares direita e esquerda, dentro dos primeiros quatro segmentos, surgem separadamente, mas elas freqüentemente surgem por um tronco comum nos últimos dois segmentos lombares. Ao nível do corpo vertebral correspondente, fornece um ou dois pequenos ramos que irrigam os músculos sublombares. Ela continua sua ascensão e, próximo ao forame intervertebral, libera o ramo espinhal para a medula espinhal e suas meninges. A artéria mesentérica caudal nasce da aorta ventralmente, próximo da sua terminação, ao nível da quinta e sexta vértebras lombares. Após pequeno percurso, em que emite pequenos ramos, irriga o cólon descendente. As artérias ilíacas externas surgem da aorta abdominal ventralmente à última vértebra lombar, cranialmente ao promontório sacral. Transcorre póstero-lateral ao músculo psoas-ilíaco até a origem do músculo sartório, onde deixa a cavidade abdominal através do anel femoral. A artéria sacral mediana é a continuação da aorta abdominal na região sacrocaudal, portanto, é tão calibrosa quanto as artérias ilíacas externas, constituindo com essas uma trifurcação. Percorre a região sacrocaudal e emite pares de ramos sacrais espinhais, que irrigam a medula e suas meninges (GHOSHAL in SISSON e GROSSMAN, 1986).

A túnica abdominal dos suínos é pouco desenvolvida. O músculo oblíquo externo do abdômen possui uma extensa porção muscular e uma aponeurose correspondente estreita. Na sua porção inferior, no abdome, reflete-se para formar o ligamento inguinal.

O músculo oblíquo interno é um pequeno músculo fusiforme que cruza o canal inguinal obliquamente e está inserido na superfície abdominal do ligamento inguinal, parecendo um segmento destacado do músculo oblíquo externo do abdome.

O músculo reto do abdome é extenso e espesso. Ele tem de sete a 10 fascículos. Seu tendão de inserção funde-se essencialmente com o tendão comum do músculo grácil e não emite uma faixa acessória para a cabeça do fêmur. A parte muscular do músculo transverso do abdome é bem desenvolvida. Esta parte une-se com o músculo transverso do tórax. (SISSON in SISSON e GROSSMAN, 1986).

3.11 Modelo Experimental

WOLF et al. (1999) compararam as diferenças entre vários animais, entre os quais o camundongo, coelho, cão, primatas e suínos, e estabeleceram que o modelo suíno tem como desvantagens o rápido aumento de peso, o gasto com a manutenção e a suscetibilidade à fibrilação ventricular quando da realização de oclusão coronária durante um procedimento de angioplastia. As vantagens do modelo suíno seriam o fácil manejo, a semelhança quanto o metabolismo lipídico e o perfil lipoproteico e a agregação plaquetária em relação aos humanos. Além disso, após a lesão endotelial há formação de trombo, deposição de fibrina e formação de neoíntima com características similares aos humanos. Os cães apresentam diferenças do sistema de coagulação em relação aos seres humanos, além de envolverem aspectos éticos e legais existentes no Brasil, por este ser um animal doméstico.

Outros animais como os primatas apresentam características semelhantes aos humanos, conforme os citados acima, além das lesões provocadas apresentarem

remodelamento geométrico nas artérias. Como desvantagens apresentam: muita sensibilidade, a dieta varia conforme a espécie, são de difícil manuseio. Além disso os estudos que utilizam esse animal apresentam custo muito elevado, tornando-os inviáveis como modelo de experimentação. Por esses motivos, o suíno foi escolhido como modelo experimental.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

A parte experimental do estudo foi realizada no Biotério da Universidade de Caxias do Sul, e a análise histológica dos tecidos foi realizada no Departamento de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, vinculado à Universidade Federal de Rio Grande do Sul, e a análise morfométrica digital foi realizada no Laboratório de Medicina Digital de Porto Alegre.

O projeto de pesquisa foi submetido ao Grupo de Pós-Graduação e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e à direção do Centro de Ciências Básicas e da Saúde, da Universidade de Caxias do Sul, para a apreciação dos comensurativos éticos envolvidos nesse estudo e a determinação do tamanho amostral e da análise estatística a ser utilizada.

Os *stents* utilizados para o experimento foram *stents* com desenho em “Z”, auto-expansíveis, com 3cm de comprimento e diâmetro final de 8mm, 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.

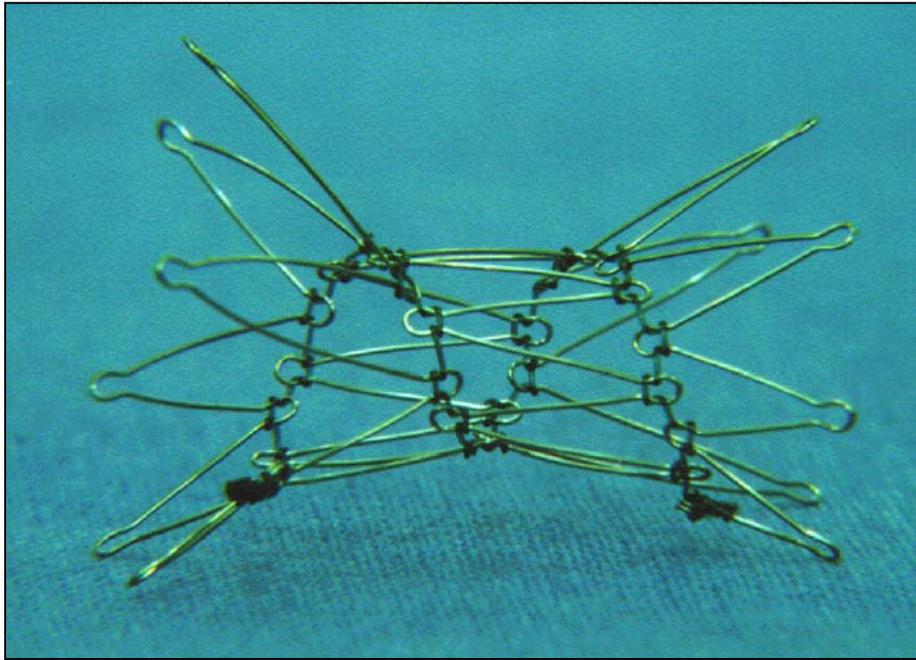


Figura 1- *Stent* não revestido (SNR).

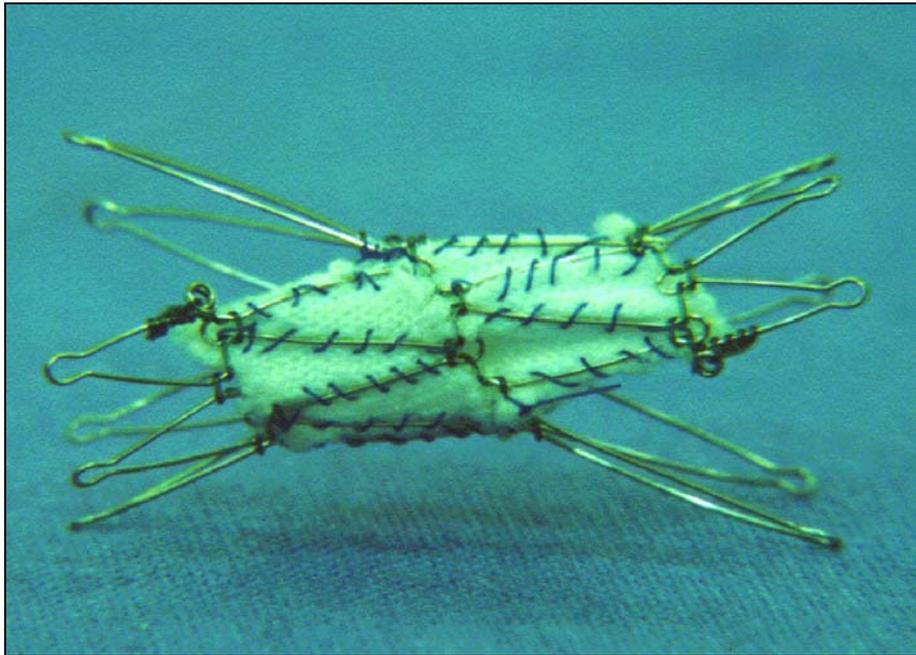


Figura 2 – *Stent* revestido com dacron (SRD).

O estudo foi dividido em duas fases e dois grupos:

Fase I – implante dos *stents* em suínos com idade superior a oito semanas

Fase II –quatro semanas após, retirada em monobloco da artéria aorta com os *stents* implantados

Grupo SNR - *stent* não revestidos

Grupo SRD - *stents* revestidos com dacron .

4.1 Critérios de Inclusão

Os animais utilizados foram suínos da raça mista Large White X Landrace, originados de várias matrizes, do sexo masculino, com idade aproximada de oito semanas, peso entre 16 e 25Kg, e fornecidos pelo mesmo produtor. A amostra utilizada neste estudo consistiu de 16 animais, os quais foram alojados em baias com água corrente e alimentados com a mesma ração (SUPRA SUI®), sem suplementação lipídica adicional, balanceada e adaptada para a idade. O número de animais foi determinado através de avaliação estatística e baseado nos experimentos realizados por: SCHÜRMAN et al., (1997a); EGGERS (1998) e PASA (2001).

4.2 Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão para os quais os animais ou as peças histológicas coletadas no estudo foram estabelecidos previamente à execução do experimento consistem de:

- a) trombose do *stent* ou da porção proximal e/ou distal da artéria aorta suína;
- b) infecção da ferida operatória ou dos tecidos adjacentes;
- c) reintervenção sobre a ferida operatória devido à hemorragia;
- d) óbito do animal antes do prazo estabelecido para a coleta de material para análise histopatológica;
- e) falhas técnicas no preparo, ou no processamento dos tecidos.

Dois animais foram excluídos do estudo, um durante o procedimento anestésico, por dificuldade técnica de intubação, e outro devido à trombose aguda do *stent* implantado na aorta. Ambos os animais foram ao óbito.

4.3 Variáveis em Estudo

1. Perviedade da artéria aorta dos suínos após o implante dos *stents* revestidos com dacron extrafino e *stents* não revestidos.
2. Espessamento intimal analisado através de Morfometria Digital

4.4 Esquema da Metodologia Utilizada

FASE I

SUÍNO



PRÉ-ANESTESIA (ZOLETIL +ATROPINA)



PESAGEM E IDENTIFICAÇÃO



**ANESTESIA ⇒ VENÓCLISE → HIDRATAÇÃO → THIONEMBUTAL → INTUBAÇÃO →
MANUTENÇÃO (HALOTANO + O₂)**



ANTIBIOTICOPROFILAXIA (AGROVET)



**PROCEDIMENTO CIRÚRGICO ⇒ TRICOTOMIA, ASSEPSIA E ANTISSEPSIA → ACESSO EXTRA
PERITONIAL → DISSECÇÃO E ISOLAMENTO DAS ARTÉRIAS AORTA,
ILÍACAS E SACRAL MEDIANA → COLETA DE SANGUE → HEPARINIZAÇÃO
→ ARTERIOTOMIA → INTRODUÇÃO DO SISTEMA → LIBERAÇÃO DA
ENDOPRÓTESE NA AORTA INFRARENAL → SÍNTESE DA ARTERIOTOMIA
→ SÍNTESE POR PLANOS**



BAIAS POR QUATRO SEMANAS

FASE II

PRÉ-ANESTESIA (IDEM FASE I)

↓

PESAGEM

↓

ANESTESIA ⇒ (IDEM FASE I)

↓

PROCEDIMENTO CIRÚRGICO ⇒ TRICOTOMIA, ASSEPSIA E ANTISSEPSIA → ACESSO
TRANSPERITONIAL → COLETA DE SANGUE → RETIRADA EM
MONOBLOCO DA AORTA ABDOMINAL COM *STENT* → SÍNTESE POR
PLANOS

↓

EUTANÁSIA (CLORETO DE POTÁSSIO)

4.5 Técnica Anestésica

Os animais foram submetidos a um jejum alimentar de: 12 horas - dieta sólida; 4 horas - dieta líquida. A técnica utilizada foi anestesia geral inalatória, utilizando-se um sistema semifechado com reinalação (Modelo HUSKY - CALGIMED®).

Nas fases I e II, todos os animais foram pesados após a indução pré-anestésica.

Em ambas as fases, a anestesia do animal foi realizada contemplando-se o protocolo de anestesia geral para suínos do Biotério da Universidade de Caxias do Sul, no qual a medicação pré-anestésica utilizada foi a tiletamina mais zolazepam (ZOLETIL®),

0,2ml/kg de peso, aplicado por via intramuscular cinco minutos antes de iniciar o procedimento.

A via de acesso venoso utilizada para infusão de líquidos e drogas foi a veia marginal da orelha, obtida através da venóclise com um cateter de teflon 20G (ABBOCATH®).

A indução anestésica foi realizada com tiopental sódico a 2,5% (THIONENBUTAL®) 10-12mg/kg, por via intravenosa até o desaparecimento do reflexo laringotraqueal e/ou discreto desaparecimento do reflexo óculo palpebral, seguindo-se de entubação por via orotraqueal com lâmina longa.

Os animais foram ventilados com oxigênio através de Ambú, e a posição do tubo certificada pela ausculta pulmonar. A droga utilizada para a manutenção da anestesia foi o halotano (HALOTHANE®) 0,5% a 1%, e a reposição hídrica foi obtida com solução fisiológica a 0,9%, 20ml/kg/hora.

4.6 Técnica Cirúrgica

O abdome dos suínos foi devidamente preparado através de degermação e escovação com sabão antisséptico. Após, foi realizada assepsia com álcool iodado a 2%, e os campos cirúrgicos foram colocados adequadamente e presos com pinças de Backaus. Realizou-se uma incisão infra-umbilical, para-retal externa à esquerda, com divulsão do músculo reto abdominal, sem abertura do peritônio (extraperitoneal). Realizado o descolamento com dissecação roma do espaço retroperitoneal, até a visualização da artéria ilíaca externa esquerda e da porção terminal da aorta infra-renal. Foi realizada punção da veia cava inferior com seringa de 20ml para coleta de 15ml de sangue para análise.

Após dissecação cuidadosa da aorta, abaixo da origem da artéria mesentérica caudal, e da trifurcação (duas artérias ilíacas e uma artéria sacral mediana), as mesmas foram reparadas com vessel-loops (cadarços de silicone) com laçada dupla.

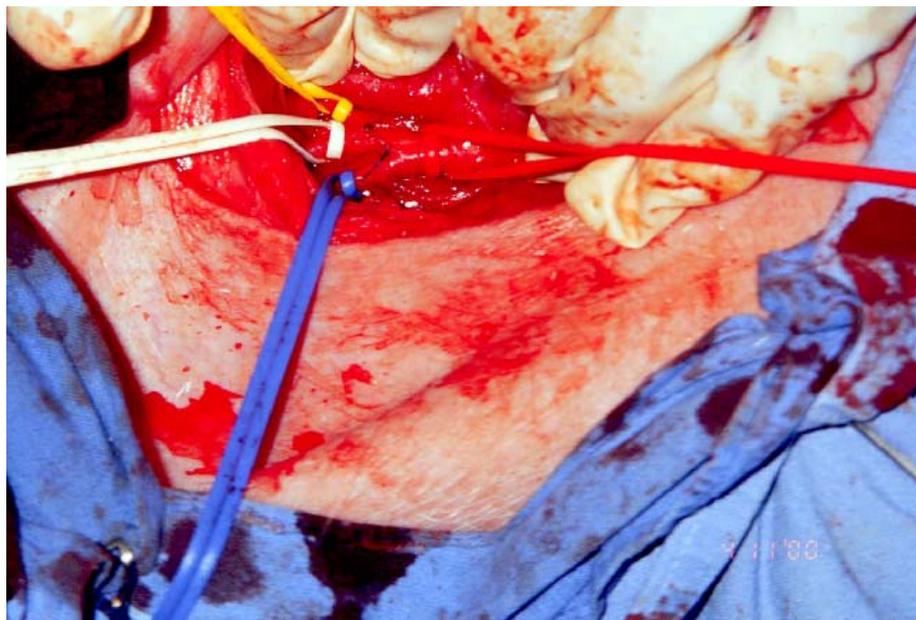


Figura 3 – Trifurcação aórtica reparadas com vessel-loops.

Após heparinização sistêmica (HEPARIN®, 100UI/Kg) e espera de três minutos, foi realizado o controle da hemostasia através de tração dos vessel-loops. Uma arteriotomia transversa foi realizada, a meio centímetro da trifurcação.

O sistema de implante do *stent* não recoberto constituía-se de uma bainha angiográfica 8F, e o do *stent* revestido com dacron um sistema 12F. O sistema de implante foi introduzido delicadamente na aorta terminal, pela arteriotomia, e conduzido até o local de implante. Foi realizada a palpção do sistema de implante e a liberação do *stent*.



Figura 4 – Sistema de implante dos *stents*.

A síntese da arteriotomia foi realizada com fio de polipropileno 5-0. Após o controle da hemostasia e a revisão do espaço retroperitoneal, a aponeurose foi suturada com fio de Poligalactina número 1, e a síntese da pele com fio de Mononylon 2-0. Os pontos foram retirados em 10 dias.

O posicionamento correto de cada *stent* foi verificado através de palpação da aorta infra-renal, no momento da implantação dos mesmos.

Na fase II (coleta dos tecidos - artéria aorta com os *stents*), os animais foram entubados e anestesiados, como na fase I. Foi realizado o devido preparo do campo operatório, e a laparotomia utilizada foi a mediana supra e infra-umbilical. A artéria aorta foi abordada nas áreas proximal e distal isentas de tecido fibroso. Após, os animais foram submetidos à anticoagulação, e os espécimes foram retirados em monobloco com os tecidos adjacentes. Os tecidos retirados foram irrigados com solução de cloreto de sódio a 0,9%, e, nesse momento, foi verificado macroscopicamente a perviedade dos vasos. Os espécimes

foram seccionados longitudinalmente e fixados com solução de aldeído fórmico a 10%. Os animais foram submetidos à eutanásia com cloreto de potássio intracardíaco.

4.7 Preparo do Tecido para Análise Histológica

Os espécimes foram abertos, analisados macroscopicamente e fixados com solução de Aldeído Fórmico a 10%. Secções de uma porção de tecido de 0,3cm de extensão da artéria aorta no limite de ambas as extremidades (proximal e distal) foram retirados para a análise histológica. Os segmentos foram processados e incluídos em blocos de parafina, e posteriormente, submetidos a cortes histológicos medindo 4 μ m de espessura para o preparo das lâminas. Essas contendo os cortes de tecidos foram preparadas e coradas pelas técnicas de H-E (Hematoxilina-Eosina) e de Verhoeff, utilizadas para a avaliação morfométrica digital da parede arterial.

4.8 Análise Morfométrica Digital

A metodologia da quantificação do espessamento intimal justa *stents* consistiu de análise morfométrica digital através de programa integrado de morfometria e análise de Imagem MEDIA CYBERNETICS: IMAGE PRO PLUS. As imagens dos cortes histológicos foram digitalizadas para análise morfométrica a partir da microscopia óptica convencional (Microscópio ZEISS Modelo AXIASTAR com óptica plano acromática e foto-tubo (Vídeo Câmera SONY DXC 151), gerando arquivos de imagens em microcomputador. As imagens foram digitalizadas com aumento microscópico de 100 vezes, e as áreas intimal e muscular foram delimitadas, respectivamente, pelas membranas

elásticas interna e externa. As medidas das áreas foram expressas em mm², utilizando-se a média de oito medidas (HAMILTON et al. 1995).

As membranas elásticas externa e interna definiram a área da camada médias, e as linhas limitadas pela membrana elástica interna e pelo endotélio caracterizaram a área intimal. A relação área intimal/camada média foi utilizada como índice intimal.

4.9 Análise Hematimétrica e Sorológica

Durante o procedimento cirúrgico, amostras de sangue foram obtidas para análise dos elementos hematimétricos e da lipídemia final. As amostras de sangue foram coletadas em tubos de ensaio vacuolizados contendo solução anticoagulante (HEPARINA) e foram submetidos à análise espectrofotométrica através de equipamento específico (COULTER T-890), que utilizava reagentes apropriados para os diferentes tipos celulares.

Para a análise dos elementos lipídicos do soro do animal, as amostras de sangue foram coletadas em tubos de ensaio isentos de solução anticoagulante e colocadas em repouso até a formação de um coágulo e, a seguir, submetidas à centrifugação. O soro extraído foi analisado através de kits enzimáticos LABTEST.

4.10 Análise Estatística

A análise dos dados foi realizada através do programa SPSS v.6.0 Statistical Package for Social Sciences for Windows (MICROSOFT® - USA), através de estatística

descritiva. As variáveis foram avaliadas conforme sua distribuição, para eleição do teste estatístico mais adequado.

A média e o desvio padrão foram utilizados para as variáveis paramétricas e a mediana e intervalos entre quartis (percentis 25-75) para as variáveis não paramétricas.

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

Como o peso inicial do Grupo SNR foi estatisticamente menor que o peso do Grupo SRD, foi realizada uma análise de Co-variância, para ver se havia influência do peso inicial nos resultados da espessura das camadas arteriais.

A análise hematimétrica, as variáveis do colesterol total, HDL e LDL, e a análise por morfometria da espessura das camadas, por se tratarem de variáveis contínuas e de distribuição normal, foram utilizados o teste *t* de Student para amostras pareadas. entre os grupos e o teste *t* de Student para amostras independentes entre fases I e II.

As variáveis dos triglicerídeos, da leucometria e do seu diferencial, por não obedecerem a uma distribuição normal, foram analisadas através de testes não paramétricos. Foi utilizado o teste não paramétrico para amostras independentes de Mann-Whitney, para comparações entre os grupos e o teste *t* de Wilcoxon (teste não paramétrico para amostras pareadas) para as comparações entre as fases I e II.

A Correlação de Pearson foi utilizada para comparar o peso inicial dos grupos SNR e SRD, bem como para comparar a camada íntima proximal e a íntima distal, entre si e por grupo.

O nível de significância (*p*) considerado foi de 5%, e o intervalo de confiança, de 95%.

5. RESULTADOS

Todos os animais utilizados no experimento foram do sexo masculino. Dois animais foram excluídos na fase I: um devido à dificuldade de intubação, ocorrendo lesão de árvore tráqueo-brônquica e aspiração do conteúdo gástrico, e outro devido a trombose aguda do *stent* implantado na aorta. Ambos animais foram ao óbito.

Foram utilizados 16 animais na amostra final, sendo que os animais excluídos não participaram, pois não completaram a fase I.

Os animais com suas respectivas numerações, a distribuição nos dois grupos: *stent* não revestido (SNR) e *stent* revestido com dacron (SRD) e os valores dos pesos de cada animal, nas duas fases do experimento, encontram-se na Tabela 1.

Na fase I, a média de peso dos grupos SNR e SRD foram, respectivamente, $18,90 \pm 1,67\text{kg}$ e $22,40 \pm 1,42\text{kg}$, havendo diferença significativa entre os dois grupos analisados através do teste *t* de Student para amostras independentes ($p=0,001$).

Na fase II, a média de peso dos grupos SNR e SRD foram, respectivamente, $35,82 \pm 3,74\text{kg}$ e $41,03 \pm 2,79\text{kg}$, havendo diferença significativa entre os grupos ($p=0,007$).

TABELA 1: Peso dos grupos SNR e SRD durante as fases I e II.

Suíno	Stent	Peso (kg)	
		FASE I	FASE II
Nº			
1	SNR	21,20	37,50
2	SRD	20,00	40,50
3	SNR	18,80	37,00
4	SRD	25,00	43,00
5	SNR	19,50	37,00
6	SRD	22,00	43,80
7	SNR	17,00	32,50
8	SRD	22,00	43,50
9	SNR	19,00	42,00
10	SRD	23,50	43,00
11	SNR	19,90	37,00
12	SRD	22,00	36,00
13	SNR	19,90	34,00
14	SRD	22,50	38,50
15	SNR	16,00	29,60
16	SRD	22,50	40,00

Na Tabela 2, encontra-se a análise dos dados de peso, entre os grupos, nas fases I e II do experimento. O ganho de peso entre as fases I e II no grupo SNR foi 45%, e no grupo SDR foi 47%. Foi utilizada a Correlação de Pearson, que demonstrou que o ganho de peso entre os grupos foi semelhante.

TABELA 2 – Análise do peso (kg) dos Grupos SNR e SRD durante as Fases I e II

Variável	Fase	Grupo		Significância Estatística	p*
		SNR n=8	SRD n=8		
Peso	I	18,91 ± 1,67	22,43 ± 1,42	S	0,001
Peso	II	35,82 ± 3,74	41,03 ± 2,79	S	0,007

Valores: Médias mais ou menos desvio padrão

Notação: Nível de significância = 0,05;

* Teste *t* Student para amostras independentes

n: número de animais por grupo

O ganho de peso dos grupos: SNR foi de $16,9 \pm 2,94\text{kg}$ e SRD foi de $18,6 \pm 2,74\text{kg}$, de uma fase para outra, não apresentando diferença estatística entre os grupos ($p=0,254$).

5.1 Perfil Lipídico

A Tabela 3 apresenta a análise dos dados do perfil lipídico, comparando os grupos SNR e SRD, nas coletas durante as fases I e II do experimento.

Os dados de colesterol total, HDL e LDL, apresentaram distribuição normal e foram utilizados os valores da média, mais ou menos o desvio padrão.

Os valores médios do colesterol total, nas fases I e II, não apresentaram diferenças estatísticas significativas entre os grupos: Na fase I, no grupo SNR, o valor foi $87,50 \pm 16,52\text{mg/dl}$ e, no grupo SRD, o valor foi $84,12 \pm 11,38\text{mg/dl}$ ($p=0,642$) Na fase II, no grupo SNR, o valor foi $118,62 \pm 18,66\text{mg/dl}$ e, no grupo SRD, foi $108,75 \pm 16,39\text{mg/dl}$, ($p=0,280$).

Entre as fases I e II, o colesterol total apresentou um aumento estatisticamente significativo no grupo SNR ($p=0,003$) e no grupo SRD ($p=0,001$)

Os valores médios do colesterol HDL, nas fases I e II, não apresentaram, estatisticamente, diferenças significativas entre os grupos: na fase I, no grupo SNR, o valor foi $38,87 \pm 13,65\text{mg/dl}$ e, no grupo SRD, de $36,50 \pm 12,37\text{mg/dl}$ ($p=0,721$). Na fase II, no grupo SNR, o valor foi $34,50 \pm 3,16\text{mg/dl}$ e, no Grupo SRD, o valor foi $33,62 \pm 3,24\text{mg/dl}$ ($p=0,594$).

Entre as fases I e II houve uma diminuição, embora não estatisticamente significativa, no grupo SNR ($p=0,396$) e no grupo SRD ($p=0,466$).

Os níveis séricos do colesterol LDL, nas fases I e II, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos: no grupo SNR, o valor foi $41,50 \pm 21,06$ mg/dl e, no grupo SRD, o valor foi $41,62 \pm 10,67$ mg/dl ($p=0,988$). Na fase II, no grupo SNR, o valor foi $72,12 \pm 18,17$ mg/dl e, no grupo SRD, o valor foi $58,00 \pm 12,73$ mg/dl ($p=0,093$).

Entre as fases, ambos os grupos apresentaram, estatisticamente, um aumento significativo, no grupo SNR ($p=0,001$) e no grupo SRD ($p=0,015$).

Os valores dos níveis de triglicerídeos não apresentaram distribuição normal, sendo, portanto, utilizados os valores da mediana e intervalo entre quartis (percentis 25-75).

Os níveis de triglicerídeos, nas fases I e II, não apresentaram diferenças estatísticas significativas entre os grupos. Na fase I, o valor mediano do grupo SNR foi 33,5mg/dl (15,25 – 47,00) e do grupo SRD foi 23mg/dl (14,25 – 27,50) e o valor $p=0,461$.

Na fase II, o valor mediano no grupo SNR foi 49,50mg/dl (20,75 – 103,50) e no grupo SRD 67,00mg/dl (39,00 – 132,75), e o valor $p=0,227$.

Entre as fases I e II, o grupo SNR apresentou um aumento estatístico não significativo ($p=0,161$) e o grupo SRD apresentou um aumento estatístico significativo ($p=0,0012$).

TABELA 3: Resultados da análise dos dados do perfil lipídico (mg/dl), entre os grupos SNR e SRD durante as fases I e II.

Variável	Fase	Grupo		Signific. Estatíst.	p
		SNR n=8	SRD n=8		
Colesterol total	I	87,50 ± 16,52	84,12 ± 11,38	NS	0,642*
	II	118,62 ± 18,66	108,75 ± 16,39	NS	0,280*
HDL	I	38,87 ± 13,65	36,50 ± 12,37	NS	0,721*
	II	34,50 ± 3,16	33,62 ± 3,24	NS	0,594*
LDL	I	41,50 ± 21,06	41,62 ± 10,67	NS	0,988*
	II	72,12 ± 18,17	58,00 ± 12,73	NS	0,093*
Triglicé- rídeos	I	33,50 (15,25–47,00)	23,00 (14,25–27,50)	NS	0,461**
	II	49,50 (20,75–103,5)	67,00 (39,00-132,75)	NS	0,227**

* Teste *t* Student para amostras independentes.

Valores: Médias mais ou menos desvio padrão

** Teste *t* de Mann-Whitney

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

Notação: Nível de significância = 0,05;

n: número de animais por grupo.

5.2 Elementos Figurados do Sangue

Na análise da leucometria, nas fases I e II, não foram observadas alterações estatisticamente significativas entre os grupos SNR e SRD (Tabela 4).

Os valores da leucometria não apresentaram distribuição normal, sendo, portanto, utilizados os valores da mediana e intervalo entre quartis (percentis 25-75).

Os leucócitos, nas fases I e II, não apresentaram diferenças estatísticas significativas entre os grupos. Na fase I, o valor mediano do grupo SNR foi 13950,00p/mm³ (12700,00–15575,00), e no grupo SRD foi 13850,00p/mm³ (12475,00-20775,00), com p=1,00.

Na fase II, o valor mediano no grupo SNR foi 12900,00p/mm³ (10800,00-16775,00), e no grupo SRD foi 16700,00p/mm³ (13800,00-19525,00), com p=0,130.

Entre as fases I e II, o grupo SNR apresentou uma diminuição não significativa (p=0,575), e o grupo SRD apresentou um aumento não significativo (p=0,889).

Os bastonados, nas fases I e II, não apresentaram diferenças estatísticas significativas entre os grupos. Na fase I, o valor mediano do grupo SNR foi 152,50p/mm³ (139,25–346,25), e no grupo SRD foi 259,00p/mm³ (224,00-395,25), com p=0,279.

Na fase II, o valor mediano no grupo SNR foi 154,00p/mm³ (111,75-172,75), e no grupo SRD 167,00p/mm³ (138,00-349,25), com p=0,442.

Entre as fases I e II, o grupo SNR apresentou um aumento não significativo (p=0,069) e o grupo SRD apresentou uma diminuição não significativa (p=0,327).

Os segmentados, nas fases I e II, não apresentaram diferença estatística significativa entre os grupos. Na fase I, o valor mediano do grupo SNR foi 6070,50p/mm³ (6249,75–8826,50), e no grupo SRD foi 5526,50p/mm³ (3941,75-12617,25), com p=0,959.

Na fase II, o valor mediano no grupo SNR foi 5710,50p/mm³ (2423,25-6975,25), e no grupo SRD 4528,00p/mm³ (3439,75-9896,00), com p=0,574.

Entre as fases I e II, apresentaram uma diminuição não significativa no grupo SNR (p=0,208), e no grupo SRD (p=0,484).

Os eosinófilos, nas fases I e II, não apresentaram diferenças estatísticas significativas entre os grupos. Na fase I, o valor mediano do grupo SNR foi 152,50p/mm³ (126,50–270,00), e no grupo SRD foi 136,00p/mm³ (27,00-345,00), com p=0,645.

Na fase II, o valor mediano no grupo SNR foi 166,50p/mm³ (28,50-341,25) e no grupo SRD 174,50p/mm³ (108,75-590,75), com p=0,574.

Entre as fases I e II, apresentaram um aumento não significativo, tanto no grupo SNR ($p=0,779$) quanto no grupo SRD ($p=0,263$).

Os monócitos, nas fases I e II, não apresentaram diferenças estatísticas significativas entre os grupos. Na fase I, o valor mediano do grupo SNR foi $152,50\text{p/mm}^3$ ($139,25-405,00$), e no grupo SRD foi $232,00\text{p/mm}^3$ ($161,00-331,25$), com $p=0,798$.

Na fase II, o valor mediano no grupo SNR foi $513,50\text{p/mm}^3$ ($125,50-778,50$) e no grupo SRD $385,00\text{p/mm}^3$ ($185,50-1047,75$), com $p=0,798$.

Entre as fases I e II, apresentaram um aumento não significativo, tanto no grupo SNR ($p=0,093$) quanto no grupo SRD ($p=0,093$).

Os linfócitos, nas fases I e II, não apresentaram diferenças estatísticas significativas entre os grupos. Na fase I, o valor mediano do grupo SNR foi $6948,00\text{p/mm}^3$ ($6249,75-8826,50$), e no grupo SRD foi $7337,00\text{p/mm}^3$ ($6510,00-9177,50$), com $p=0,798$.

Na fase II, o valor mediano no grupo SNR foi $8064,00\text{p/mm}^3$ ($5785,25-9504,75$) e no grupo SRD $8911,00\text{p/mm}^3$ ($5788,50-10731,75$), com $p=0,645$.

Entre as fases I e II, apresentaram um aumento não significativo no grupo SNR ($p=0,575$) e no grupo SRD ($p=0,327$).

TABELA 4: Resultados da análise da leucometria (p/mm^3), dos grupos SNR e SRD durante as fases I e II.

Variável	Fase	GRUPO		Signif. Estat.	p*
		SNR n=8	SRD n=8		
Leucócitos	I	13950,00 (12700,00–15575,00)	13850,00 (12475,00–20775,00)	NS	1,00
	II	12900,00 (10800,00–16775,00)	16700,00 (13800,00–19525,00)	NS	0,130
Bastonados	I	152,50 (139,25 – 346,25)	259,00 (224,00 – 395,25)	NS	0,279
	II	154,00 (111,75 – 172,75)	167,00 (138,00 – 349,25)	NS	0,442
Segmentados	I	6070,50 (6249,75 – 8826,50)	5526,50 (3941,75 – 12617,25)	NS	0,959
	II	5710,50 (2423,25 – 6975,25)	4528,00 (3439,75 – 9896,00)	NS	0,574
Eosinófilos	I	152,50 (126,50 – 270,00)	136,00 (27,00 – 345,00)	NS	0,645
	II	166,50 (28,50 – 341,25)	174,50 (108,75 – 590,75)	NS	0,574
Monócitos	I	152,50 (139,25 – 405,00)	232,00 (161,00 – 331,25)	NS	0,798
	II	513,50 (125,50 – 778,50)	385,00 (185,50 – 1047,75)	NS	0,798
Linfócitos	I	6948,00 (6249,75 – 8826,50)	7337,00 (6510,00 – 9177,50)	NS	0,798
	II	8064,00 (5785,25 – 9504,75)	8911,00 (5788,50 – 10731,75)	NS	0,645

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

* Teste *t* de Mann-Whitney

Notação: Nível de significância = 0,05;

n: número de animais por grupo

A Tabela 5 apresenta a análise dos dados do eritograma e contagem de plaquetas, dos grupos SNR e SRD, durante as fases I e II do experimento. Os resultados mostram que não houve diferença estatística entre os grupos.

Os valores médios dos eritrócitos, nas fases I e II, não apresentaram diferenças estatísticas significativas entre os grupos: Na fase I, no grupo SNR, o valor foi $5,54 \pm 0,73$ milhões/mm e, no grupo SRD, foi $5,65 \pm 0,45$ milhões/mm ($p=0,721$). Na fase II, no grupo SNR, o valor foi $6,39 \pm 0,23$ milhões/mm e no Grupo SRD o valor foi $6,22 \pm 0,63$ milhões/mm ($p=0,492$).

Entre as fases I e II apresentaram um aumento não estatisticamente significativo, tanto no grupo SNR ($p=0,507$) quanto no grupo SRD ($p=0,718$).

Os valores médios do hematócrito, nas fases I e II, não apresentaram diferenças estatísticas significativas entre os grupos. Na fase I, no grupo SNR, o valor foi $31,20 \pm 3,95\%$ e, no grupo SRD, foi $33,13 \pm 3,00\%$ ($p=0,288$). Na fase II, no grupo SNR, o valor foi $35,63 \pm 3,50\%$ e, no Grupo SRD, o valor foi $36,27 \pm 3,87\%$ ($p=0,735$).

Entre as fases I e II apresentaram um aumento não estatisticamente significativo, tanto no grupo SNR ($p=0,621$) quanto no grupo SRD ($p=0,466$).

A hemoglobina, nas fases I e II, não apresentou diferença estatística significativa entre os grupos. Na fase I, no grupo SNR, o valor foi $9,96 \pm 1,21\text{g}\%$ e, no grupo SRD, foi $10,41 \pm 0,94\text{g}\%$ ($p=0,423$). Na fase II, no grupo SNR, o valor foi $11,16 \pm 1,31\text{g}\%$ e, no Grupo SRD, o valor foi $11,33 \pm 1,22\text{g}\%$ ($p=0,787$).

Entre as fases I e II apresentou um aumento não estatisticamente significativo, tanto no grupo SNR ($p=0,453$) quanto no grupo SRD ($p=0,371$).

A contagem plaquetária, nas fases I e II, não apresentou diferença estatística significativa entre os grupos. Na fase I, no grupo SNR, o valor foi $512625,00 \pm 29276,00$ mil/mm³ e, no grupo SNR, foi $509000,00 \pm 187093,00$ mil/mm³ ($p=0,961$). Na fase II, no grupo SNR, o valor foi de $403875,00 \pm 139812,00$ mil/mm³ e, no Grupo SRD, o valor foi $418750,00 \pm 153925,00$ mil/mm³ ($p=0,843$).

Entre as fases I e II apresentou uma diminuição estatística não significativa, tanto no grupo SNR ($p=0,362$) quanto no grupo SRD ($p=0,097$).

TABELA 5: Resultados da análise do eritograma e contagem plaquetária dos grupos SNR e SRD durante as fases I e II.

Variável	Fase	GRUPO		Signif. Estat.	p*
		SNR n=8	SRD n=8		
Eritrócitos (milhões/mm ³)	I	5,54 ± 0,73	5,65 ± 0,45	NS	0,721
	II	6,39 ± 0,23	6,22 ± 0,63	NS	0,492
Hematócritos (%)	I	31,20 ± 3,95	33,13 ± 3,00	NS	0,288
	II	35,63 ± 3,50	36,27 ± 3,87	NS	0,735
Hemoglobina (g/%)	I	9,96 ± 1,21	10,41 ± 0,94	NS	0,423
	II	11,16 ± 1,31	11,33 ± 1,22	NS	0,787
Plaquetas (mil/mm ³)	I	512625,0 ± 29276,0	509000,0 ± 187093,5	NS	0,961
	II	403875,0 ± 139812,5	418750,0 ± 153925,5	NS	0,843

Valores: Médias mais ou menos desvio padrão

Notação: Nível de significância = 0,05;

* Teste t Student para amostras independentes

n: número de animais por grupo

5.3 Análise Morfométrica da Aorta Suína

A análise da morfometria (Tabelas 6 e 7) da artéria aorta dos suínos (região proximal e distal ao *stent*), comparando os grupos SNR e SRD.

Foi realizada análise morfométrica digital comparando as áreas pertencentes à camada íntima, a camada média, e foi estabelecido o índice intimal (razão entre a camada íntima e a camada média).

5.3.1. Grupo *stent* não revestido (SNR) vs. Grupo *stent* revestido com dacron (SRD).-

Região proximal

Os valores da área da íntima proximal, no grupo SNR, foi $0,139 \pm 0,069\text{mm}^2$ e no grupo SRD foi $0,222 \pm 0,089\text{mm}^2$; a diferença das médias $0,083\text{mm}^2$ apresentou diferença estatística limítrofe ($p=0,054$).

Os valores da média proximal, no grupo SNR, foi $5,158 \pm 0,782\text{mm}^2$ e no grupo SRD foi $5,750 \pm 0,733\text{mm}^2$; a diferença das médias $0,591\text{mm}^2$ não apresentando diferença estatística significativa ($p=0,141$).

Os valores do índice intimal proximal, no grupo SNR, foi $0,028 \pm 0,017$, e no grupo SRD foi $0,038 \pm 0,013$, diferença das médias $0,009$ não apresentando diferença estatística significativa ($p=0,226$).

TABELA 6: Resultados da análise morfométrica da Área Proximal e de suas relações nos Grupos SNR e SRD

Variável	Grupo		Diferença Das Médias (IC 95%)	Signif. Estat.	p*
	SNR n=8	SRD n=8			
Área da Intíma Proximal (mm ²)	0,139 ± 0,069	0,222 ± 0,089	0,083	NS	0,054
Área da Média Proximal (mm ²)	5,158 ± 0,782	5,750 ± 0,733	0,591	NS	0,141
Índice Intimal Proximal	0,028 ± 0,017	0,038 ± 0,013	0,009	NS	0,226

Valores: Médias mais ou menos desvio padrão

Notação: Nível de significância = 0,05;

* Teste *t* Student para amostras independentes

n: número de animais por grupo

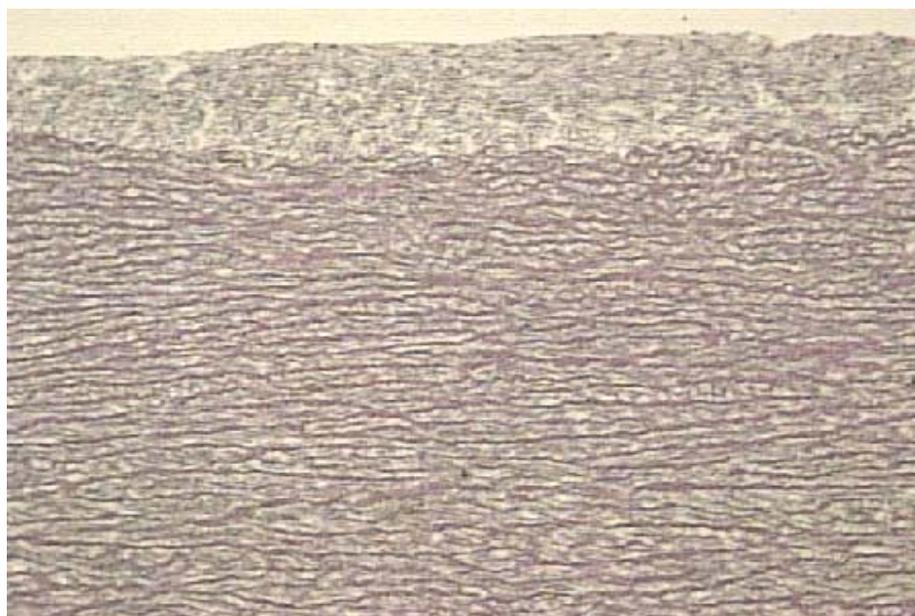


Figura 5 - Sítio proximal – Grupo SNR - Coloração Verhoeff.

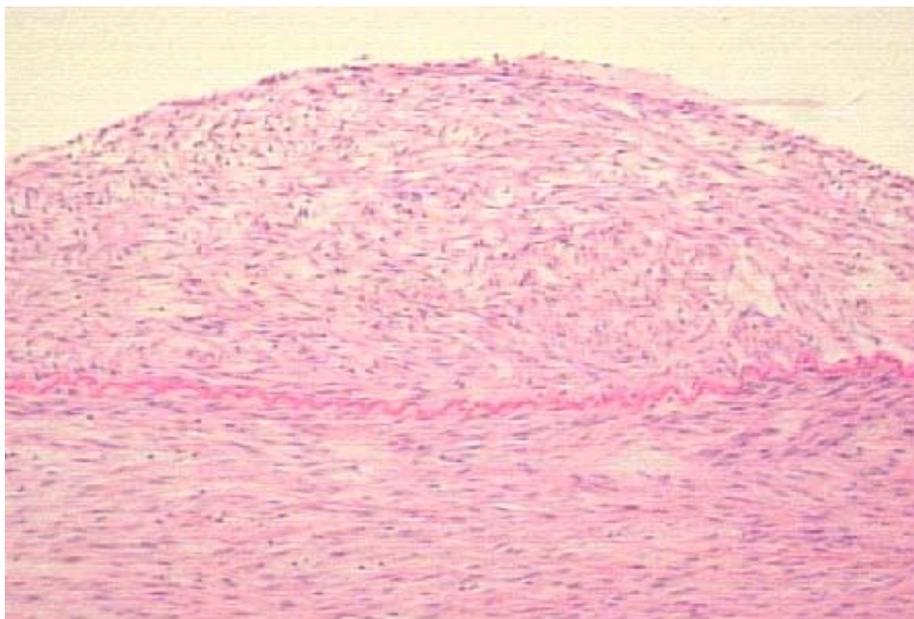


Figura 6 – Sítio proximal – Grupo SRD – Coloração HE

5.3.2. Grupo *stent* não revestido (SNR) vs. Grupo *stent* revestido com dacron (SRD).-

Região Distal

Os valores médios da área da íntima distal, no grupo SNR, foi $0,252 \pm 0,074\text{mm}^2$, e no grupo SRD foi $0,334 \pm 0,149\text{mm}^2$, diferença das médias $0,081\text{mm}^2$, não apresentando diferença estatística ($p=0,185$).

Os valores da média distal, no grupo SNR, foi $5,429 \pm 0,715\text{mm}^2$, e no grupo SRD foi $5,089 \pm 0,769\text{mm}^2$, diferença das médias $0,340\text{mm}^2$, não apresentando diferença estatística significativa ($p=0,375$).

Os valores do índice intimal distal, no grupo SNR, foi $0,047 \pm 0,017$, e no grupo SRD foi $0,068 \pm 0,036$, diferença das médias $0,020$ não apresentando diferença estatística significativa ($p=0,160$).

TABELA 7: Resultados da análise morfométrica da Área Distal e de suas relações nos Grupos SNR e SRD

Variável	Grupo		Diferença Das Médias (IC 95%)	Signif. Estat.	p*
	SNR n=8	SRD n=8			
Área da Íntima					
Distal (mm ²)	$0,252 \pm 0,074$	$0,334 \pm 0,149$	$0,081$	NS	$0,185$
Área da Média					
Distal (mm ²)	$5,429 \pm 0,715$	$5,089 \pm 0,769$	$0,340$	NS	$0,375$
Índice Intimal Distal	$0,047 \pm 0,017$	$0,068 \pm 0,036$	$0,020$	NS	$0,160$

Valores: Médias mais ou menos desvio padrão
 Notação: Nível de significância = 0,05;
 * Teste *t* Student para amostras independentes
 n: número de animais por grupo

Conforme a análise, nenhum resultado foi estatisticamente significativo quando controlado para o peso inicial da íntima proximal ($p=0,832$) e da íntima distal ($p=0,520$), em relação aos dois grupos.

Quando comparadas a camada íntima proximal e a distal do mesmo grupo de *stents*, não houve diferença estatística tanto no grupo SNR ($p=0,608$) quanto no grupo SRD ($p=0,610$).



Figura 7 – Sítio Distal– Grupo SNR - Coloração Verhoeff

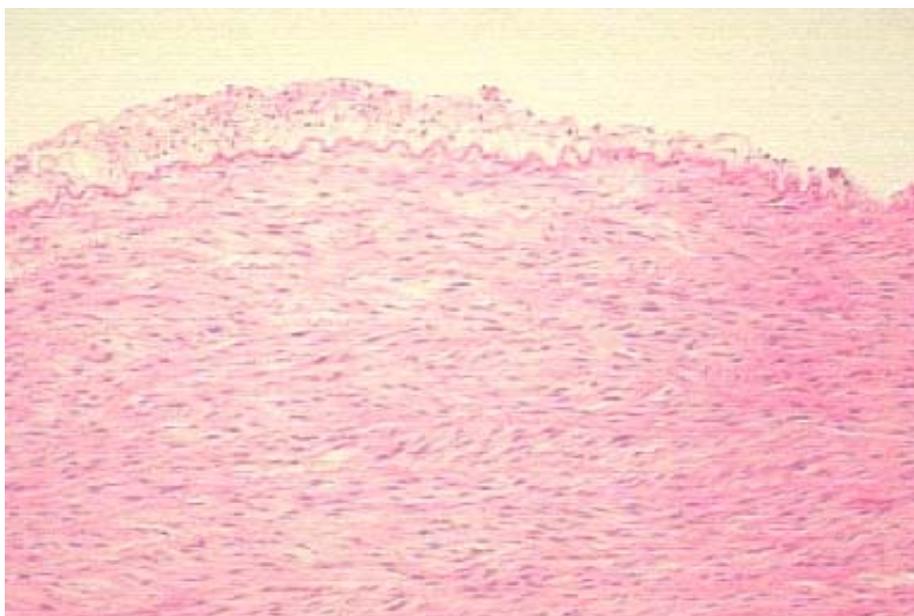


Figura 8 – Sítio distal - Grupo SRD – Coloração HE.

5.3.3- Análise Transoperatória e Macroscópica

Durante o procedimento cirúrgico (fases I e II) não foi observado vasoespasm na artéria aorta. Também realizamos a análise macroscópica dos espécimes, na fase II, e verificamos que todos os vasos com os *stents* implantados estavam p ervios.

6. DISCUSSÃO

Conforme DYET e SCHÜRMAN in DYET et al. (2000), os *stents* de aço inoxidável da série 316L apresentam biofuncionalidade, que é o grau que o metal se adapta para exercer determinada função, e biocompatibilidade, que é o grau que o metal permanece inerte após ser implantado no sistema arterial, sem provocar reação tipo corpo estranho, ou liberar íons tóxicos.

Segundo PALMAZ (1998), o PTE *knitted* (Dacron®) são mais flexíveis e maleáveis do que o *woven*, particularmente quando manufaturados com pontes transversas de tecido. Contudo, a grande espessura da parede limitam seu uso endovascular. O Dacron® utilizado em nosso estudo para revestir os *stents* era extrafino, medindo 0,1mm de espessura. Todos os *stents* implantados em nosso estudo, revestidos ou não, estavam pérvios, após 4 semanas, indicando, portanto, que apresentavam boa biocompatibilidade.

Como a tecnologia endovascular é recente e está em desenvolvimento, torna-se necessária a investigação da resposta cicatricial dos *stents* e da incorporação quando implantados no sistema arterial. A maneira mais adequada de realizar tal investigação, devido aos aspectos éticos e legais da realização de experimento em humanos, é a realização do estudo em modelo animal *in vivo*.

Existem diversos modelos animais de experimentação para a realização dos estudos *in vivo*. Os animais utilizados com maior frequência são: coelhos, cães, babuínos e suínos. É importante que o animal estudado tenha características bioquímicas e histológicas semelhantes aos humanos (ANDERSEN et al., 1996).

Os modelos experimentais que utilizam coelhos são suscetíveis a lesões ateroscleróticas induzidas por hiperlipidemia. Após injúria provocada por balão, ocorre a formação de trombo organizado, e as artérias apresentam vasoespasmo e oclusão súbita. O espaço subendotelial é estreito e virtualmente acelular, ao contrário das artérias humanas que se apresentam assim somente no período fetal, o que limita o uso desses animais como modelo experimental. O calibre das artérias ilíacas são similares às coronárias humanas, mas a placa de colesterol tem localização diferente. (BUJA et al., 1983; FAXON et al., 1984; MULLER et al., 1992; PALMAZ et al., 1986).

Os primatas, como o macaco rhesus (*Macaca mullata*) e os babuínos, podem desenvolver placas de ateroma complexas levando à obstrução das artérias, apresentando também remodelamento geométrico após angioplastia. São similares aos humanos quanto ao metabolismo lipídico e ao perfil lipoprotéico, mas, quanto à resposta, a dieta aterogênica varia conforme a espécie.

Como desvantagens, apresentam custo elevado, difícil manejo e suscetibilidade a doenças quando em cativeiro, dificultando seu uso como modelo experimental (CLARKSON et al., 1976; MONDY et al., 1997; MULLER et al., 1992).

Os modelos experimentais que utilizam cães são facilmente disponíveis e possuem uma anatomia coronariana similar à raça humana, o que torna possível a realização de procedimentos endovasculares (CREA et al., 1985). Nos cães, ao contrário dos humanos, as

pequenas artérias, principalmente dos membros inferiores, são mais acometidas pela doença aterosclerótica (MULLER, et al., 1992).

Em relação aos suínos, os cães possuem uma fibrinólise aumentada e apresentam menor espessamento intimal nas coronárias. (MASON et al., 1971; SCHATZ et al., 1987; SCHWARTZ et al., 1994).

Os suínos têm como desvantagens o aumento rápido de peso, os custos relativamente elevados para a manutenção dos animais, e à suscetibilidade de fibrilação ventricular em procedimentos que realizam oclusão coronariana. Como vantagens, apresentam: o fácil manejo durante o período de observação do estudo, o metabolismo lipídico e o perfil lipoprotéico bem estudado e similar aos humanos. Após injúria, apresentam agregação plaquetária, deposição de trombo plaquetário e fibrina. As lesões, após reendotelização, apresentam neointima similar histologicamente à raça humana. (LAM et al., 1991; MULLER et al., 1988; SCHWARTZ et al., 1990; SCHWARTZ et al., 1994).

Em relação à raça dos suínos, nenhuma apresenta superioridade sobre as demais (CARAMORI, 1995). Optamos pela raça mista (Large White x Landrace), por ser o animal experimental utilizado pelo Biotério da Universidade de Caxias do Sul, e ser de fácil tratamento em cativeiro.

O peso médio dos suínos, na fase I, no grupo com *stents* não revestidos (SNR) foi 18,91kg e no grupo com *stents* revestidos com dacron (SRD) foi 22,43kg.

KARAS et al. (1992) e SMET et al. (1997), analisando *stents* em artérias coronárias, utilizaram, respectivamente, suínos com peso variando entre 25 e 35kg e suínos *yucatan* com peso médio de 22,5kg. EGGERS (1998) e PASA (2001), em seus experimentos em artérias carótidas de suínos, utilizaram, respectivamente, suínos com peso

variando de 24 a 31kg e 28 a 33kg. O peso dos suínos utilizados em nosso estudo foi menor, em virtude de termos utilizados a artéria aorta, que é um vaso de maior calibre do que os utilizados pelos autores citados.

Na fase I do experimento, o grupo SNR apresentou menor peso do que o grupo SRD, com diferença estatística significativa. Com o objetivo de verificar se essa diferença de peso, na fase I, pudesse causar alguma influência nos dados da análise morfométrica, foi realizada uma análise de co-variância, que demonstrou que não havia correlação entre o peso inicial e a espessura das camadas.

A técnica anestésica utilizada no experimento consistiu de sedação com ZOLETIL® (Cloridrato de Tiletamina + Cloridrato de Zolazepan) e sulfato de atropina, ambos utilizados por via intramuscular, e indução com thionenbutal, conforme o protocolo do Biotério da Universidade de Caxias do Sul.

O sulfato de atropina foi utilizado com o objetivo de diminuir as secreções do animal e evitar a indução de arritmia no momento da intubação. Autores como EGGERS (1998) e PASA (2001) utilizaram sedação com midazolam intramuscular e indução com tiopental sódico e thionembutal respectivamente.

Os animais foram entubados pela via orotraqueal, conforme os trabalhos realizados por BYER et al. (1998), KARAS et al. (1992), ANDERSEN et al. (1996).

Foi observado um caso de lesão da traquéia do suíno, por ser pouco calibrosa. O referido animal aspirou o conteúdo gástrico e obitou antes do começo do procedimento propriamente dito.

A manutenção da anestesia foi feita com halotano inalatório. O uso de halotano pode provocar a ocorrência de hipertermia maligna, conforme relato de CARAMORI

(1995), que teve dois casos de hipertermia maligna seguida de óbito dos animais em seu estudo. No presente estudo, não foi observado nenhum caso de hipertermia maligna.

A estrutura das artérias elásticas como a aorta e as 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 (MÜLLER, et al., 1992).

Em estudos com subpopulações de células musculares lisas e ultra-som intravascular, tanto as artérias musculares como as artérias femorais e coronárias diferem das artérias elásticas, assim como ao conteúdo de elastina da camada média e à composição dos proteoglicanos. Apesar disso, existem poucos dados na literatura acerca do comportamento desses dois tipos de artérias em resposta à injúria (CHONG et al., 1993; KACEM et al., 1996).

A artéria aorta dos suínos utilizados no experimento apresentava um calibre adequado (8 mm de diâmetro em média). Há vantagens em manusear um vaso calibroso quando se implanta *stents* recobertos por tecido, já que a possibilidade de trombose é menor em artérias com alto fluxo. PASA (2001) em seu projeto piloto, com *stents* não revestidos, em artérias carótidas de suínos, observou um alto índice de trombose aguda do referido vaso, devido à desproporção do *stent* em relação ao calibre do vaso. Segundo relatos de CUCINA et al, (1998) e BASSIOUNY et al., (1992), os enxertos arteriais implantados em artérias de baixo fluxo apresentam maior hiperplasia intimal.

BYER et al.(1998) implantaram *stents* recobertos por veia autóloga em três artérias carótidas e em seis artérias ilíacas, e, no lado contralateral, implantaram *stents* sem revestimento. Na análise macroscópica, apenas três *stents* estavam pérvios, sendo dois revestidos com veia e um não revestido. O índice de trombose dos *stents* foi 78%.

Apenas um caso de trombose foi observado no presente experimento, devido à falha de liberação do sistema de implante do *stent*. O *stent* era não revestido, e o animal ficou cianótico, com livores na região abdominal e membros inferiores, e poucos minutos após foi ao óbito. Esse animal foi excluído do experimento.

Idealmente, o estudo da reestenose deveria ser realizado em artérias com doença aterosclerótica avançada, porém esses modelos de animais são difíceis de se obterem porque necessitam de um período prolongado de manutenção, de dieta aterogênica por períodos prolongados e, preferencialmente, o uso de linhagens genéticas específicas (WOLF, et al., 1999).

Embora considerada um dos mais relevantes modelos de angioplastia clínica, a injúria causada por cateter-balão em artérias ateroscleróticas é de difícil realização em modelos experimentais, além de ter custos elevados. A angioplastia ou a manipulação cirúrgica são aplicadas como regra em artérias severamente doentes, em que uma variada população de elementos celulares, especialmente as células musculares lisas, podem estar em estado de atividade e reagir diferentemente das células normais que estão em estado quiescente nas artérias saudáveis. Uma tentativa de se obter um estado clínico próximo ao ideal, mas sem indução de aterosclerose é provocar a lesão, através de angioplastia ou implante de *stents* (POST et al., 1997; SCHWARTZ et al., 1992).

No presente estudo, o implante dos *stents* foi utilizado com o objetivo de comparar a resposta cicatricial, em artérias normais. Outros autores (KARAS et al., 1992; MULLER et al., 1992; SCHWARTZ et al., 1992) também implantaram *stents* em artérias normais e os analisaram através de morfometria digital.

A abordagem cirúrgica ou endovascular do vaso em estudo, varia conforme a preferência pessoal de cada autor. Artérias situadas anatomicamente superficiais, tais como

artérias carótidas e femorais, são de fácil exposição cirúrgica, enquanto que artérias profundas, como as artérias coronárias e a artéria aorta, são melhor abordadas através de cateteres percutâneos guiados por fluoroscopia (WOLF et al., 1999).

WEATHERFORD et al. (1997) abordaram a aorta de cães na região do quadrante inferior esquerdo, por um acesso retroperitoneal, para comparar *stents* revestidos com PTFE *versus* enxertos de PTFE. Essa foi a via de abordagem preferida por nós neste modelo suíno porque se associa a menor morbimortalidade dos animais. Pode ser realizada rapidamente, a exposição dos vasos é adequada e a perda hemática é mínima.

As artérias foram dissecadas cuidadosamente (artérias ilíacas, sacral mediana e a porção terminal da aorta abdominal), depois da origem da artéria mesentérica caudal, cerca de um centímetro de extensão da aorta (média de 7,3cm de comprimento), ou seja, a porção de aorta onde foram implantados os *stents* não foi manipulada cirurgicamente. Não utilizamos clampes vasculares com o intuito de não provocar traumatismo na parede arterial, fato este que seria um fator de confusão na análise do presente estudo. Utilizamos cadarços de silicone delicados (vessel-loops) e reparamos todos as artérias delicadamente.

Como o estudo visava avaliar as diferenças entre os dois tipos de *stents*, foram utilizados *stents* autoexpansíveis, implantados e liberados na artéria aorta dos suínos, sem realização de angioplastia.

A angioplastia e o implante de *stents* balão-dilatáveis são os maiores indutores de hiperplasia intimal, pois causam maior dano à parede arterial do que os *stents* autoexpansíveis (SCHÜRMAN et al., 1995).

Assim, os dois grupos de suínos foram estudados, sem a dilatação do vaso, analisando-se, apenas, a principal diferença que era o revestimento com dacron extrafino

em um dos tipos de *stents*, pois a malha metálica, confeccionada com aço 316L e o formato tipo “Z”-*stents*, era semelhante em ambos os *stents*.

KARAS et al. (1992) compararam a resposta proliferativa em artérias coronárias após o implante de *stents* de tântalo, ou angioplastia com balão em suínos normolipêmicos. Após quatro semanas, os animais foram submetidos à eutanásia, e as artérias foram processadas para análises histopatológicas. Esse também foi o intervalo de tempo aceito por DOLMATCH et al. (1996) em modelo canino para demonstrar a presença de neointima dentro da malha dos *stents*. No presente estudo, o intervalo entre as fases I e II foram quatro semanas se justifica ainda devido ao rápido ganho de peso dos suínos (cerca de 1kg/dia), e às questões dos custos elevados de manutenção dos animais, e pelos relatos dos estudos supracitados.

A antibioticoprofilaxia foi realizada com AGROVET® (Penicilina G Procaína + Dihidroestreptomicina), conforme o protocolo do Biotério da Universidade de Caxias do Sul. EGGERS (1998) e PASA (2001) realizaram a antibióticoprofilaxia com cefatotina em dose única.

Como o fluxo da artéria aorta foi interrompido com cadarços de silicone, para evitar fenômenos trombóticos ou tromboembólicos, os suínos foram anticoagulados com heparina na dose de 100UI/kg), antes da arteriotomia. PASA (2001); POST et al., (1997); STEELE et al., (1985); SCHWARTZ et al., (1992), também utilizaram a mesma forma de anticoagulação.

BYER et al. (1998) utilizaram uma mistura de procaína e papaverina, com a finalidade de evitar o vasoespasmos no momento do implante dos *stents* nas artérias ilíacas e carótidas. EGGERS (1998) e PASA (2001) utilizaram papaverina para evitar o vasoespasmos em artérias carótidas durante os procedimentos cirúrgico e de implante de

stents, respectivamente. Estas medidas foram consideradas desnecessárias no presente estudo porque a aorta é artéria elástica e portanto menos sujeita ao vasoespasmos durante o implante dos *stents*.

Os resultados da análise (Tabela 3) comparativa dos níveis séricos de colesterol total, dos triglicerídeos e colesterol LDL e HDL, nas fases I e II do experimento, não apresentaram diferença estatística significativa entre os grupos SNR e SDR.

Houve um aumento significativo dos níveis do colesterol total e colesterol LDL, em ambos os grupos, da fase I para a fase II. Os triglicerídeos do grupo SRD, apresentaram um aumento significativo da fase I para a fase II. Em relação a outros autores, como EGGERS (1998) e PASA (2001), que nos seus trabalhos controlaram os lipídeos em ambas as fases; o presente estudo apresentou valores iniciais inferiores aos encontrados nos estudos supracitados, e os valores finais foram semelhantes a esta pesquisa. Portanto, embora houvesse significância entre uma fase e outra, os valores foram semelhantes entre os grupos e estavam dentro dos limites da normalidade para suínos jovens (STEELE et al., 1985).

TOMINAGA et al. (1993) investigaram em coelhos ateroscleróticos o efeito dos níveis do colesterol sérico e a taxa de reestenose após implante de dois tipos *stents* de nitinol na artéria aorta. Cada coelho recebeu dois *stents* na aorta abdominal, um em forma de malha (com *gaps*) e outro de forma tubular (sem *gaps*). Os animais foram divididos em dois grupos, sendo que o grupo I, com dieta rica em colesterol, foi descontinuada após o implante dos *stents*, e o grupo II permaneceu recebendo dieta rica em colesterol. Houve diferença significativa entre os grupos em relação ao tipo de *stent*. O grupo de coelhos em que foram implantados os *stents* de forma tubular (sem *gaps*) e que continuaram a receber dieta rica em colesterol tiveram um índice de reestenose significativamente mais elevado.

POST et al. (1997) utilizaram dieta rica em colesterol, aterogênica (2400kcal/dia), para avaliar o remodelamento arterial após angioplastia com balão comparando com implante de *stents* em suínos Yucatan.

Nas duas fases do experimento, foram controlados os valores leucométricos totais e diferenciais, contagem de plaquetas e eritometria. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos e entre fases que pudessem influenciar no resultado final dos dados.

Utilizamos a técnica de fixação por imersão do tecido ressecado MARIN et al. (1995); NESCHIS et al. (1998). Não realizamos distensão intraluminal. LAFONT et al. (1999) não encontraram diferença estatística significativa ao analisarem as artérias fixadas através de morfometria com e sem distensão abdominal.

Os espécimes (artéria aorta com os *stents*) foram retirados em monoblocos, irrigados com soro fisiológico a 0,9% e abertos, longitudinalmente, com base nos experimentos realizados por WILSON et al. (1997) e WEATHERFORD et al. (1997), que irrigaram os espécimes com solução salina e realizaram abertura longitudinal da aorta de cães onde haviam sido implantados *stents* revestidos com PTFE.

TOMINAGA et al. (1993) abriram longitudinalmente os espécimes de aorta de coelhos hipercolesterolêmicos após ter implantado dois tipos de *stents* de nitinol. Em nosso estudo os espécimes também foram abertos longitudinalmente e os tecidos fixados com formaldeído a 10% segundo os métodos recomendados por KARAS et al. (1992), SCHÜRMAN et al. (1995) e LAMAWANSA et al. (1997). Os tecidos, após fixados em formaldeído, foram incluídos em parafina. Essa técnica é mais utilizada na literatura SMET et al. (1997); POST et al. (1997); LAMAWANSA et al. (1997); WEIDINGER et al. (1991), o custo é acessível e está disponível em nosso meio. Outras inclusões como, por exemplo:

metacrilato (KARAS et al., 1992; SCHÜRMAN et al., 1995) e resina epoxi-araldit (HEHRLEIN et al., 1996) apresentam custos elevados e são de difícil realização.

Por outro lado, as técnicas de coloração mais utilizadas são: as de Verhoeff (EGGERS, 1998; KARAS et al. 1992; PASA, 2001), de van Gieson (STEELE et al., 1985; WEIDINGER et al., 1991), técnica tricrômica de Masson (CARAMORI, 1995) associadas com hematoxilina-eosina, ou entre si.

A coloração de Verhoeff associada à coloração de hematoxilina-eosina foram as escolhidas no presente experimento. A opção pela técnica de Verhoeff se deve porque essa é uma técnica que define muito bem as fibras elásticas, facilitando, assim, a análise morfométrica. Além disso as técnicas escolhidas são utilizadas correntemente no Serviço de Patologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Em nosso estudo foram realizadas secções de 0,3cm de extensão dos tecidos adjacentes ao sítio de implante dos *stents*, nas bordas proximais e distais à região de implantação dos mesmos. Em relação ao método de estudo, com morfometria digital, foram realizadas as medidas das áreas das camadas íntima e da camada média, de cada artéria, e realizada a média de 8 campos microscópicos, com magnificação de 100 aumentos. EGGERS (1998) utilizou a média de três medidas, e PASA (2001) e SCHÜRMAN et al. (1997b) realizaram a média das medidas de oito campos, sendo semelhantes ao presente estudo.

POST et al. (1997) analisaram através de ultra-som intravascular e de análise da histomorfometria as artérias ilíacas de suínos Yucatan, após implante de *stents* versus angioplastia. A análise estatística utilizada foi através de microcomputador (software SPSS 6.1), e os dados foram apresentados como a média mais ou menos desvio padrão, de maneira idêntica ao presente estudo.

Quando analisadas através de morfometria digital, a camada íntima da região proximal do grupo de *stents* revestidos com dacron (SDR) apresentou maior espessamento intimal do que a camada íntima do grupo de *stents* não revestidos (SNR), embora com significância estatística limítrofe.

As comparações das áreas das camadas média proximal, íntima distal, média distal e do índice intimal proximal e distal não apresentaram diferença entre os grupos.

Foram realizadas somente as correlações entre o peso dos animais e a camada íntima, porque os dados da camada média foram semelhantes. Não foi encontrada correlação entre o peso dos animais e a espessura da camada íntima. A finalidade de se realizar tal correlação foi para verificar se o peso significativamente menor no grupo SNR havia influenciado nos resultados.

HEHRLEIN et al. (1996) encontraram uma formação intimal maior na borda distal do *stent* do que no centro do implante. No presente estudo, a íntima proximal e a íntima distal foram comparadas entre si, por grupo, para verificar se havia maior espessamento intimal em um dos sítios de implante analisados. Conforme a análise estatística realizada, não houve diferença entre a camada íntima proximal e a íntima distal, nos grupos de *stents* não revestidos e revestidos com dacron.

CHALMERS et al. (1994) avaliaram, através de morfometria, as artérias onde foram implantados *stents* nas regiões anastomóticas (realizadas previamente) em cães. Após a análise, encontraram diferença estatística significativa, com maior área de hiperplasia intimal apenas no segmento adjacente à borda do *stent*. A região intermediária do *stent* não apresentou diferença em relação ao controle.

KARAS et al. (1992) compararam a resposta proliferativa em artérias coronárias de suínos após o implante de *stents* de tântalo ou de angioplastia com balão em suínos

normolipêmicos. Após quatro semanas, as artérias foram processadas para análise histopatológica. Os dados obtidos indicaram que o grau de proliferação intimal parece ser maior após *stents* do que após injúria por balão. Os *stents* intracoronários em suínos estavam associados com uma forte reação inflamatória ao redor da malha do *stent*.

SCHÜRMAN et al. (1997a) avaliaram, através de análise histológica e de ressonância magnética, a resposta inflamatória nas adjacências dos *stents* implantados em artérias ilíacas de ovinos, *stents* de nitinol impregnados com heparina, recobertos com dacron e não recobertos.. Na análise microscópica, foram observados uma pronunciada reação, tipo corpo estranho adjacente ao dacron, uma severa reação inflamatória adjacente aos *stents* impregnados com heparina e um aumento do edema circunjacente.

As séries clínicas em humanos submetidos à angioplastia apresentam resultados controversos. CAMBRIA et al. (1999) obtiveram apenas 54 % de perviedade num seguimento de três anos, após angioplastia das artérias ilíacas, não demonstrando diferença significativa na perviedade, mesmo com o uso concomitante de *stents*. MARTIN et al. (1999), estudando angioplastia das artérias infra-inguinais, encontraram uma taxa de perviedade em cinco anos inferior à da revascularização com veia safena autóloga. Em pacientes selecionados com estenoses menores de 3cm de extensão, a angioplastia pode ser um tratamento alternativo em uma primeira instância. A eficácia do procedimento diminui drasticamente em estenoses maiores que 3cm e oclusões, e uma revascularização convencional talvez seja o procedimento mais apropriada. CHETTER et al. (1999), através de um estudo prospectivo em pacientes com claudicação intermitente, analisaram o impacto da realização de angioplastia percutânea na qualidade de vida desses pacientes. Os resultados iniciais demonstraram melhora da isquemia dos membros inferiores e da

qualidade de vida dos pacientes. Esses resultados podem demonstrar o caminho para justificar a indicação do procedimento.

Os *stents* ainda apresentam índices de perviedade inferiores às revascularizações convencionais, pela técnica cirúrgica, mas há um grande incremento em pesquisa pela indústria médica em busca do *stent* ideal, que apresente redução nas taxas de hiperplasia intimal e reestenose. Já há relatos de *stents* revestidos e impregnados com fármacos e *stents* com substâncias radioativas que inibem a hiperplasia intimal.

Em nosso estudo encontramos uma taxa excelente de perviedade, uma boa incorporação dos dois tipos de *stents* (revestidos com dacron e não revestidos), e um espessamento intimal de características semelhantes nos dois grupos de *stents*, quando comparados os sítios de implante proximal e distal entre grupos, e entre si.

Embora a resposta à injúria e à biologia da resposta vascular, após o implante desses dispositivos, sejam complexas, acreditamos que os progressos da ciência e a experiência clínica suplantantarão as dificuldades iniciais e atingirão o objetivo principal que é proporcionar aos pacientes procedimentos cada vez menos invasivos e com excelentes resultados.

7-CONCLUSÕES

Os dois grupos de *stents* (não revestidos e revestidos com dacron), quando analisados por morfometria digital, não apresentaram diferença quanto à reação de espessamento intimal nos dois sítios de implante estudados (proximal e distal). Quando analisados os dois sítios de implante (proximal e distal) num mesmo grupo, também foram semelhantes.

Os *stents* (não revestidos e revestidos com dacron) produzidos pelo Laboratório de Transformação Mecânica da Escola de Engenharia, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, implantados na artéria aorta abdominal de suínos normolipêmicos, estavam 100% pérvios após quatro semanas, demonstrando boa incorporação à parede arterial.

8-BIBLIOGRAFIA

AHN, S. S.; CONCEPTION, B. Indications and results of arterial stents for occlusive disease **W. J. Surg**, v.20, p.644-648, 1996.

ANDERSEN, H. R.; MAENG, M. THORWEST, M.; FALK, E. Remodeling rather than neointimal formation explains luminal narrowing after deep vessel wall injury. **Circulation**, v.93, p.1716-1724, 1996.

BARTORELLI, A.L.; TRABATTONI, D.; AGRIFOGLIO, M.; GALLI, S.; GRANCINI, L. SPIRITO, R. Endovascular Repair of Iatrogenic Subclavian Artery Perforations Using the Hemobahn Stent-Graft. **J. Endovasc. Therapy**, 2000, v.8:4, p. 417-421.

BASSIOUNY, H. S.; SONG, R. H.; GLAGOV, S.; CHOI, H.; GIDDENS, D. P.; ZARINS, C. K. Anastomotic intimal hyperplasia: Mechanical injury or flow induced. **J. Vasc. Surg.**, v.15, p.708-717, 1992.

BELCH, J. The basic science of angioplasty and restenosis: cellular mechanisms and interventional pharmacotherapy. Cap.1, p.3-14. IN: DYET, J. F.; ETTLES, D. F.;

NICHOLSON, A. A.; WILSON, S. E. **Textbook of Endovascular Procedures**, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000

BYER, A.; USSIA, G.; GALLETI, G. Autologous vein lined and vein covered stent in swine arteries: An experimental study to assess and compare patency and intimal hyperplastic response. **J. Cardiovasc.Surg.**, v.39, p.393-398, 1998

BUJA, L. M.; KITA, T.; GOLDSTEIN, J. L.; WATANABE, Y.; BROWN, M. S. Cellular pathology of progressive atherosclerosis in the WHHL rabbit: an animal model of familial hypercholesterolemia. **Arteriosclerosis**, v.3, p.87-101, 1983

CAMBRIA, R. A.; FAROOQ, M. M.; MEWISSEN, M. W.; FREISCHLAG, J. A.; SEABROOK, G. R.; CRAIN, M. R.; GOLDBLATT, M. I.; PAZ-FUMAGALLI, R.; TOWNE, J. B. Endovascular therapy of iliac arteries: routine application of intraluminal stents does not improve clinical patency. **Ann. Vasc. Surg.**, v. 13, p. 599-605, 1999.

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 (Mestrado em Medicina-Cardiologia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

CHALMERS, R. T. A.; HOBALLAH, J. J.; SHARP, W. J. KRESOWIK, T. F.; CORSON, J. D. The effect of an intraluminal stent on neointimal hyperplasia at an end-to-side

polytetrafluoroethylene graft arterial anastomosis. **The Am. J. Surg.**, v.168, p.85-90, 1994.

CHERVU, A.; MOORE, W. S. An overview of intimal hyperplasia. **Surg. Gyn. Obst.**, v.171, p.433-447, 1990.

CHESTER, I. C.; SPARK, J. I.; SCOTT, J. A.; KESTER, R. C. Does angioplasty improve the quality of life for claudicants?: A prospective study **Ann. Vasc. Surg.**, v.13, p.93-103, 1999.

CHONG, W. K.; LAWRENCE, R.; GARDENER, J.; LEES, W. R. The appearance of normal and abnormal arterial morphology on intravascular ultrasound. **Clin. Radiol.**, v.48, p.301-306, 1993.

CLARKSON, T. B.; PRICHARD, R. W.; BULLOCK, B. C.; Pathogenesis of atherosclerosis: some advances from using animal models. **Exp Mol. Pathol.**, v.24, p.264-286, 1976.

CONSIGNY, P. M.; TULENKO, T. N.; NICOSIA, R. F. Immediate and long-term effects of angioplasty-balloon dilation on normal rabbit iliac artery. **Arteriosclerosis**, v.6, p.265-276, 1986.

CONSIGNY, P. M. The biology of transluminal angioplasty **J Vasc Surg.**, v.31, p.1281-1283, 2000.

CRAGG, A.; LUND, G.; RYSAVY, J.; CASTANEDA, F.; ZUNIGA, W. C.; AMPLATZ, K. Nonsurgical placement of arterial endoprotheses: anew techique using nitinol wire.

Radiology, v. 147, p.261-263, 1983.

CRAGG, A. H.; DAKE, M. D. Treatment of peripheral vascular disease with stent-grafts.

Radiology, v.205, p.307-311, 1997.

CREA, C.; ABELA, G. S.; FENECH, A.; SMITH, W.; PEPINE, C. J.; CONTI, C. R.

Transluminal laser irradiation of coronary arteries in live dogs: an angiographic and morphologic study of acute effects. **Am. J. Cardiol.**, v.57, p.171-174, 1985.

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**, v.123, p.212-217, 1998.

DI MARIO, G. S.; GIL, R.; CAMENZIND, E.; OZAKI, Y.; Von BIRGELEN, C.;

UMANS, V.; DE JAEGERE, P.; De FEYTER, P.J.; ROELANDT, JR. SERRUYS, P.

W. Quantitative assesment with intracoronary ultrasound of the mechanisms of reestenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty and directional coronary atherectomy. **Am. J. Card.**, v.75, p.772-777, 1995.

DOLMATCH, B. L. Healing response to vascular stent-grafts. **J. Vasc. Surg.**, v.31,

p.1285-1289, 2000.

DOLMATCH, B. L.; TIO, R. O.; LI, X. D.; DONG, Y. H. Patency and tissue response related to two types of polytetrafluoroethylene-covered stents in the dog. **J. Vasc. Interv. Radiol.**;v.7, p.641-649, 1996.

DOTTER, C. T.; JUDKINS, M. P. Transluninal treatment of arteriosclerotic obstruction. **Circulation.** v. 30, p. 654-670, 1964.

DOTTER, C. T. Transluminally placed coilspring endarterial tube grafts: long-term patency in canine popliteal artery. **Invest Radiol,** v.4, p.329-332, 1969.

DOTTER, C. T.; BUCHMANN, R. W.; MCKINNEY, M.; RÖSCH, J. Transluninal expandable nitinol coil stent grafting: preliminary report. **Radiology,** v.147, p.259-260, 1983.

DUDA, S. H.; WISKIRCHEN, J.; TEPE, G.; BITZER, M., KAULICH, T. W., STOECKEL, D.; CLAUSSEN, C. D. Physical properties of endovascular stents: an experimental comparison. **J. Vasc. Interv. Radiol.**;v.11, p.645-653, 2000.

DYET, J. F. New stent development. **Cardiovasc. Interv. Radiol.**, v.20, p.544, 1997.

DYET, J. F.; SCHÜRMAN, K. The physical and biological properties of metallic stents. cap 2, p.15-26. IN: DYET, J. F.; ETTLES, D. F.; NICHOLSON, A. A.; WILSON, S. E. **Textbook of Endovascular Procedures,** Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000

ETON, D.; WARNER, D. L.; OWENS, C.; CAVA, R.; BORHANI, M.; FAROLAN, M. J.; MARBOE, C. C. Histological response to stent graft therapy. **Circulation**, v.94, p.182-187, 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 (Doutorado em Medicina – Clínica Cirúrgica) – Universidade de São Paulo

FARB, A.; SANGIORGI, G.; CARTER, A. J.; WALLEY, V. M. et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. **Circulation**, v.99, p.44-52, 1999.

FAXON, D. P.; SANBORN, T. A.; WEBER, V. J. Restenosis following transluminal angioplasty in experimental atherosclerosis. **Arteriosclerosis**, v.3, p. 189-195, 1984.

FAXON, D. P.; COATS, W.; CURRIER, J. Remodeling of the coronary artery after vascular injury. **Prog. Cardiovasc. Dis.**, v.40, p.129-140, 1997.

FOGARTY, T.; CRANLEY, J.; KRAUSE, R. A method for extraction of arterial emboli and thrombi. **Surg. Gyn Obstet.**, v.116, 241-244, 1963.

GOSHAL, N. G. Coração e artérias dos suínos. Cap. 44, p.1224-1257. IN: SISSON. S.; GROSSMAN, J. D. **Anatomia dos Animais Domésticos**. Editora Guanabara, Rio de Janeiro, 1986.

GOTMAN, I. Characteristics of metals used in implants. **J Endourol** 11:383, 1997.

GRÜNTZIG, A. R. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: PTCA. **N. Engl. J. Med.**, v.301, p.61-68, 1979.

HALLER, H. Risk factors for cardiovascular disease and the endothelium. p.273-286. IN: BORN, G. V. R.; SCHWARTZ, C. J. **Vascular Endothelium**. Physiology, pathology, and therapeutic opportunities. Schattauer, Stuttgart, 1997.

HAMILTON, P. W.; ALLEN, D. C. Measurement in microscopic pathology: Stereology. IN: Quantitative Clinical Pathology Blackwell Science, p3-15 Oxford, 1995.

HAMLIN, G. W. Evaluation of the thrombogenic potential of three types of arterial grafts in an artificial circulation. **Brit. J. Surg.**, v.65, p. 272-276, 1978.

HEHRLEIN, C.; STENTZ, M.; KINSCHERF, R.; SCHLÖSSER, K.; HUTTEL, E.; FRIEDERICH, L.; FEHSENFELD, P.; KÜBLER, W. Pure β -particle-emitting stents inhibit formation in rabbits. **Circulation**, v.93, p.641-645, 1996.

KACEM, K.; SEYLAZ, J.; AUBINEAU, P. Differential processes of vascular smooth muscle cell differentiation within elastic and muscular arteries of rats and rabbits: an

immufluorescence study of desmin and vimentin distribution. **Hist. J.**, v.28, p.53-61, 1996.

KALMAN, P. G.; ROTSTEIN, O. D.; NIVEN, J.; GLYNN, M. F. X., ROMASCHIN, A. D. Differential stimulation of macrophage procoagulant activity grafts. **J. Vasc. Surg.**, v.17, p.531-537, 1993.

KARAS, S. P. ; GRAVANIS, M. B.; SANTOIAN, E. C.; ROBINSON, K. A.; ANDERBERG, K. A.; KING, S. B. III Coronary intimal proliferation after balloon injury and stenting in swine: and animal model of restenosis **J. Am. Coll. Cardiol.** v.20, p.467-474, 1992.

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**, v.100, p.1109-1115, 1999.

LAM, J. Y.; CHESEBRO, J. H.; STEELE, P.M. Antithrombotic therapy for deep arterial injury by angioplasty. Efficacy of common platelet inhibition with thrombin inhibition in pigs. **Circulation**, v.84, p.814-820, 1991.

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.**, v.13, p.43-47, 1997.

LEE, E. S.; STEENSON, C. C.; TRIMBLE, K. E.; CALDWELL, M. P.; KUSKOWSKI, M. A.; SANTILLI, S. M. Comparing patency rates between external iliac and common iliac artery stents. **J. Vasc. Surg.**, v.31, p.889-894, 2000.

MAASS, D.; ZOLLIKOFER, C. L.; LARGIADER, F.; SENNING, A. Radiological follow-up of transluminally inserted vascular endoprotheses:an experimental study using expanding spiral. **Radiology**, v.152, p.659-663, 1984.

MASON, R.; READ, M. Some species differences in fibrinolysis and blood coagulation. **J. Biomed Mater Res**; v.5, p.121-128, 1971.

MARIN, M. L.; VEITH, F. J.; CYNAMON, J.; SANCHEZ, L. A. Human transluminally placed endovascular stented grafts: preliminary histopathologic analysis of healing - *grafts in aortoiliac and femoral artery occlusive disease. **J.Vasc.Surg.**, v.21, p.595-604, 1995.

MARTIN, D. R.; KATZ, S. G.; KOHL, R. D.; QIAN, D. Percutaneous transluminal angioplasty of infrainguinal vessels. **Ann. Vasc. Surg.**, v.13, p.184-187, 1999.

MINTZ, G. S.; PICHARD, A. D.; KENT, K. M.; SATLER, L. F.; POPMA, J. J.; LEON, MB. Intravascular ultrasound comparison of reestenotic and de novo coronary artery narrowing. **Am J. Card.**, v.74, p.1278-1280, 1994.

MONDY, J. S.; WILLIAMS, J. K.; ADAMS, M. R.; DEAN, R. H.; GEARY, R. L.

Structural determinants of lumen narrowing after angioplasty in atherosclerotic nonhuman primates. **J. Vasc. Surg.**, v.26, p.875-883, 1997.

MULLER, C.A.; OPIE, L.H.; HAMM, C.W.; PEISACH, M.; PINEDA, C.A.;

THANDROYEN, F.T. Verapamil and tiapamil in prevention of ventricular fibrillation in pigs with coronary ligation. **Circulation**, v.78, p.227-232, 1988.

MULLER, D.W.M.; ELLIS, S.G.; TOPOL, E.J. Experimental models of coronary artery

restenosis. **J. Am. Coll. Card.**, v.19, p. 418-432, 1992.

MURPHY, J. C.; SCHWARTZ, R. S.; EDWARDS, W. D.; CAMRUD, A. R.; VLIESTRA,

R. E.; HOLMES, D. R. Percutaneous polymeric stents in porcine coronary arteries. Initial experience with polyethylene terephthalate stents. **Circulation**, v.86, p.1596-1603, 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.**, v.27, p.126-134, 1998.

OMBRELLARO, M. P.; STEVENS, S. L.; SCIARROTTA, J.; SCHAEFFER, D. O. Effect

of ballon-expandable and self-expanding stent fixation on endoluminal polytetrafluoroethylene graft healing. **Am J. Surg.**, v.173, p.461-466, 1997.

PALMAZ, J. C.; SIBBITT, R. R.; REUTER, S. R.; TIO, F. O.; RICE, W. J. Expandable intraluminal graft: a preliminary study. **Radiology**, v.156, p.73-77, 1985.

PALMAZ, J. C.; WINDELER, S. A. M.; GARCIA, F. M.; TIO, F. O.; SIBBITT, R. R.; REUTER, S. R. Atherosclerosis rabbit aortas: expandable intraluminal grafting. **Radiology**, v.160, p.723-726, 1986.

PALMAZ, J. C. Intravascular stents: tissue-stent interactions and design considerations. **Am J. Roentgenol**, v.160, p.613-618, 1993.

PALMAZ, J. C. Biopolymers for endovascular use. **Sem. Interv. Radiol.**, v.15, p.13-19, 1998.

PARODI, J. C.; PALMAZ, J.; BARONE, H. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysm. **Ann. Vasc. Surg.**, v.5, p.491-499, 1991.

PASA, M. B. **Estudo morfométrico da hiperplasia intimal adjacente ao implante de stent metálico em artérias carótidas comuns de suínos jovens.** Porto Alegre, 2001. Tese (Mestrado em Medicina - Cirurgia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

PASQUINELLI, G.; FREYRIE, A.; PREDA, P.; CURTI, T. D'ADDATO, M.; LASCHI, R. Healing of prosthetic arterial grafts. (Review) **Scanning Microsc.** v.4, p.351-362, 1990.

POST, M. J.; BART, J. G. L.; SMET, M. D.; HELM, Y.; BORST, C.; KUNTZ, R. E. Arterial remodeling after ballon angioplasty or stenting in an atherosclerotic experimental model. **Circulation** ,v. 96, p.996-1003, 1997.

POWEL, R. J.; The durability of endovascular treatment of multisegment iliac occlusive disease. **J.Vasc. Surg.**, v.31, p.1178-1184, 2000.

ROBINSON, K. A.; ROUBIN, G.; KING, S. Correlated microscopic observations of arterial reponses to intravascular stenting. **Scanning Microsc.**; v.3, p.665-672, 1989.

SALAM, T. A.; TAYLOR, B.; SUGGS, W. D.; HANSON, S. R. and LUMSDEN, A. B. Reaction to injury following balloon angioplasty and intravascular stent placement in the canine femoral arthey. **The Am. Surgeon**, v.60, p.353-357, 1994.

SCHATZ, R. A. A view of vascular stents. **Circulation**, v.79, p.445-57, 1989.

SCHATZ, R. A.; PALMAZ, J. C.; TIO, F. O.; GARCIA, S.; GARCIA, O. REUTER, S. R. Baloon expandable intracoronary stents in the adult dog. **Circulation**, v.76, p.450-456, 1987.

SCHÜRMAN, K.; VORWERK, D.; KULISCH, A.; KULISCH, E. S.; BIESTERFELD, S.; STOPINSKI, T.; GUNTHER, R. Experimental arterial stent placement: Comparison of a new nitinol stent and wallstent. **Invest. Radiol.** v.30, p. 412-420, 1995.

#####SCHÜRMAN, K.; VORWERK, D.; BUCKER, A.; NEUERBURG, J. et al. Perigraft inflammation due to Dacron-covered stent-grafts in sheep iliac arteries: correlation of MR imaging and histopathologic findings. **Radiology**, v.204: p.757-763, 1997 a.

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. **Radiol.**, v.203, p.55-63, 1997 b.

SCHWARTZ, R. S.; HUBER, K. C.; MURPHY, J. G.; EDWARDS, W. D.; CAMRUD, A. R.; VLIESTRA, R. E.; HOLMES, D. R. Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery: results in a porcine model. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.19, p.267-274, 1992.

SCHWARTZ, R. S.; MURPHY, J. G.; EDWARDS, W. D.; CAMRUD, A. R.; VLIESTRA, R. E.; HOLMES, D. R. Restenosis after ballon angioplasty. A pratical proliferative model in porcine coronary arteries. **Circulation**, v.78, p.2190-2200, 1990.

SCHWARTZ, R. S.; EDWARDS, W. D.; BAILEY, K. B., CAMRUD, A. R.; JORGENSON, M. A.; HOLMES, D. R.; Differential neointimal response coronary injury in pigs and dogs. **Arterioscler Thromb**, v.14, p.395-400, 1994.

SCHWARTZ, R. S.; SERRUYS, P. W.; HOLMES, D. R. Artery size, neointima, and remodeling. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.81, p.14-17, 1998.

SCOTT, N. A.; ROSS, C. E.; DUNN, B.; MARTIN, F. H.; SIMONET, L.; WILCOX, J. N. Identification of a potential role for the adventitia in vascular lesion formation after balloon overstretch injury of porcine coronary arteries. **Circulation**, v.93, p.2178-87, 1996.

SISSON, S. Músculos do Suíno. Cap. 39, p.1176-1187. IN: SISSON. S.; GROSSMAN, J. D. **Anatomia dos Animais Domésticos**. Editora Guanabara, Rio de Janeiro, 1986.

SMET, B. G. J.; KUNTZ, R. E.; van der HELM, Y. J.; PASTERKAMP, G.; BORST, C.; POST, M.J. Relationship between plaque mass and neointimal hyperplasia after stent placement in Yucatan micropigs. **Radiology**, v.203, p.484-488, 1997.

STAAB, M.E.; EDWARDS, W.D.; SRIVATA, S.S. Adventitial injury and cellular response markedly affect arterial remodeling and neointimal formation. **Circulation**, v.92, p.1-93, 1995.

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.**, v.57, p.105-112, 1985.

TOMINAGA, R.; HARASAKI, H.; SUTTON, C.; EMOTO, H.; KAMBIC, H.; HOLLMAN, J. Effects of stent design and serum cholesterol level on the reestenosis rate in atherosclerotic rabbits. **Am. H. J.**, v.126, p.1049-1058, 1993.

VORWERK, D.; CHALABI, K.; HAAGE, P.; SCHÜRMAN, K.; GÜNTHER, R. W. History and development of aortic endoluminal grafts. **Sem. Interv. Radiol.**, v.15, p.3-11, 1998.

WEATHERFORD, D. A.; OMBRELLARO, M. P.; SCHAEFFER, D. O.; STEVENS, S. L.; SACKMAN, J. E.; FREEMAN, M. B., GOLDMAN, M. H. Healing characteristics of intraarterial stent grafts in an injured artery model. **Ann. Vasc. Surg.**, v.11, p.54-61, 1997.

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**, v.84, p.755-767, 1991.

WILSON, E .P., WHITE, R. A.; KOPCHOK, G. E.; DONAYRE, C. E.; de VIRGILIO, C.; GESELSCHAP, J. H.; HEILBRON, M. Deployment and healing of an e PTFE encapsulated stent endograft in the canine aorta. **Ann. Vasc. Surg.**, v.11, p.354-358, 1997.

WISSELER, R. W. The arterial medial cell, smooth muscle or multifunctional mesenchyme? **J. Atheroscler Res.**v.8: p.201-207, 1968

WOLF, Y. G.; GERTZ, D.; BANAI, S. Animal models in syndromes of accelerated arteriosclerosis. **Ann. Vasc. Surg.** v.13: p.328-338, 1999.

WRIGHT, K. C., WALLACE, S.; CHARNSANGAVE, J.C.; CARRASCI, C.H.; GIANTURCO, C. Percutaneous endovascular stents: an experimental evaluation. **Radiol.**, v.156, p.69-72, 1985.

YUAN, J.G.; OHKI, T.; MARIN, et al. The effect of nonporous PTFE-covered stents on intimal hyperplasia following ballon arterial injury in minipigs. **J.Endovasc. Surg.** 1998, 5:349-358.