

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

**ANÁLISE MORFOMÉTRICA DA PAREDE ARTERIAL
APÓS O IMPLANTE DE STENT EM AORTA
ABDOMINAL DE SUÍNOS – ESTUDO COMPARATIVO
ENTRE STENTS METÁLICOS NÃO RECOBERTOS E
RECOBERTOS COM POLITETRAFLUOROETILENO**

Marco Aurélio Grudtner

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Curso de Pós-Graduação em Medicina:
Cirurgia da Universidade Federal do Rio
Grande do Sul.
Área de Concentração – Cirurgia
Cardiovascular.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Adamastor Humberto Pereira
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Antônio de Pádua F.da Silva Filho

Porto Alegre, agosto de 2001

Aos meus pais, Ademar e Aida,
exemplos de vida.
À minha noiva, Roberta,
exemplo de amor.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

- *Ao Prof. Dr. Adamastor Humberto Pereira, orientador desta dissertação, pela formação profissional, pelo estímulo à pesquisa científica, pelas inúmeras oportunidades de crescimento profissional e pessoal;*
- *Ao Prof. Dr. Antônio de Pádua F. da Silva Filho, co-orientador desta dissertação, pela disponibilidade, pelo apoio incansável e pela importante contribuição na área da Medicina Veterinária, permitindo com sua experiência e dedicação a realização deste trabalho;*
- *Ao Prof. Dr. Luiz Francisco Costa, pela formação profissional e acadêmica, pelo espírito crítico, pela amizade e estímulo permanentes;*
- *Aos Drs. Gilberto Gonçalves de Souza e Júlio Nectoux Filho, pela orientação na Residência Médica, pelo incentivo, pelas oportunidades de crescimento profissional.*
- *À Profa. Dra. Maria Isabel Edelweiss, pelas contribuições, pela amizade, pela orientação na área da Patologia, pelo exemplo de dedicação à vida acadêmica.*

AGRADECIMENTOS

- *Aos Profs. Dr. Orlando Carlos Belmonte Wender e Dr. Jair Saadi, pela formação profissional;*
- *Ao Prof. Dr. Cleber Dario Pinto Krueel, pelo incentivo inicial na graduação e pelo apoio na Residência em Cirurgia Geral;*
- *Ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela avaliação do projeto e pelas pertinentes considerações;*
- *À Direção do Hospital de Clínicas Veterinárias e a seus funcionários que possibilitaram a realização deste trabalho;*
- *Ao médicos veterinários Drs. Jarbas Castro Júnior, Renato Silvano Pulz e Adriano Gonçalves de Melos, pela apoio, pela participação e pelas contribuições que tornaram viável a realização deste trabalho;*
- *Ao Prof. Dr. Vinícius Duval da Silva, pela colaboração na realização da análise morfométrica;*
- *À Srta. Vânia Naomi Hirakata, pela assessoria na análise estatística;*
- *Ao Eng. Sr. Luciano da Silva Duarte, pela colaboração na confecção dos stents;*
- *Ao Eng. Sr. Paulo Sanches, pela disponibilidade e pelo apoio técnico;*
- *Ao Enf. Elpídio Borba e a Enf. Miriam Maciel pela contribuição com o material utilizado neste trabalho;*

- *Aos colegas e amigos Dr. Luiz Guilherme N. Torres Júnior, Dr. Márcio Bastiani Pasa e Dr. Marcelo Melzer Teruchkin, pela amizade, pelo apoio profissional e pelas sugestões na execução desta dissertação;*
- *Aos colegas médicos-residentes do Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo convívio diário e colaboração;*
- *Ao colega Dr. Rodrigo Argenta, pela inestimável contribuição pessoal, pela amizade, pelo auxílio na coleta de dados e nos procedimentos experimentais;*
- *Ao colega Dr. Marcelo Rodrigues de Abreu, pela amizade e contribuição na formatação das imagens;*
- *À colega Dra. Liliane Borges, pela colaboração na preparação das peças histológicas;*
- *À Profa. Neusa da Silva Costa, pela revisão ortográfica desta dissertação;*
- *Aos meus irmãos, Dr. Mauro César Grudtner, Dra. Lisiane Grudtner e Letícia Grudtner, pelo carinho e apoio constantes;*
- *E a todos que de alguma forma colaboraram na realização deste trabalho.*

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	7
2.1. A RESPOSTA VASCULAR À LESÃO	7
2.2. A REESTENOSE	9
2.3. TERAPÊUTICA ENDOVASCULAR.....	12
2.3.1. Angioplastia Transluminal Percutânea	12
2.3.2. Stents Vasculares	18
2.3.2.1. Stents Expansíveis Por Balão.....	20
2.3.2.2. Stents Auto-Expansíveis	20
2.3.2.3. Stents Com Memória Térmica	21
2.4. CARACTERÍSTICAS FUNCIONAIS DOS STENTS.....	22
3. OBJETIVO	28
4. MATERIAL E MÉTODOS	29
4.1. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	31
4.2. DESENVOLVIMENTO DO MODELO EXPERIMENTAL.....	31
4.3. MÉTODOS	33
4.3.1. Grupos Experimentais.....	33
4.3.2. Procedimento Anestésico	34
4.3.3. Procedimento Cirúrgico	35
4.3.4. Preparo do Tecido para a Análise Histológica	38
4.3.5. Avaliação laboratorial.....	44
4.3.6. Avaliação Morfométrica.....	44
4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	46
5. RESULTADOS.....	47
5.1. ANTICOAGULAÇÃO.....	50
5.2. LEUCOGRAMA	51

5.3. ANÁLISE MORFOMÉTRICA DA PAREDE ARTERIAL.....	52
6. DISCUSSÃO	54
7. CONCLUSÃO	69
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70

LISTA DE ABREVIATURAS

µm	micrômetros
cm	centímetros
et	e
et al.	e outros
f	fêmea
F	French
g	gramas
h	hora
HDL	lipoproteína de alta densidade
kg	quilogramas
LDL	lipoproteína de baixa densidade
m	macho
mg	miligramas
ml	mililitros
mm	milímetros
mm ²	milímetros quadrados
n	número
p.	página
PTFE	politetrafluoroetileno
s	segundo
suppl.	suplemento
u.i.	unidades internacionais
v.	volume
V.S.G.	velocidade de sedimentação globular

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1: Stent metálico não recoberto e recoberto com PTFE.
- Figura 2: Exposição da aorta abdominal distal e trifurcação.
- Figura 3: Aortotomia distal transversa.
- Figura 4: Bainha introdutora em posição.
- Figura 5: Espécime cirúrgico – Segmento aorto-ilíaco.
- Figura 6: Aorta distal seccionada longitudinalmente demonstrando stent metálico não recoberto em seu interior.
- Figura 7: Stent não recoberto com nítida incorporação das extremidades a parede arterial.
- Figura 8: Stent recoberto com PTFE incorporado à parede arterial.
- Figura 9: Microfotografia da região distal da aorta nativa submetida a manipulação prévia com bainha introdutora. Coloração: Hematoxilina e eosina. Magnificação original 50x. Observa-se delgada camada íntima delimitada pela lâmina elástica interna.
- Figura 10: Microfotografia da região proximal da aorta nativa, submetida ao implante de stent recoberto. Coloração: Hematoxilina e eosina. Magnificação original 50x. Observa-se importante espessamento intimal.
- Figura 11: Microfotografia da região proximal da aorta nativa submetida ao implante de stent recoberto. Coloração: Verhoeff. Magnificação original 50x. Observa-se delgada camada íntima delimitada pela lâmina elástica interna.

Figura 12: Microfotografia da região distal da aorta nativa submetida ao implante de stent não recoberto. Coloração: Hematoxilina e eosina. Magnificação original 50x. Nítido espessamento intimal.

Figura 13: Microfotografia da região distal da aorta nativa submetida a manipulação prévia com bainha introdutora. Coloração: Verhoeff. Magnificação original 50x. Nítido espessamento intimal.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Distribuição da alocação dos suínos quanto ao grupo, ao sexo e ao peso nas duas fases do experimento.

TABELA 2: Análise do perfil lipídico.

TABELA 3: Medidas morfométricas.

TABELA 4: Valores de p para as medidas morfométricas (Teste de Kruskal-Wallis).

RESUMO

GRUDTNER, M.A. **Análise morfológica da parede arterial após o implante de stent em aorta abdominal de suínos – estudo comparativo entre stents metálicos não recobertos e recobertos com politetrafluoroetileno.** Porto Alegre, 2001, 95 p. Dissertação (Mestrado), Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

O espessamento intimal e a reestenose que ocorrem após os procedimentos de angioplastia transluminal percutânea e/ou o implante de stents representam uma causa freqüente de falência destes procedimentos. O principal achado patológico responsável pela reestenose parece ser a hiperplasia intimal, já que o dispositivo intravascular é resistente ao remodelamento arterial geométrico. O propósito deste estudo é avaliar, através da morfometria digital, o espessamento intimal presente nas regiões da parede arterial imediatamente proximal e distal ao implante de um stent metálico em configuração em “Z “ não recoberto ou recoberto com PTFE.

Vinte e cinco suínos de raça mista, com seis a dez semanas de idade, pesando em média 20 kg foram divididos em três grupos. No grupo I, cinco animais foram submetidos à exposição cirúrgica retroperitoneal da aorta abdominal, aortotomia e manipulação com uma bainha introdutora de 12 F. O grupo II incluiu dez animais que foram submetidos ao implante de um stent metálico auto-expansível não recoberto. No grupo III, incluindo

também dez animais, foram implantados stents recobertos com PTFE. Após quatro semanas, todos os animais foram sacrificados e o segmento aorto-iliaco foi removido. Quatro animais foram excluídos do estudo por trombose da aorta (um animal do grupo II e três animais do grupo III). Para a análise morfométrica foram utilizados os testes não paramétricos de Wilcoxon e de Kruskal-Wallis, para as comparações, respectivamente, no mesmo grupo e entre os grupos. Foi adotado o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Quando os espécimes da parede arterial, imediatamente proximal e distal aos stents foram comparados, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre as áreas luminal, intimal, média ou índice intimal em cada grupo. Na comparação entre os grupos, as áreas intimal, média e o índice intimal não demonstraram variação estatisticamente significativa. Foram identificadas diferenças entre os grupos quanto às áreas luminais proximais ($p = 0,036$) e distais ($p=0,044$). Pelo teste de comparações múltiplas para Kruskal-Wallis (Teste de Dunn) identificou-se diferença significativa entre os grupos I e II. Entretanto, quando estas variáveis foram controladas pelo fator peso (relação área luminal/peso) a diferença não foi mais observada.

Concluimos que, após quatro semanas, stents recobertos com PTFE induzem um espessamento intimal justa-stent similar ao observado com stents não recobertos ou com a simples manipulação arterial com uma bainha introdutora. Neste modelo experimental suíno, de curto seguimento, o revestimento com PTFE não foi responsável por adicional espessamento intimal.

ABSTRACT

GRUDTNER, MA. **Morphometric analysis of the arterial wall after stent deployment in the pig aorta: comparative study between naked and PTFE covered stainless steel stents.** Porto Alegre, 2001, 95 p. Dissertação (Mestrado), Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Intimal thickening and restenosis occurring after angioplasty and/or stent deployment constitutes a frequent determinant of failure of these procedures. The main pathologic finding responsible for restenosis seems to be intimal hyperplasia, since the intravascular device is resistant to geometric arterial wall remodeling. The purpose of this study is to evaluate, by means of digital morphometry, the intimal thickening present in the regions of the arterial wall proximal and distal to the implant of a naked or PTFE covered stainless steel Z stent.

Twenty five crossbred pigs, 6 to 10 weeks old, weighing between 14 and 32 kg (average= 20 kg) kg were divided in three groups. Group I included five animals that were submitted to retroperitoneal exposure of the aorta, aortotomy and simple insertion of a 12 F sheath. Group II included those animals in which a naked stent was deployed. Finally, in group III included the use of a PTFE covered stent. After four weeks, all animals were submitted to euthanasia and the aorto-iliac segment was removed. Four animals were excluded from the study due to aortic

thrombosis (one from group II and three from group III). Morphometric analysis was performed using the non-parametric Wilcoxon and Kruskal-Wallis tests to compare data within the group, and across groups, respectively.

When specimens of the arterial wall immediately proximal and distal to the stents were compared, no statistically significant difference could be established regarding luminal, intimal and media areas or intimal index. It was not possible to find significant differences between the intimal and medial areas or the intimal index. According to the Kruskal-Wallis test, a significant difference between proximal ($p=0,036$) and distal ($p=0,044$) luminal areas was observed between groups. The Dunn test identified differences between groups I and II. However, when these variables were corrected regarding the weight factor (luminal area/ weight index) this difference was no longer seen.

We conclude that, after four weeks, covered PTFE stents generate an intimal thickening similar to uncovered stents or simple catheter manipulation. In this experimental model, the PTFE material was not responsible for additional intimal thickening during this limited period of time.

1. INTRODUÇÃO

Estudos experimentais têm demonstrado que a parede arterial apresenta uma resposta característica e estereotipada à lesão mecânica, denominada de hiperplasia intimal. Topograficamente, essa resposta ocorre principalmente na camada íntima, onde se identifica uma proliferação fibrocelular e um espessamento intimal que pode, eventualmente, ocasionar uma redução significativa da luz vascular (IP et al., 1990; CASSCELLS, 1992; OMBRELLARO et al., 1997b; HOFFMANN et al., 1999).

Esta resposta da parede arterial à lesão mecânica já foi observada em modelos experimentais com agressão à íntima, (BAUTERS et al., 1995), à média (WILENSKY et al., 1995) e/ou à adventícia (BOOTH et al., 1989), sendo em muitos aspectos semelhante às lesões estenóticas observadas após os procedimentos de revascularização cirúrgica (Echave et al., 1979) ou endovascular (FANELLI et ARONOFF, 1990).

Apesar dos eventos celulares envolvidos nesta resposta excessiva da parede arterial à lesão não estarem bem definidos, é reconhecido que a hiperplasia intimal é consequência da migração de células musculares lisas da camada média, com proliferação na camada íntima e síntese de abundante matriz extracelular, em vigência de lesão endotelial (SCHWARTZ et al., 1996).

A lesão endotelial promove, entre outros eventos, a ativação das células musculares lisas da camada média, que, através de um processo denominado de modulação fenotípica, alteram sua morfologia e a expressão de proteínas, modificando sua função contrátil para uma função sintético-proliferativa. Os mecanismos e os fatores que regulam a diferenciação das células musculares lisas neste processo também não são totalmente conhecidos (OWENS, 1996).

Os fatores de crescimento têm um importante papel na mediação da migração e da proliferação das células musculares lisas (NELBY et GEORGE, 1993). Uma das principais causas de ativação das células musculares lisas é a liberação de mitógenos, incluindo o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF). O PDGF é um fator de crescimento originalmente isolado de plaquetas, com função quimiotática e mitógena para as células musculares lisas "in vitro". O PDGF também é produzido pelas células endoteliais, macrófagos, células musculares lisas e fibroblastos. Alguns estudos têm demonstrado correlação entre os níveis de PDGF, cicatrização e hiperplasia intimal (KAUFMAN et al., 1992; MARGOLIN et al., 1993; HANCOCK et al., 1994; OMBRELLARO et al., 1997a; MEHTA et al., 1998). Outros mitógenos como o fator de crescimento transformante beta (TGF-beta) e o fator de crescimento fibroblástico básico (b-FGF) também apresentam expressão aumentada em locais de hiperplasia intimal (HANCOCK et al., 1994).

O papel do sistema imune no desenvolvimento da hiperplasia intimal e da aterosclerose também tem sido avaliado em modelos de lesão

vascular que demonstram a expressão aumentada de várias citocinas inflamatórias (HANCOCK et al., 1994; EGGERS, 1998; TORRES JR, 2000).

A aterosclerose é atualmente considerada uma resposta inflamatória crônica da parede arterial, secundária a alguma forma de lesão ou disfunção endotelial, sendo a proliferação de células musculares lisas na camada intimal uma condição fundamental para o desenvolvimento das placas de ateroma (ROSS, 1993).

De fato, as alterações da parede arterial após lesão vascular, as lesões estenóticas após os procedimentos de revascularização e o desenvolvimento das placas de ateroma podem ser considerados manifestações de um mesmo processo multifatorial de resposta à lesão. Neste sentido, a hiperplasia intimal também é considerada uma forma de aterosclerose recorrente (ROSS, 1993).

A responsabilidade deste fenômeno fibro-proliferativo no resultado desfavorável das intervenções vasculares está bem documentada, tendo sido descrita em derivações arteriais protéticas (ECHAVE et al., 1979) e autógenas (SOTTIURAI et al., 1983), endarterectomias (CALLOW, 1982), angioplastias transluminais percutâneas (MC BRIDE et al., 1988), aterectomias (CLAUSEL et al., 1995) e implante de stents (HOFFMANN et al., 1996).

Um dos modelos experimentais de lesão vascular mais comumente utilizados em nosso meio emprega o cateter de Fogarty (PICON, 1996; CARAMORI, 1997 a e b; TORRES JR, 2000). O objetivo é causar a

desnudação da túnica íntima, estimulando a resposta vascular à lesão. Apesar de não simular exatamente a angioplastia transluminal percutânea, o método é conveniente para se estudar os processos envolvidos na reestenose pós-angioplastia (FERNES et al., 1992).

O implante de expansores endoluminais (“stents”) freqüentemente se faz em associação com os procedimentos de angioplastia transluminal percutânea. Como os *stents* são estruturas rígidas que resistem ao remodelamento arterial durante o processo de cicatrização, sugere-se que a reestenose após o implante desses dispositivos é dependente basicamente da hiperplasia intimal (SCHWARTZ, 1998; HOFFMANN et al., 1996; POST et al., 1997; GEARY et al., 1998, PASA, 2001), que é secundária tanto à angioplastia prévia quanto à lesão vascular crônica decorrente da presença do stent (EDELMAN et ROGERS, 1996).

Vários estudos experimentais têm avaliado as alterações na parede arterial após o implante primário de stents, sugerindo uma incorporação adequada (MAASS et al., 1984; WRIGHT et al., 1985; PALMAZ et al., 1986; ROUSSEAU et al., 1987; WHITE et al., 1998; LAMBERT et al., 2000). Entretanto, em estudos clínicos, a reestenose e a oclusão após o implante de stents é uma realidade freqüente a médio e longo prazo, principalmente em vasos de menor calibre (SAPOVAL et al., 1992).

Os stents recobertos com material sintético oferecem algumas vantagens teóricas sobre as derivações com próteses convencionais da cirurgia direta, como uma cicatrização melhor, um menor grau de hiperplasia intimal, a configuração em linha do enxerto e o contato direto com uma

superfície endotelializada (OMBRELLARO et al., 1997a e b). Nos últimos anos, alguns protótipos de stents recobertos estão sendo estudados para a utilização no tratamento da doença arterial aneurismática e oclusiva (LAWRENCE et al., 1987; LABORDE et al., 1992; HENRY et al., 1995; MURPHY et al., 1996), na expectativa de que o revestimento protético possa diminuir o grau de hiperplasia intimal e, portanto, melhorar a perviedade luminal.

Marin et al. (1996) e Nevelsteen et al. (1997) relataram o sucesso de suas séries clínicas iniciais, utilizando stents recobertos com PTFE no segmento arterial aorto-ilíaco-femoral, com taxas de perviedade no primeiro ano superiores a 75%.

Todavia, Allen et al. (1998) observaram no seguimento de sete pacientes com doença oclusiva de artéria ilíaca, submetidos ao implante de stent recoberto (Hemobahn®), o desenvolvimento de hiperplasia intimal em seis pacientes na arteriografia de controle realizada seis meses após o procedimento.

Em estudos experimentais, a biocompatibilidade e a integração de stents recobertos por prótese de dacron em relação aos stents sem revestimento protético é limitada, já que parece estar associada a um aumento na trombogenicidade e na taxa de oclusão (LINK et al., 1996). A adição de heparina também não demonstrou ter influência nos índices de perviedade dos stents recobertos com dacron em artérias ilíacas de coelhos (SCHURMANN et al., 1997). Castaneda et al. (2000a) em estudo recente, implantaram stents recobertos por dacron em artérias ilíacas e aortas de

cães e demonstraram que o revestimento protético não evitou a oclusão arterial. Também não foi demonstrada uma perviedade superior à da angioplastia isolada ou à do uso de stents não recobertos em modelo suíno aterosclerótico desenvolvido pelos mesmos autores (CASTANEDA, 2000b). Em relação à utilização de stents recobertos com PTFE, também não se observou diferença na utilização de stents recobertos com PTFE ou não recobertos, quanto à hiperplasia intimal nas extremidades do stent, em suínos submetidos à lesão prévia de artérias ilíacas com cateter balão (YUAN et al., 1998).

O presente estudo foi desenhado para comparar o grau de espessamento intimal em dois grupos de suínos submetidos ao implante de stents na aorta abdominal sem revestimento e com revestimento externo de PTFE.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. A RESPOSTA VASCULAR À LESÃO

A parede arterial é uma estrutura altamente especializada composta de células endoteliais, células musculares lisas, fibroblastos e matriz extracelular envolvidos em complexas interações (GIBBONS et DZAU, 1994).

O endotélio representa a camada mais interna da parede arterial e ocupa uma posição estratégica, de um lado, em contato constante com fatores humorais e hemodinâmicos e, do outro, com as células musculares lisas da camada média (GARCIA, 1997).

No momento em que ocorrem alterações na homeostase vascular, uma série de eventos locais são desencadeados, levando à produção de mediadores que influenciam a estrutura e a função da parede arterial. O papel do endotélio e das células musculares lisas nesses processos de readaptação vascular tem sido extensamente estudado (LEVIN, 1995; OWENS et al., 1996).

Considera-se que a integridade endotelial é uma condição essencial para a manutenção da homeostase vascular, atuando como uma

barreira não trombogênica e anti-inflamatória entre as células sanguíneas, os fatores de coagulação e as proteínas circulantes. A principal função das células musculares lisas da camada média é a contração; entretanto, elas podem apresentar outras funções durante o processo de resposta à lesão vascular, no sentido de restabelecer a homeostase vascular (OWENS et al., 1996).

No processo normal de cicatrização após lesão vascular ou com a utilização de enxertos vasculares, é observada a migração e a proliferação de células musculares lisas na camada intimal com a formação de um discreto espessamento intimal. Entretanto, se a lesão vascular for extensa ou o estímulo, prolongado, haverá uma resposta cicatricial exagerada e como consequência o desenvolvimento de um importante espessamento intimal, alterando a arquitetura da parede vascular. A modificação do estado diferenciado da célula muscular lisa, responsável pela contração vascular, para um estado de proliferação e de migração para a camada intimal envolve mudanças na sua morfologia e na expressão de proteínas. Estas alterações funcionais são referidas genericamente como modulação fenotípica e contribuem para o desenvolvimento de uma variedade de doenças vasculares como a aterosclerose, a hipertensão arterial e as reestenoses arteriais (CHAMLEY-CAMPBELL et CAMPBELL, 1981).

As alterações estruturais observadas na parede arterial são denominadas coletivamente de remodelamento arterial e ocorrem em resposta a mudanças nas condições hemodinâmicas. O remodelamento

arterial ocorre por alterações na pressão arterial, no fluxo ou como resposta à lesão arterial. O espectro dessas alterações estruturais varia desde mudanças na espessura da parede até nas dimensões da luz vascular (GIBBONS et DZAU, 1994).

Todo procedimento terapêutico sobre o sistema arterial envolve um trauma vascular localizado, pois ocorre necessariamente a manipulação do vaso sanguíneo, a alteração de sua homeostase local e, portanto, a indução de uma resposta à lesão. Dependendo da intensidade desta resposta, haverá trombose precoce, a cicatrização da lesão ou o desenvolvimento de estenose e trombose tardia daquele segmento arterial (VAN BEUSEKON et al., 1998).

2.2. A REESTENOSE

A reestenose arterial é um processo complexo e dependente de dois mecanismos básicos: da hiperplasia intimal e do remodelamento arterial geométrico.

A hiperplasia intimal é caracterizada pelo acúmulo de células musculares lisas e deposição de matriz extracelular em locais de lesão arterial, já tendo sido descrita em derivações coronarianas (MOTWANI et TOPOL, 1998), derivações periféricas (ECHAVE et al., 1979), endarterectomias (CALLOW, 1982), angioplastias transluminais percutâneas (FANELLI et ARONOFF, 1990), aterectomias (CLAUSELL et al., 1995),

implante de stents (HENRY et al., 1995) e de stents recobertos (ALLEN et al., 1998), podendo comprometer o resultado clínico dessas intervenções.

A hiperplasia intimal é uma condição multifatorial na qual participam distúrbios hemodinâmicos, fatores mitogênicos de plaquetas, leucócitos, células musculares lisas e o endotélio vascular, com conseqüente acúmulo de células e matriz extracelular na camada íntima, promovendo a redução da luz semelhante à provocada por placas ateroscleróticas. A denominação de hiperplasia mio-intimal por alguns autores procura enfatizar a presença das células musculares lisas neste processo fibroproliferativo intimal (CHERVU et MOORE, 1990). Já o termo “neo-íntima” se refere à presença de uma cobertura endotelial completa observada nos enxertos venosos. A expressão “pseudo-íntima” indica o revestimento interno do material protético por fibroblastos, isento de células endoteliais, encontrado nos implantes de próteses sintéticas (SOTTIURAI et al, 1983).

Diversos estudos têm demonstrado que após o implante de uma prótese vascular sintética ocorre a endotelização de sua superfície interna apenas nas regiões peri-anastomóticas. Esta resposta é característica da espécie humana (BERGER et al., 1972), ao contrário de alguns modelos experimentais em animais que demonstram uma cobertura endotelial completa (SAUVAGE et al., 1974). A ausência da repopulação endotelial na região central do enxerto protético é considerada um dos fatores responsáveis pela falência dos enxertos protéticos.

Fatores anastomóticos locais tais como trauma, distúrbios hemodinâmicos locais e diferenças de complacência entre o enxerto e a

artéria também estão associados à gênese da hiperplasia intimal perianastomótica e à diminuição da perviedade das derivações arteriais (ABBOTT et al., 1987; OJHA et al., 1993).

Logerfo et al (1983) avaliaram derivações femoro-femorais cruzadas com dacron em cães e demonstraram que a hiperplasia intimal anastomótica ocorre em ambas as anastomoses, apesar de predileção pela distal, sugerindo a presença de fatores hemodinâmicos locais e/ou diferenças de complacência prótese-artéria na gênese deste processo.

Bassioni et al. (1992) conduziram um interessante modelo experimental para avaliar o local do desenvolvimento da hiperplasia intimal em anastomoses distais termino-laterais de derivações ilíaco-femorais com politetrafluoroetileno (PTFE) e com veia safena. A geometria da anastomose distal foi padronizada e parâmetros de fluxo foram medidos. Foi observado que o espessamento intimal ocorria em duas zonas: na linha de sutura, como resultado do processo de cicatrização e do remodelamento arterial, em resposta à lesão mecânica ou à complacência alterada, e no assoalho arterial, numa região de fluxo oscilante e de tensão relativamente baixa. Em ambas as situações, a resposta foi associada a alterações hemodinâmicas locais.

2.3. TERAPÊUTICA ENDOVASCULAR

O crescente desenvolvimento das técnicas endovasculares reflete uma tendência da Medicina atual pelo aprimoramento de métodos terapêuticos menos invasivos.

A cirurgia endovascular utiliza-se basicamente de um sistema de cateteres que são introduzidos percutaneamente ou por dissecação cirúrgica no interior dos vasos sanguíneos, com a finalidade de se obter imagens intravasculares e de se intervir terapêuticamente à distância do local de entrada. A menor necessidade de dissecação cirúrgica e de acesso direto à lesão são vantagens observadas nesta modalidade terapêutica, proporcionando uma diminuição da morbidade decorrente de um procedimento cirúrgico convencional.

A evolução observada nos sistemas de cateteres, fios-guia, cateteres balão e atualmente nos stents tem permitido o tratamento de diversas doenças que anteriormente só poderiam ser tratadas mediante procedimentos cirúrgicos.

2.3.1. Angioplastia Transluminal Percutânea

A angioplastia transluminal percutânea foi inicialmente descrita por Dotter e Judkins, em 1964, no tratamento da doença arterial oclusiva periférica. Naquela ocasião, foi idealizado um sistema de utilização de cateteres coaxiais de calibres progressivamente maiores no interior de artérias ateroscleróticas. A finalidade era dilatar o segmento arterial

estenótico ou ocluído, melhorando a perfusão tecidual. Esta técnica obteve limitado sucesso devido à incapacidade de se manter a perviedade luminal (DOTTER et JUDKINS, 1964). Em 1976, Van Andel sugeriu a introdução de um único cateter de calibre progressivamente maior, diminuindo a necessidade de múltiplas punções. Entretanto, o orifício de entrada arterial permanecia grande, assim como as complicações do procedimento como sangramento, trombose e embolia distal. O grande impulso na terapêutica endovascular é creditado a Gruntzig que no mesmo ano desenvolveu um cateter de duplo lúmen com um balão em sua extremidade distal. Este cateter de menor calibre era introduzido e avançado até o local indicado, onde o balão era insuflado (GRUNTZIG, 1976). A introdução da angioplastia com cateter balão representou um avanço significativo no campo da cirurgia endovascular, tornando-a uma importante modalidade terapêutica e uma alternativa aos procedimentos cirúrgicos.

O mecanismo da angioplastia transluminal percutânea por cateter balão inicialmente proposto era baseado na hipótese de que ocorria compressão e remodelamento da lesão aterosclerótica (DOTTER et JUDKINS, 1964). Deve-se a Castaneda-Zuniga et al. (1980) a teoria de que a ruptura da parede e da placa de ateroma ocorriam secundariamente à angioplastia. Corroborando essa impressão, Zarins et al. (1982) demonstraram experimentalmente as alterações morfológicas após a angioplastia com cateter balão em artérias de membros amputados e de cadáveres, definindo o sucesso do procedimento como dependente

invariavelmente da ruptura da camada íntima e da média, com conseqüente aumento da área luminal.

A angioplastia por cateter balão é um procedimento seguro e que apresenta bons resultados (GALLINO et al., 1984; RICHTER et al., 1992). A definição de critérios clínico-radiológicos para a sua indicação e a seleção adequada dos pacientes são alguns preditores do sucesso técnico do procedimento.

Desde a sua introdução, a angioplastia transluminal percutânea tem sido cada vez mais utilizada no tratamento da doença oclusiva arterial coronariana e periférica. Mesmo com o grande sucesso das angioplastias coronarianas, a reestenose se mantém como o principal problema, com uma incidência entre 25-35% em seis meses (HOLMES et al., 1984; ANDERSEN et al., 1996). Da mesma forma, a angioplastia periférica não tem demonstrado resultados tão duradouros quanto os da cirurgia convencional (BECKER et al., 1989), principalmente quando realizada no segmento arterial infrainguinal (GALLINO et al., 1984). Na verdade, pelo fato de causar uma lesão localizada na parede arterial, a angioplastia transluminal percutânea desencadeia uma série de respostas da parede arterial à lesão.

A angioplastia transluminal percutânea com cateter balão é atualmente aceita não só como um método terapêutico da doença aterosclerótica, mas também como um modelo de lesão vascular. O estiramento circunferencial da parede arterial provoca laceração da membrana elástica interna, estiramento das fibras de colágeno e elastina, ruptura da placa aterosclerótica, lesão da camada média e adventicial, além

de alterações hemodinâmicas, as quais desencadearão respostas celulares responsáveis pela contração arterial e pelo crescimento fibrocelular da íntima (TORRES JR, 2000).

A gênese da hiperplasia intimal pós-angioplastia deve-se a pelo menos cinco mecanismos:

- 1- o estiramento mecânico da parede arterial;
- 2- a disfunção endotelial com ou sem perda do revestimento endotelial;
- 3- a agregação plaquetária à superfície lesada com liberação de fatores de crescimento;
- 4- a formação de trombo local e a atividade mitogênica da trombina;
- 5- a reação inflamatória local.

A consequência é a ativação das células musculares lisas que adquirem um fenótipo sintético-proliferativo e migram para a íntima (IP et al., 1990), constituindo-se nas células dominantes da hiperplasia intimal (DAVIES et HAGEN, 1994). Estima-se que 50-60% do volume tecidual total do espessamento da íntima seja de matriz extracelular sintetizada pelas células musculares lisas (CARAMORI et al., 1997a e b).

O papel das plaquetas na reestenose pós-angioplastia não está completamente elucidado. A angioplastia transluminal com cateter balão,

além de interromper a continuidade endotelial e induzir uma lesão profunda na parede arterial, causa ativação, adesão, secreção e agregação plaquetárias. De fato, a indução de trombocitopenia (FRIEDMAN et al., 1977) ou a utilização de terapia anti-plaquetária (FAXON et al., 1984) experimentalmente demonstraram diminuição da hiperplasia intimal em artérias submetidas a angioplastia com cateter balão. Entretanto, estudos clínicos não demonstraram redução da hiperplasia intimal em pacientes que receberam anti-agregante plaquetário (MAK et TOPOL, 1996; LE BRETON et al., 1996).

A ação de fatores hemodinâmicos locais na patogênese da hiperplasia intimal após lesão vascular com cateter balão foi bem documentada por Bassioni et al. (1998) que demonstraram que condições de baixo fluxo estão associadas à ativação plaquetária e à liberação de fatores mitogênicos locais, provavelmente pelo aumento do tempo de exposição das plaquetas ao colágeno subendotelial. Dentre os fatores de crescimento destacam-se o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), o fator de crescimento transformante beta (TGF-beta) e o fator de crescimento fibroblástico básico (b-FGF), que são reconhecidamente estímulos para a migração e a proliferação de células musculares lisas (CASSCELLS, 1992; RUGGERI, 1994).

O conceito de remodelamento arterial tem sido normalmente utilizado para descrever as alterações adaptativas na estrutura da parede arterial em resposta a forças hemodinâmicas alteradas. O calibre luminal e a espessura da parede aumentam para manter a tensão tangencial e a tensão

da parede dentro de uma variação fisiológica. Neste sentido, o remodelamento é um processo fisiológico normal no qual as artérias mantêm uma geometria adequada, e a estenose desenvolve-se apenas quando o remodelamento falha. Um mecanismo semelhante pode ocorrer na reestenose, sendo o estreitamento luminal uma falha do remodelamento da parede em acomodar o crescimento neointimal ou de contrair a parede como num processo normal de cicatrização (GIBBONS et DZAU, 1994).

Em artérias ateroscleróticas, Glasgow et al. (1987) demonstraram um aumento do calibre arterial à medida que ocorria a formação da placa de ateroma. Este aumento compensatório seria, até certo ponto, uma resposta adaptativa visando a preservar a área luminal. Entretanto, para estenoses superiores a 40% da área da lâmina elástica interna a área luminal diminuía em relação ao grau de estenose.

O papel do remodelamento na reestenose arterial pós-angioplastia por cateter balão foi bem caracterizado por Mintz et al. (1997) através da ultrassonografia intravascular. Com o remodelamento arterial perfeito, a artéria expande-se o suficiente para acomodar a formação neointimal. Em caso de remodelamento favorável, a artéria apresenta uma expansão parcial, mantendo o lúmen parcialmente estenótico. Quando a artéria não expande e, às vezes, até mesmo retrai, o remodelamento desfavorável é responsável por severa estenose.

Mondy et al. (1997) também sugeriram que o remodelamento arterial é responsável pela reestenose pós-angioplastia. Em artérias ilíacas de macacos cynomolgos, sob dieta aterogênica, não observaram correlação

entre a área luminal e a área intimal nas artérias reestenóticas. Por outro lado, o tamanho da parede arterial, definido como a área da lâmina elástica interna, foi significativamente menor nestes vasos.

As alterações na geometria da parede arterial também foram propostas por Geary et al. (1998) como responsáveis pela reestenose arterial pós-angioplastia. Num modelo experimental com indução de aterosclerose em artérias ilíacas de macacos, a angioplastia com cateter balão causou uma lesão transmural com subsequente resposta cicatricial, envolvendo todas as camadas do vaso. Desta forma, o estreitamento luminal poderia ser o resultado do recuo passivo de uma parede complacente e do tecido perivascular, bem como do espasmo e da contração tecidual crônica.

2.3.2. Stents Vasculares

Stents ou expansores endoluminais são dispositivos artificiais feitos de material biocompatível, flexível e de fino calibre, podendo apresentar algum tipo de revestimento, externo ou interno. Os termos endoprótese, enxerto intraluminal, suporte mecânico intravascular e enxerto-prótese são sinônimos comumente utilizados (REGAN, 1988; DUARTE, 2001).

Os stents vasculares foram desenvolvidos inicialmente com o objetivo básico de dar suporte mecânico à parede arterial, mantendo a perviedade e melhorando o resultado clínico da angioplastia transluminal percutânea.

Quando na realização das primeiras angioplastias, em 1964, Dotter e Judkins já sugeriam a possibilidade de se introduzir um dispositivo no interior do vaso com a finalidade de dar sustentação à parede vascular até que a cicatrização fosse completa.

Em 1969, Dotter relatou a utilização de stents vasculares em artérias poplíteas de cães e previu que eles poderiam ser utilizados no tratamento de outras lesões arteriais, incluindo aneurismas e fístulas arterio-venosas. Dos seis stents implantados naquela ocasião, três ocluíram precocemente e três permaneceram pérvios por mais de dois anos. Quase quinze anos se passaram até que, em 1983, Dotter, Cragg e seus colaboradores relataram novamente a utilização de stents vasculares em modelos experimentais e o interesse por esta modalidade terapêutica foi renovado (DOTTER et al., 1983; CRAGG et al., 1983). Atualmente, várias são as aplicações clínicas para os stents no tratamento de doenças vasculares (PARODI, 1993; MARIN et al., 1993; MARIN et al., 1995; WHITE et al., 1997, ALLEN et al., 1998, SILVER et al., 2000).

Os stents vasculares são dispositivos implantáveis que normalmente são classificados pelo mecanismo de expansão intravascular em:

- 1- expansíveis por balão, que apresentam uma estrutura rígida para dar suporte à artéria;
- 2- auto-expansíveis, que exercem força radial e, portanto, tendem a resistir à compressão externa;

3- stents com memória térmica, que permitem a introdução através de um cateter de pequeno calibre (AHN et al., 1997).

2.3.2.1. Stents Expansíveis Por Balão

Em 1985, Palmaz relatou o desenvolvimento de um tipo de stent tubular de fios de aço inoxidável entrelaçados e expansível por balão. Estes stents são rígidos e com pouca flexibilidade longitudinal. Após montado sobre um cateter balão de angioplastia, o stent é introduzido através de uma bainha protetora até o local indicado. Quando em posição, a bainha é retirada e o stent é expandido pela insuflação do balão. Além do Palmaz stent várias configurações de stents expansíveis por balão estão atualmente sendo estudadas, por exemplo: Flexible coil stent, Gianturco-Roubin, Strecker e Wiktor.

2.3.2.2. Stents Auto-Expansíveis

Em 1984, Maass et al. relataram a utilização de stents auto-expansíveis em espirais de dupla hélice em um modelo experimental canino. Apesar de não ter ocorrido estenose, trombose ou perfuração do vaso, houve a desvantagem de se utilizar um introdutor de grande calibre.

Wright et al. (1985) descreveram a técnica de introdução e as alterações histológicas observadas na parede vascular da aorta, cava e veia

jugular em cinco cães submetidos ao implante de 30 stents de aço inoxidável em formato de zig-zag.

Em 1987, Rosseau et al. apresentaram um novo protótipo de stent auto-expansível, com flexibilidade longitudinal e adaptado aos cateteres e ao instrumental de angioplastia, não necessitando interrupção do fluxo coronariano durante a sua implantação. Desde então, vários tipos de stents auto-expansíveis têm sido desenvolvidos.

Os stents auto-expansíveis atuais, usualmente confeccionados em aço inoxidável, são comprimidos dentro de um cateter e o conjunto é introduzido até o local indicado. Quando em posição, o cateter é retirado e o stent expandido até um diâmetro predeterminado. Apesar de alta flexibilidade, que facilita a colocação, pode faltar resistência à compressão radial. Como exemplos citamos: Wallstent, Cragg stent e Gianturco “Z” Stent.

2.3.2.3. Stents Com Memória Térmica

Em 1983, Dotter et al. descreveram o protótipo dos stents com memória ou expansão térmica, confeccionados a partir de uma liga de níquel-titânio denominada nitinol. No mesmo ano, Cragg et al. também descreveram a utilização de stents de nitinol em aorta de cães que permaneceram pérvios por quatro semanas.

O stent de nitinol é confeccionado em elevadas temperaturas no formato desejado. Na temperatura ambiente, o stent é modificado para permitir a sua introdução através de cateteres de pequeno calibre. Quando

exposto à temperatura corporal, o stent de nitinol retoma o seu formato inicial.

2.4. CARACTERÍSTICAS FUNCIONAIS DOS STENTS

Certas características, tais como resistência à força radial, perfil de expansão e trombogenicidade são diferentes entre os stents. Independente do tipo de stent utilizado, é desejável que os stents apresentem resistência significativa às forças externas, facilidade de introdução, taxa de expansão elevada, flexibilidade e durabilidade (KATZEN et BERGER, 1992).

Vários tipos de stents têm sido estudados clinicamente, o que nos tem permitido conhecer a biocompatibilidade básica de certas ligas e metais. Os stents de aço inoxidável da série 300 são os mais utilizados, principalmente 304 e 316 L que correspondem, respectivamente, a ligas de oito e nove elementos. Além do ferro, o cromo representa uma proporção significativa de sua composição. Na série 316 L, a adição de molibdênio, mesmo em pequena percentagem, ajuda a estabilizar a estrutura cristalográfica e determina as suas características físicas. A tolerância biológica aos stents depende dos fenômenos que ocorrem na interface entre os tecidos do hospedeiro e o material implantado; entretanto, é a composição e as características de superfície do biomaterial que determinam a natureza das respostas locais a curto e a longo prazo (PALMAZ, 1993).

Assim como as angioplastias transluminais, os stents também apresentam resultados limitados a médio e longo prazo em decorrência da reestenose. Após o implante de um stent, uma série de eventos intravasculares ocorrem e posteriormente conduzem ao estreitamento luminal recorrente: trombose, hiperplasia intimal e remodelamento arterial. Como demonstrado em estudos experimentais (SCHWARTZ, 1998, EDELMAN et ROGERS, 1996), logo após o implante de um stent ocorre a formação de um trombo local. A seguir, células inflamatórias (macrófagos e linfócitos) são atraídas para a área lesada. Com o processo de cicatrização, células musculares lisas revestem a superfície desta área, proliferam e sintetizam matriz extracelular. Somando-se a isto o remodelamento arterial, haverá no final um aumento ou uma diminuição no diâmetro do vaso. Em consequência do fato de que os stents constituem-se numa estrutura intravascular rígida, vários estudos têm sugerido que a reestenose após o implante desses dispositivos é decorrente quase totalmente da hiperplasia intimal (SCHWARTZ, 1998; HOFFMANN et al, 1996; POST et al, 1997; GEARY et al., 1998; PASA, 2001).

Assim como as angioplastias transluminais, os stents também causam uma lesão localizada na parede arterial. Cwikiel et al. (1997) compararam a resposta proliferativa das células musculares lisas em 24 horas após a angioplastia ou implante de stent em artérias ilíacas normais de suínos e observaram uma reação proliferativa reduzida após o implante do stent, sugerindo menor lesão endotelial e, portanto, menor indução

posterior de hiperplasia intimal. Entretanto, a longo prazo infere-se que pelo menos quatro mecanismos conduzem à hiperplasia intimal:

- 1- a lesão vascular durante a sua implantação;
- 2- a presença contínua de um corpo estranho;
- 3- a tensão crônica na parede vascular;
- 4- a reendotelização retardada (Edelman et Rogers, 1996).

Modelos experimentais e estudos clínicos têm sido desenvolvidos com o objetivo de se identificar os fatores associados ao desenvolvimento de hiperplasia intimal após o implante de stents. Schwartz et al. (1992) desenvolveram um escore histológico de lesão baseado no grau de penetração das hastes do stent na parede arterial, observando correlação positiva entre o grau de lesão observado e a hiperplasia intimal. Corroborando os achados de Schwartz et al., Karas et al. (1992) também encontraram associação entre o grau de lesão arterial causada pelas hastes de stents de tântalo e a hiperplasia intimal em artérias coronárias de suínos.

Por outro lado, Hofma et al. (1998), utilizando o mesmo escore de lesão, não encontraram correlação entre o grau de lesão, a resposta inflamatória e a formação neointimal em dois tipos diferentes de configuração de stents (Palmaz-Schatz e Wiktor) e o grupo controle de artérias coronárias de suínos submetido à angioplastia com cateter balão.

Kornowski et al. (1997) avaliaram a contribuição da resposta inflamatória e da lesão arterial em artérias coronárias de suínos após o

implante de stents metálicos (Palmaz-Schatz) para a formação neointimal. Neste estudo, tanto as alterações inflamatórias quanto a lesão arterial causaram independentemente a hiperplasia intimal.

Hoffmann et al. (1999) demonstraram em um estudo com ultrasonografia seriada de pacientes submetidos ao implante de stents (Palmaz-Schatz) em estenoses coronarianas não ostiais que a proliferação tecidual peri-stent e a hiperplasia in-stent está associada à agressividade da técnica de implantação.

Smet et al. (1997) sugerem que o ganho luminal precoce possa ser um indicador mais confiável do grau de lesão arterial, bem como a quantidade de placa preexistente. A observação de uma correlação significativa entre a quantidade de placa de ateroma preexistente em artérias ilíacas de suínos e o grau de hiperplasia intimal após o implante do stent, sugere que a redução da placa através de aterectomia prévia poderia reduzir a formação neointimal.

O papel da biocompatibilidade e a influência do material utilizado na confecção do stent sobre o grau de hiperplasia intimal também têm motivado a realização de vários estudos.

Link et al. (1996) desenvolveram cirurgicamente aneurismas em artérias carótidas comuns de suínos e posteriormente implantaram stents de nitinol recobertos com dacron. A avaliação em duas semanas demonstrou elevadas taxas de trombose dos stents e grande reação inflamatória aguda junto ao dacron, sugerindo uma baixa biocompatibilidade do revestimento.

Schurmann et al. (1997) compararam a perviedade, o espessamento neointimal e a reação inflamatória local em três grupos de stents implantados em artérias ilíacas de ovinos:

1- stents de nitinol;

2- stents de nitinol recobertos com dacron e revestidos com heparina;

3- stents de nitinol recobertos com dacron e sem revestimento de heparina.

A avaliação final não demonstrou redução da hiperplasia intimal e da reestenose nos stents recobertos com dacron. Além disso, o revestimento com heparina resultou em uma reação inflamatória severa e em maior taxa de reestenose.

Byer et al. (1998) observaram elevadas taxas de trombose de stents metálicos revestidos por veia autógena e implantados em artérias carótidas e ilíacas de suínos, justificando seus achados pela falta de resistência dos stents ao remodelamento arterial.

Carter et al. (1998) em um modelo experimental de artérias coronárias de suínos encontraram menor hiperplasia intimal em stents de nitinol do que em stents metálicos expansíveis por balão, sugerindo que a expansão progressiva do stent de nitinol exerceria um efeito mais favorável sobre o remodelamento arterial.

Verheye et al. (1999) demonstraram a biocompatibilidade de stents de nitinol em artérias carótidas de suínos, com mínima reação de corpo estranho, formação neointimal e neovascularização em até seis meses.

Lee et al. (1999) relataram a biocompatibilidade de stents de nitinol em artérias ilíacas e aorta de cães, nos quais observaram elevada taxa de perviedade e um grau limitado de proliferação neointimal em seis meses.

Goodwin et al. (2000) testaram stents de Palmaz revestidos com veia e impregnados com heparina em artérias ilíacas de suínos, sob dieta aterogênica e submetidas à angioplastia prévia com cateter balão. Apesar de não observarem diminuição nos índices de reestenose, sugeriram que a modificação nas técnicas de processamento do stent possa melhorar a perviedade através da melhor biocompatibilidade do material biológico.

3. OBJETIVO

Foi elaborada a hipótese de que stents metálicos recobertos com PTFE induzem uma reação na parede arterial adjacente ao stent caracterizada por espessamento intimal superior a observada com stents metálicos não recobertos, quando implantados na aorta abdominal normal de suínos jovens.

O objetivo deste trabalho foi avaliar, através da morfometria digital, o espessamento intimal presente nas regiões justa-stent da parede arterial proximal e distal, em dois grupos de suínos submetidos ao implante de um stent metálico isolado ou recoberto com PTFE e de um terceiro grupo controle submetido à manipulação da aorta.

4. MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi realizado no Hospital de Clínicas Veterinárias e no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, vinculados à Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Os animais utilizados foram suínos de raça mista (Landrace X Large White), originados de várias matrizes, com idade inicial entre seis e dez semanas e peso médio de 20 kg, fornecidos pelo mesmo produtor. A amostra utilizada neste estudo constituiu-se de 25 animais. Um grupo constituído de dez animais foi previamente utilizado no estudo piloto.

Neste experimento foram utilizados stents metálicos de aço da série 316L em configuração em “Z”, do tipo auto-expansíveis, com 30mm de comprimento e diâmetro final de 8 mm, isolados ou associados a revestimento externo de politetrafluoroetileno (PTFE). Os stents foram confeccionados 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 (Fig. 1).

A expansão adequada do stent e a avaliação da perviedade da aorta abdominal, bem como a ausência de estenoses no sítio da arteriotomia e nos locais de laçada dupla com SILASTIC foram confirmados através de aortografias realizadas logo após a liberação do stent e o fechamento da aortotomia. As aortografias foram obtidas com a injeção direta de 1 ml/kg de

lothalamato Meglumina (CONRAY[®]), utilizando-se um aparelho de Rx portátil (SNX[®]) e reveladas em filme radiológico (KODAK[®], OXFORD, UK).

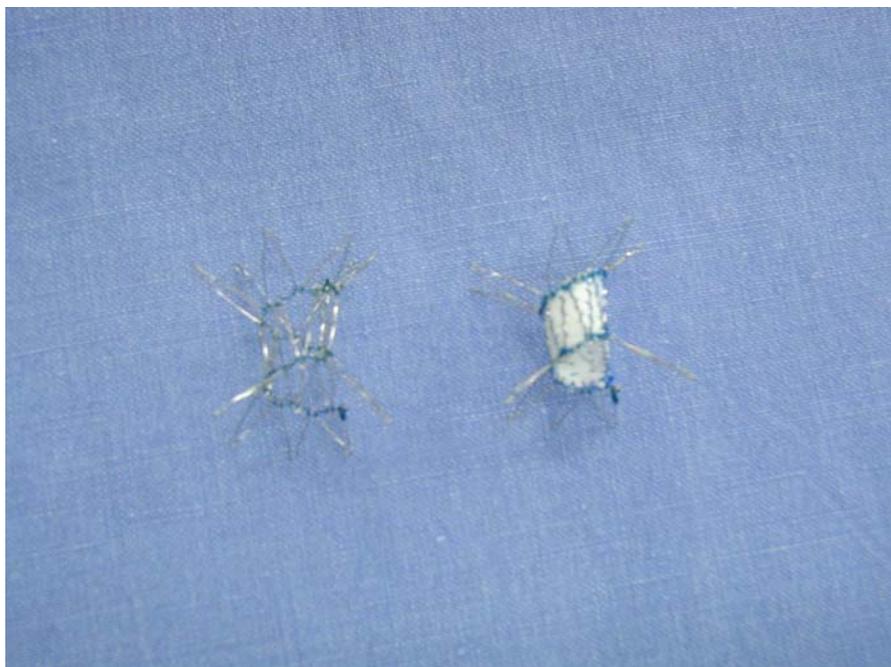


Figura 1 – Stent metálico não recoberto e recoberto com PTFE.

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

O projeto de pesquisa foi submetido à direção do Hospital de Clínicas Veterinárias e ao Grupo de Pós-Graduação e Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (GPPG) para a apreciação dos aspectos éticos envolvidos neste estudo.

4.1. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão estabelecidos previamente à execução do experimento consistiram em:

- a) trombose do stent implantado ou do segmento aórtico manipulado no grupo controle, evidenciado pela aortografia, avaliação trans-operatória, isquemia de membro(s) posterior(es) ou na análise macroscópica após a retirada das peças;
- b) reintervenção devido a sangramento;
- c) óbito do animal antes do prazo estabelecido para a colheita do tecido;
- d) falhas técnicas no preparo ou no processamento dos tecidos.

4.2. DESENVOLVIMENTO DO MODELO EXPERIMENTAL

No estudo piloto observou-se adequação do diâmetro do stent escolhido em relação ao diâmetro da aorta abdominal dos suínos, que varia entre 6-7 mm para um peso médio de 20 kg. O primeiro animal apresentou trombose imediata da aorta decorrente de falha técnica do procedimento pelo calibre inadequado da bainha introdutora disponível, sendo sacrificado. O segundo animal apresentou expansão adequada do stent e nenhuma

intercorrência no trans-operatório, entretanto evoluiu com paraplegia de membros inferiores e óbito em 24 horas. O terceiro animal apresentou expansão adequada do stent, entretanto, evoluiu com importante distensão de alças intestinais no final do procedimento, evoluindo para o óbito em 24 horas. O quarto animal apresentou quadro sugestivo de hipertermia maligna e o óbito ocorreu no trans-operatório durante o fechamento da incisão cirúrgica abdominal. O quinto e o sexto animais não apresentaram nenhuma intercorrência no trans-operatório, entretanto, desenvolveram paraplegia no pós-operatório e evoluíram para óbito, em 72 horas. O sétimo animal não apresentou intercorrência no trans-operatório, porém manteve-se com parestesia do membro inferior direito após a recuperação anestésica. O oitavo animal também não apresentou intercorrência no trans-operatório, porém evoluiu com paraplegia e isquemia grave de glúteos e membros posteriores, sendo sacrificado no quarto pós-operatório, e identificada trombose do stent. O nono e o décimo animais não apresentaram qualquer intercorrência no trans-operatório. Exceto o quarto animal que faleceu no trans-operatório, os demais animais apresentaram no pós-operatório imediato paraparesia de membros inferiores. Dos 10 animais do estudo piloto, apenas três completaram o prazo estabelecido pelo projeto. Pela elevada morbimortalidade observada no procedimento, mesmo após a padronização das técnicas anestésico-cirúrgicas, decidiu-se por alteração da abordagem mediana transperitoneal para a abordagem retroperitoneal para-retal esquerda. A partir de então não houve mais nenhuma perda, sendo observada rápida recuperação anestésica e da movimentação dos membros posteriores em todos os animais.

4.3. MÉTODOS

4.3.1. Grupos Experimentais

Os animais foram aleatoriamente distribuídos em três grupos experimentais:

Grupo I: grupo controle (n=5): submetidos à manipulação da aorta abdominal com a bainha introdutora 12 F.

Grupo II: grupo STENT (n=10): submetidos ao implante de stent metálico na aorta abdominal através de aortotomia e introdução de bainha introdutora 12 F.

Grupo III: grupo STENT + PTFE (n=10): submetidos ao implante de stent metálico revestido por PTFE na aorta abdominal através de aortotomia e introdução de bainha introdutora 12 F.

O experimento foi dividido em duas fases. Após medicação pré-anestésica os animais foram pesados em ambas as fases. Marcas de identificação nas orelhas foram realizadas após a indução anestésica da primeira fase. Na segunda fase, realizada quatro semanas após a primeira, a aorta abdominal e as artérias ilíacas comuns foram retiradas em bloco e o animal sacrificado conforme rotina do Hospital de Clínicas Veterinárias.

4.3.2. Procedimento Anestésico

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

Em ambas as fases, a anestesia seguiu o protocolo de anestesia geral para suínos do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no qual a medicação pré-anestésica utilizada é o midazolam (DORMONID[®]), 0,5 mg/kg), aplicado por via intramuscular cerca de 30 minutos antes do início do procedimento cirúrgico.

A via de acesso venosa para a infusão de líquidos e de drogas foi a veia marginal da orelha, obtida através de venóclise com um cateter de teflon 20 F (INSITE[®]).

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

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

4.3.3. Procedimento Cirúrgico

A técnica empregada para a abordagem da aorta distal e trifurcação foi a incisão para-retal esquerda com dissecação extraperitoneal.

Na primeira fase realizou-se:

- a) posicionamento do animal em decúbito dorsal;
- b) lavagem abdominal com solução degermante, tricotomia, antissepsia e colocação de campos esterilizados;
- c) antibioticoprofilaxia com cefazolina 1 g intravenosa;
- d) incisão longitudinal para-retal esquerda ;
- e) dissecação em plano extraperitoneal até exposição da aorta distal e trifurcação aórtica;
- f) punção direta da veia cava inferior com colheita de 5 ml de sangue para análise hematimétrica e lipídica;
- g) anticoagulação sistêmica com heparina (LIQUEMINE[®] – ROCHE, 100 u.i./kg);
- h) interrupção do fluxo sanguíneo na aorta abdominal com laçada dupla de SILASTIC na aorta, ilíacas comuns e mesentérica caudal (Fig. 2);

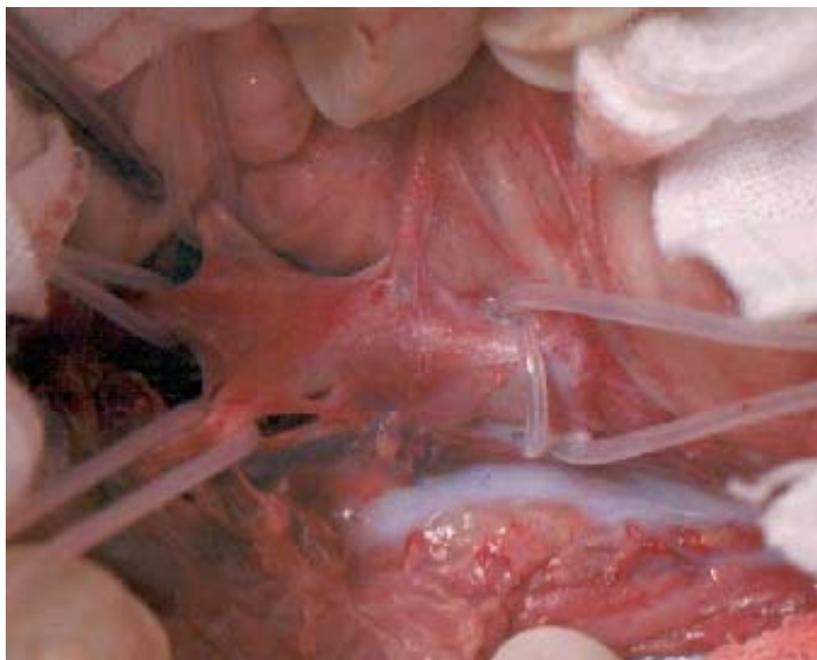


Figura 2 – Exposição da aorta abdominal distal e trifurcação.

- i) aortotomia transversa seguida de reparo dos bordos com fio polipropileno 6-0 (ETHICON®) (Fig. 3);
- j) introdução da bainha introdutora (12 F) em direção cranial e retirada da mesma (Grupo 1), liberação do stent (Grupo 2), ou liberação do stent + PTFE (Grupo 3) cerca de 3 cm da arteriotomia (Fig. 4);
- k) retirada da bainha introdutora seguida de aortorrafia contínua com fio polipropileno 6-0 (ETHICON®);

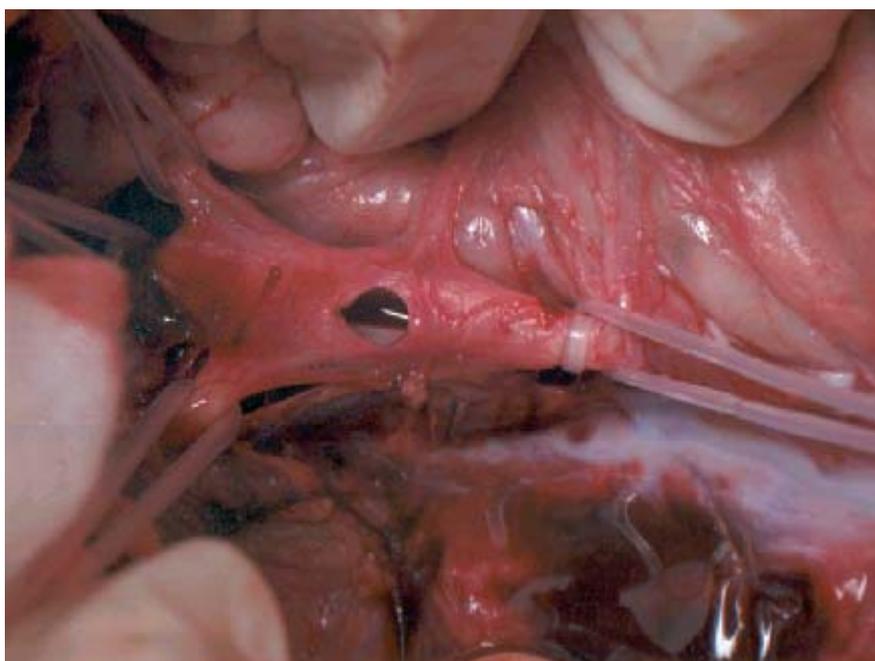


Figura 3 – Aortotomia distal transversa.

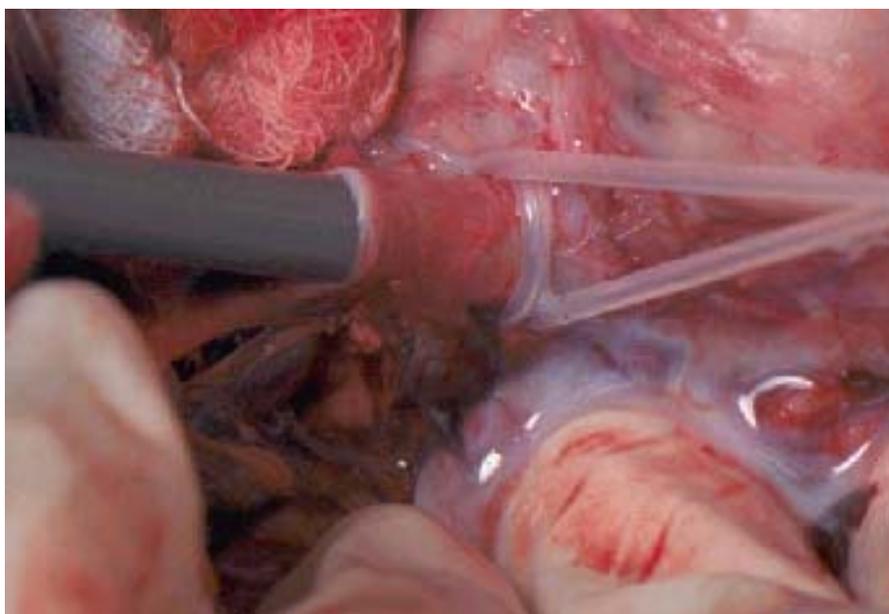


Figura 4 – Bainha introdutora em posição.

- l) aortografia de controle realizada sob punção direta da aorta a nível das artérias renais;
- m) colheita de 3 ml de sangue para avaliação da anticoagulação;
- n) aproximação dos tecidos por planos, utilizando-se fio de polipropileno 2-0 e nylon monofilamentar 4-0 (ETHICON®).

Na segunda fase do procedimento, decorridas quatro semanas, os animais foram submetidos ao mesmo procedimento anestésico-cirúrgico, com exceção da incisão cirúrgica, que nesta ocasião foi mediana xifo-púbica. Após pinçamento da aorta abdominal supra-renal, das artérias ilíacas e da artéria mesentérica caudal os animais recebiam uma dose letal de halothano e a peça era retirada em bloco. Procedia-se à rafia dos cotos e ao fechamento dos tecidos por planos com fio polipropileno 2-0 e nylon monofilamentar 4-0 (ETHICON).

4.3.4. Preparo do Tecido para a Análise Histológica

Após a retirada do segmento aorto-ilíaco, os mesmos foram irrigados com solução de cloreto de sódio a 0.9% e fixados em solução de formalina a 10% (Fig. 5, Fig.6, Fig. 7, Fig. 8).



Figura 5 – Espécime cirúrgico – Segmento aorto-íliaco.



Figura 6 – Aorta distal seccionada longitudinalmente demonstrando stent metálico não recoberto em seu interior.



Figura 7 – Stent não recoberto com nítida incorporação das extremidades à parede arterial.



Figura 8 – Stent recoberto com PTFE incorporado à parede arterial.

Após a fixação, os segmentos aorto-ilíacos foram seccionados transversalmente ao nível infra-renal e acima da trifurcação aórtica (Grupo I) e junto às extremidades proximal e distal do stent (Grupos II e III). A parede aórtica proximal e distal foi incluída em blocos de parafina que foram submetidos a cortes histológicos, medindo 4 µm de espessura. As lâminas contendo os cortes dos tecidos foram preparadas e encaminhadas para a coloração com as técnicas de Verhoeff e hematoxilina e eosina, utilizadas para a avaliação morfométrica da parede arterial (KARAS et al, 1992; EGGERS, 1998; PASA, 2001) (Fig. 9, Fig. 10, Fig. 11, Fig. 12, Fig. 13).

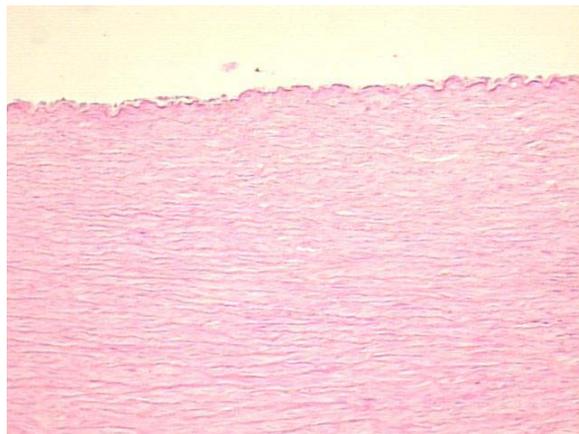


Figura 9 – Microfotografia da região distal da aorta nativa submetida a manipulação prévia com bainha introdutora. Coloração: Hematoxilina e eosina. Magnificação original 50x. Observa-se delgada camada íntima delimitada pela lâmina elástica interna.

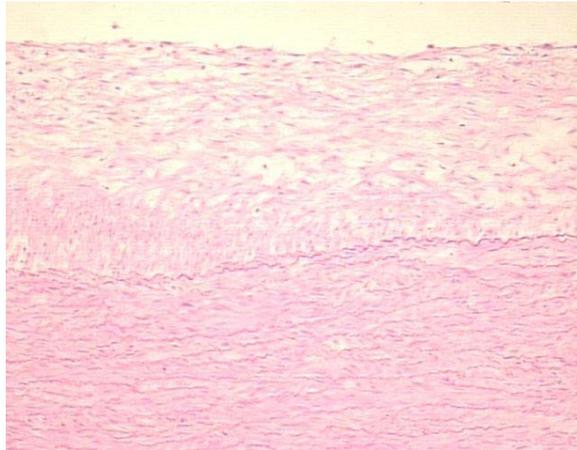


Figura 10 – Microfotografia da região proximal da aorta nativa submetida ao implante de stent recoberto. Coloração: Hematoxilina e eosina. Magnificação original 50x. Observa-se importante espessamento intimal.

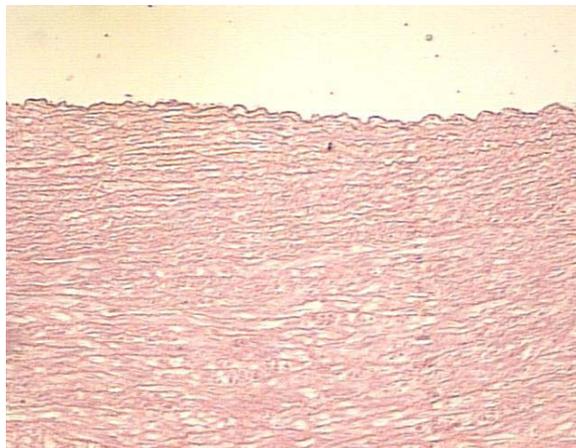


Figura 11– Microfotografia da região proximal da aorta nativa submetida ao implante de stent recoberto. Coloração: Verhoeff. Magnificação original 50x. Observa-se delgada camada íntima delimitada pela lâmina elástica interna.

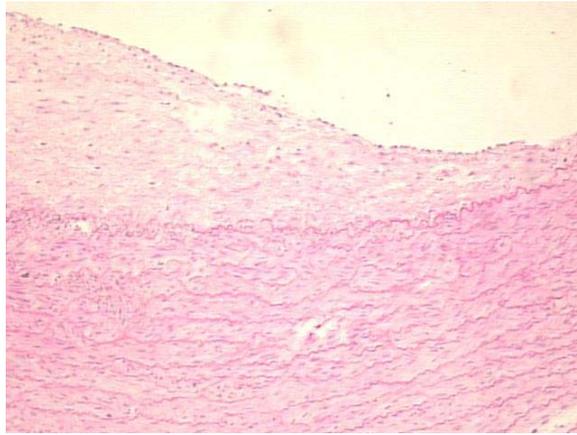


Figura 12 – Microfotografia da região distal da aorta nativa submetida ao implante de stent não recoberto. Coloração: Hematoxilina e eosina. Magnificação original 50x. Nítido espessamento intimal.

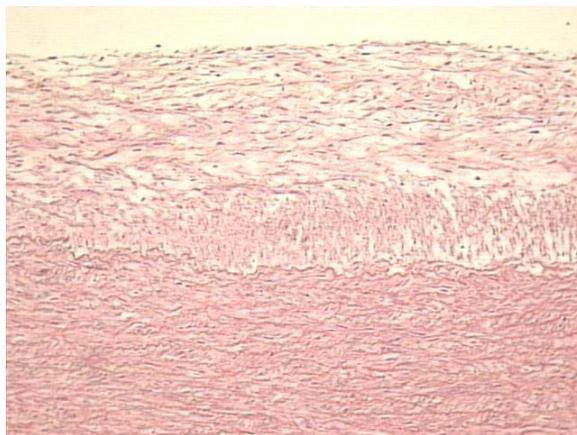


Figura 13 – Microfotografia da região distal da aorta nativa submetida a manipulação prévia com bainha introdutora. Coloração: Verhoeff. Magnificação original 50x. Nítido espessamento intimal.

4.3.5. Avaliação laboratorial

A análise do perfil lipídico dos animais foi obtida pela centrifugação das amostras sorológicas sem solução anticoagulante, e executada pela análise direta através do aparelho MEGABAYER – (Alemanha), utilizando-se para o colesterol total, triglicerídios e colesterol HDL, reagentes específicos (Kit Labtest Diagnóstica – Brasil). A dosagem do colesterol LDL foi obtida de forma indireta através da fórmula de Friedwald: $\text{Colesterol LDL} = \text{Colesterol Total} - \text{Colesterol HDL} - (\text{Triglicerídios}/5)$.

Para a análise da leucometria total e diferencial foi utilizado o equipamento de análise (PENTA 120, ABX – França). A leucometria diferencial foi conferida por observadores independentes e cegos quanto à intervenção.

Para a análise das provas de coagulação (TP, KTTP e INR) foi utilizado o equipamento (STA COMPACT – DIAGNÓSTICO STAGO-BAYER – Alemanha).

4.3.6. Avaliação Morfométrica

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

cortes histológicos foram digitalizadas a partir da microscopia óptica convencional: microscópio com lentes plano-acromáticas (ZEISS Axiostar – Alemanha) com fototubo ajustado para magnificação de 0,25, câmera de circuito fechado colorida (câmera SONY DXC 151 – Japão) e placa de conversão analógica digital (IMAGE-PRO® PLUS CAPTURE KIT – Media Cybernetics – Silver Spring, USA), gerando arquivos de imagem 640 x 480 *pixels*, 24 *bits*, em microcomputador. As imagens foram digitalizadas com aumento microscópico de 200 vezes e resolução final de um micrômetro por pixel, sendo a etapa de segmentação realizada em 200 aumentos. A planimetria das áreas do lúmen vascular, da camada íntima e da camada média foi realizada automatizadamente, sem a interferência do observador, mantido “cego” na mensuração.

A área luminal foi obtida por medida direta da área delimitada pelo endotélio; a da íntima, subtraindo-se a área luminal da delimitada pela lâmina elástica interna; a da camada média, subtraindo-se a área luminal e da íntima da delimitada pela lâmina elástica externa (ANDERSEN et al., 1996; EGGERS, 1998; PASA, 2001).

Os resultados das medidas morfométricas das áreas da íntima e da média foram apresentados em números absolutos (milímetros quadrados), utilizando-se a média de oito medidas circunferenciais. O índice intimal (relação área intimal/área da camada média $\times 10^2$) foi expresso em números relativos (ANDERSEN et al, 1996; PASA, 2001).

4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise dos dados foi realizada pelo programa estatístico *SPSS for Windows* (MICROSOFT – USA) através da estatística descritiva, utilizando-se a média e o desvio padrão para as variáveis paramétricas e a mediana e os intervalos entre quartis (percentis 25-75) para as variáveis não paramétricas.

As variáveis foram inicialmente distribuídas em tabelas e avaliadas conforme a sua distribuição pelos testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk (testes de normalidade) para a escolha do teste estatístico mais adequado.

Para a análise morfométrica foi utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon para as comparações intra-grupo e o teste de Kruskal – Wallis para as comparações entre os três grupos.

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

5. RESULTADOS

Após o implante do stent todos os animais permaneceram assintomáticos durante o período de quatro semanas. A angiografia foi realizada na primeira fase do experimento, imediatamente após a liberação do stent e a arteriorrafia aórtica, de modo a verificar se havia perviedade dos vasos e ausência de estenose focal. Na segunda fase do experimento a avaliação da perviedade da aorta foi realizada no trans-operatório pela presença de pulso distal e confirmada após a retirada do espécime arterial para preparo histológico.

Quatro animais da amostra foram excluídos da análise morfométrica por trombose completa do stent. A trombose foi identificada somente na segunda fase do experimento, no momento de retirada dos espécimes arteriais para a preparação histológica. Um caso de trombose ocorreu no grupo II e três casos no grupo III. Nenhum destes animais apresentou evolução clínica que sugerisse trombose do stent no período de observação de 30 dias.

A análise das variáveis peso e sexo, obtidas na primeira fase do experimento, não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os três grupos. Na primeira fase, a média de peso dos grupos I, II e III e o desvio padrão foi, respectivamente, 18,40 +/- 2,19 DP, 22,10 +/- 5,40 DP e 18,90 +/- 2,28 DP. Na segunda fase a média de peso dos grupos I, II e III e o desvio padrão foi, respectivamente, de 31,80 +/- 3,27 DP, 38,90 +/- 6,77

DP e 32,70+/-4,00 DP, sendo o aumento ponderal médio em cada grupo estatisticamente significativo ($p=0,0001$). A análise da variável peso na segunda fase do experimento demonstrou diferença entre os grupos ($p=0,020$). Pelo teste de comparações múltiplas entre médias (teste de Tukey) a diferença de peso observada foi estatisticamente significativa entre os grupos II e III ($p < 0,05$).

A tabela 1 apresenta os animais com suas devidas numerações e distribuição quanto ao grupo, bem como sexo e os valores dos pesos de cada animal nas duas fases do experimento.

A análise do perfil lipídico dos animais, obtido através da coleta de amostra sanguínea nas duas fases do procedimento, não demonstrou variação estatisticamente significativa em cada grupo nas duas fases do experimento. As variáveis colesterol total, LDL e HDL foram avaliadas pelo teste T de amostras pareadas, enquanto que a variável triglicerídios foi avaliada pelo teste T de Wilcoxon.

A tabela 2 apresenta a análise dos valores do perfil lipídico dos animais.

TABELA 1: Distribuição da alocação dos suínos quanto ao grupo, ao sexo e ao peso nas duas fases do experimento.

ANIMAL N°	GRUPO	SEXO	PESO (kg) FASE 1	PESO (kg) FASE 2
01	I	m	17	31
02	I	m	17	28
03	I	f	17	31
04	I	f	22	37
05	I	f	19	32
06	II	f	32	57
07	II	f	24	37
08	II	m	25	36
09	II	f	25	37
10	II	f	20	37
11	II	f	20	39
12	II	f	23	39
13	II	m	24	39
14	II	m	14	31
15	II	m	14	37
16	III	m	18	30
17	III	f	20	37
18	III	f	18	29
19	III	m	20	35
20	III	f	16	29
21	III	f	19	29
22	III	m	17	32
23	III	m	17	30
24	III	f	24	40
25	III	m	20	36

TABELA 2: Análise do perfil lipídico.

VARIÁVEL (mg%)	FASE	Média* Mediana**	DP* Intervalos entre quartis**	p
GRUPO I				
Colesterol	I	92,00*	24,23*	0,225 ¹
	II	79,20*	9,07*	
LDL	I	44,20*	15,35*	0,434 ¹
	II	39,60*	6,35*	
HDL	I	39,40*	9,02*	0,168 ¹
	II	33,00*	4,24*	
Triglicerídios	I	44,00**	29,50-54,25**	0,225 ²
	II	37,00**	29,75-38,25**	
GRUPO II				
Colesterol	I	85,50*	17,72*	0,306 ¹
	II	93,10*	13,04*	
LDL	I	46,40*	10,99*	0,771 ¹
	II	47,70*	11,97*	
HDL	I	32,00*	12,31*	0,743 ¹
	II	33,80*	5,51*	
Triglicerídios	I	48,00**	32,00-52,00**	0,878 ²
	II	45,00**	36,00-66,00**	
GRUPO III				
Colesterol	I	94,90*	20,93*	0,624 ¹
	II	99,30*	21,44*	
LDL	I	50,10*	17,87*	0,303 ¹
	II	56,70*	19,81*	
HDL	I	36,00*	7,48*	0,734 ¹
	II	34,60*	7,43*	
Triglicerídios	I	39,00**	33,00-56,00**	0,878 ²
	II	36,50**	26,00-54,00**	

¹ Teste T de amostras pareadas ; ² Teste T de Wilcoxon

5.1. ANTICOAGULAÇÃO

A heparina intravenosa na dose de 100 u.i./kg de peso foi administrada antes do implante do stent ou da manipulação aórtica no grupo controle. Nenhuma anticoagulação sistêmica adicional foi realizada no trans

e no pós-operatório. Para se avaliar a eficácia da anticoagulação durante a intervenção foi coletada uma amostra de sangue antes da administração do medicamento e uma amostra após o término do procedimento, sendo comparados os seguintes parâmetros de coagulação: KTTP, TP e INR. A análise destes parâmetros demonstrou efetiva anticoagulação durante o procedimento. No grupo I as medianas do KTTP, TP e INR foram respectivamente na primeira e segunda amostra: 28 s, 100%, 1,00 e 46,5 s, 92,5% e 1,46. No grupo II as medianas do KTTP, TP e INR foram 41,5 s, 95% e 1,04 na primeira amostra e 145 s, 90% e 1,08 na segunda amostra. No grupo III as medianas do KTTP, TP e INR foram respectivamente na primeira e segunda amostra: 37 s, 100%, 1,00 e 128 s, 56 %, 2,36.

5.2. LEUCOGRAMA

O leucograma total, diferencial e o VSG foram avaliados nas duas fases do experimento e não demonstraram uma reação inflamatória sistêmica a qualquer stent. O leucograma apresentou um aumento não significativo dos leucócitos totais, respectivamente, de $22,58 \times 10^3 \pm 4,54$ para $22,60 \times 10^3 \pm 3,99$ no grupo I ($p= 0,995$) e de $19,14 \times 10^3 \pm 5,01$ para $21,77 \times 10^3 \pm 4,53$ no grupo III ($p= 0,319$). No grupo II observou-se uma diminuição não significativa dos leucócitos totais de $19,25 \times 10^3 \pm 3,97$ para $17,63 \times 10^3 \pm 3,73$ ($p= 0,246$). A análise do leucograma diferencial e do VSG também não demonstrou variação estatisticamente significativa entre as duas fases do experimento.

5.3. ANÁLISE MORFOMÉTRICA DA PAREDE ARTERIAL

A análise morfométrica da parede arterial foi realizada com comparações entre os grupos I, II e III, e dentro de cada grupo, entre as regiões proximal e distal ao stent.

A tabela 3 apresenta os resultados da análise das medidas morfométricas de secções transversais da parede aórtica proximal e distal de cada grupo.

TABELA 3: Medidas morfométricas.

MEDIDA	GRUPOS		
	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
PROXIMAL			
ÁREA (mm ²)			
Luminal	5,03 (3,67-8,05)	9,06 (8,04-14,34)	8,75 (7,50-10,93)
Intimal	0,05 (0,03-0,09)	0,06 (0,02-0,13)	0,04 (0,03-0,19)
Média	4,90 (4,64-5,12)	4,88 (4,27-5,57)	4,02 (3,77-4,86)
ÍNDICE INTIMAL	0,1089 (0,00726-0,01755)	0,00982 (0,00486-0,02647)	0,01073 (0,00744-0,03876)
DISTAL			
ÁREA (mm ²)			
Luminal	8,71 (7,99-8,98)	12,38 (10,43-17,90)	9,98 (9,38-11,41)
Intimal	0,01 (0,001-0,11)	0,10 (0,04-0,14)	0,09 (0,02-0,11)
Média	4,78 (4,34-4,86)	5,35 (5,00-5,80)	5,64 (4,46-6,63)
ÍNDICE INTIMAL	0,00180 (0,00084-0,02302)	0,01502 (0,00873-0,02712)	0,01763 (0,00404-0,02207)

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

Quando os espécimes da parede arterial, imediatamente proximal e distal aos stents foram comparados, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre as áreas luminal, intimal e média ou índice intimal em cada grupo. Na comparação entre os grupos quanto as áreas intimal, média e índice intimal também não se observou variação estatisticamente significativa. Foram identificadas diferenças entre

os grupos quanto às áreas luminais proximais ($p= 0,036$) e distais ($p= 0,044$). Pelo teste de comparações múltiplas para Kruskal-Wallis (Teste de Dunn) a diferença foi identificada entre os grupos I e II. Entretanto, quando estas variáveis foram controladas pelo fator peso (relação área luminal/peso) a diferença não foi mais observada.

A tabela 4 apresenta os valores p encontrados na comparação entre os grupos quanto às medidas morfométricas.

TABELA 4 - Valores de p para as medidas morfométricas (Teste de Kruskal-Wallis).

MEDIDA MORFOMÉTRICA	VALOR DE p
ÁREA LUMINAL PROXIMAL	0,036*
ÁREA LUMINAL DISTAL	0,044*
ÁREA INTIMAL PROXIMAL	1,000
ÁREA INTIMAL DISTAL	0,195
ÁREA DA MÉDIA PROXIMAL	0,151
ÁREA DA MÉDIA DISTAL	0,068
ÍNDICE INTIMAL PROXIMAL	0,851
ÍNDICE INTIMAL DISTAL	0,282

Notação: * significância estatística

6. DISCUSSÃO

O tratamento endovascular da doença aterosclerótica oclusiva é reconhecidamente uma alternativa terapêutica menos invasiva que a cirurgia convencional. Entretanto, o desenvolvimento de um estreitamento luminal recorrente, denominado de reestenose, nos locais submetidos à angioplastia transluminal percutânea e/ou implante de stents, tem sido o principal limitante da perviedade a médio e longo prazo desses procedimentos.

Considera-se que a reestenose observada após o implante de stents é fundamentalmente secundária à hiperplasia intimal, um processo multifatorial de resposta à lesão vascular, pois o arcabouço metálico do dispositivo intravascular provavelmente evita o remodelamento arterial geométrico (HOFFMANN et al., 1996).

A contribuição da hiperplasia intimal na gênese das reestenoses e das oclusões arteriais tem sido freqüentemente citada na literatura, sendo descrita em artérias coronárias (HOFFMANN et al., 1996), femorais, poplíteas (VAN SAMBEEK et al., 1999) e ilíacas (LONG et al., 1991) submetidas ao implante de stents.

Os modelos experimentais desenvolvidos para se avaliar a resposta vascular ao implante de stents descrevem a utilização de coelhos

(PALMAZ et al., 1986), cães (ROUSSEAU et al., 1987), roedores (DE SCHEERDER et al., 1996), ovelhas (WHITE et al., 1998) ou suínos (CSATANEDA, 2000b). Recentemente, Narayanaswamy et al. (2000) realizaram uma revisão sobre modelos animais em pesquisa vascular e concluíram que atualmente não existe um modelo animal único para se estudar aterosclerose, reestenose e doença aneurismática. Entretanto, sugerem que os modelos em que se utilizam coelhos ou suínos seriam os mais adequados para o estudo da aterosclerose e reestenose, enquanto que os modelos com cães ou ovelhas são os mais indicados para o estudo de aneurismas experimentais.

A escolha do modelo animal suíno deve-se às semelhanças anatômicas e fisiológicas observadas com o padrão humano (MULLER et al., 1992). A facilidade de obtenção dos animais, a familiaridade no manejo destes em cativeiro e a experiência prévia de outros autores em nosso meio também foram fatores considerados (EGGERS, 1998; PASA, 2001).

O projeto deste trabalho enfoca o implante de stents metálicos de aço inoxidável da série 316L na aorta abdominal de dois grupos de suínos jovens, com o objetivo de analisar, através da morfometria digital, a parede arterial adjacente a dois tipos de stents, cuja única diferença é a presença de um revestimento externo de PTFE. Pelo fato de o implante do stent ter sido realizado mediante dissecação cirúrgica e arteriotomia, e como o desenvolvimento de uma neo-íntima também tem sido observado após manipulações da adventícia (BOOTH et al., 1989; SHI et al., 1996), um

terceiro grupo de suínos foi escolhido e submetido ao mesmo procedimento de dissecação e manipulação aórtica, entretanto, sem o implante do stent.

Em estudos experimentais, as artérias normalmente submetidas ao implante de stents são as artérias coronárias, as carótidas e as ilíacas. Trabalhos que avaliem as alterações histológicas após o implante de stents na aorta são escassos (WHITE et al., 1998; LAMBERT et al., 1999).

Foram selecionados suínos jovens com peso inicial que variou de 14–32 kg, com peso médio estimado em 20 kg, semelhante aos estudos de Cwikiel et al. (1997). Mehta et al. (1998) utilizaram suínos com peso de 25-30 kg assim como Goodwin et al. (2000) que descrevem o implante em suínos de 30 kg. Link (1996), Kornowski (1998) e Byer (1998) e seus colaboradores relataram a utilização de suínos entre 40 e 50 kg. Verheye et al. (1999) e Castaneda et al. (2000) nem fazem a citação do peso dos animais utilizados. O único modelo em que se utilizou suínos adultos de grande porte foi o de Lambert et al. (1999) em que foram testados stents em posição aórtica em suínos com peso médio de 103 kg, no qual a justificativa para a utilização de suínos deste porte foi o maior diâmetro das aortas infra-renais (12-13 mm), permitindo a liberação com sucesso de endopróteses confeccionadas para seres humanos.

Vários modelos experimentais freqüentemente citam a indução de aterosclerose através de métodos mecânicos, como a desnudação da túnica íntima com cateter balão, seguidos de manipulação da dieta.

Palmaz et al. (1986) induziram lesões ateroscleróticas na aorta abdominal de coelhos através de dieta com colesterol a 2% por uma semana, seguida da desnudação intimal com cateter balão. Após oito semanas, foram implantados stents metálicos na aorta abdominal, e a dieta hipercolesterolêmica foi mantida até a avaliação posterior em uma, três, oito e 24 semanas.

Goodwin et al.(2000) implantaram stents de Palmaz revestidos por veia autógena no segmento ilíaco-femoral de suínos submetidos à prévia desnudação intimal com cateter balão e mantidos sob dieta rica em colesterol (colesterol a 2% e lipídios a 20%).

Castaneda et al. (2000a) relataram a utilização de dieta hipercolesterolêmica durante todo o período de estudo, cuja duração foi de um ano, e a realização da desnudação intimal com cateter balão após oito, 12 e 16 semanas de dieta.

Outros trabalhos experimentais procuram avaliar a resposta da parede arterial a simples lesão mecânica pelo cateter balão e/ou à presença do dispositivo intravascular (CWIKIEL et al., 1997; POST et al., 1997; PASA, 2001).

Schurmann et al (1997) e Byer et al. (1998) realizaram o implante primário de stents, respectivamente, em artérias ilíacas de ovelhas e em artérias carótidas de suínos, sem prévia lesão com cateter balão e sem referência à dieta hipercolesterolêmica.

Verheye et al. (1999) realizaram prévia desnudação com cateter balão de artérias carótidas e ilíacas de suínos, imediatamente antes do implante de stent, sem mencionar a dieta recebida pelos animais.

Neste estudo, utilizou-se dieta sem suplementação lipídica adicional, com o objetivo de se avaliar as alterações na parede arterial nativa não associadas à hipercolesterolemia. A análise do perfil lipídico realizada nas duas fases do experimento confirma a ausência de hipercolesterolemia com a dieta recebida, fato também já descrito por outros autores (STEELE et al., 1985; EGGERS, 1998; PASA, 2001).

O implante primário de stent, na ausência de lesão mecânica prévia, simulando a angioplastia, também é referido em outros modelos experimentais com o objetivo de se caracterizar a resposta histológica da parede arterial a esses dispositivos intravasculares (CARTER et al., 1998; WHITE et al., 1998; LAMBERT et al., 1999).

Os trabalhos experimentais descrevem basicamente a utilização de duas técnicas para o implante de stents. A primeira e mais freqüentemente utilizada envolve a dissecação de um vaso periférico, usualmente a artéria femoral (WRIGHT et al., 1985; PALMAZ et al., 1986; LAWRENCE et al., 1987; ROUSSEAU et al., 1987; OMBRELLARO et al., 1997; SCHURMANN et al., 1997; LAMBERT et al., 1999; LEE et al., 1999; VERHEYE et al., 1999) ou a carótida (SHI et al., 1996; DE SMET et al., 1997; POST et al., 1997; KORNOWSKI et al., 1998; CASTANEDA et al., 2000a; CASTANEDA et al., 2000b) seguida da introdução e da liberação do stent, em um sítio distante da arteriotomia, sob controle fluoroscópico.

Alternativamente, realiza-se a dissecação, arteriotomia e liberação do stent num local próximo à manipulação cirúrgica (LINK et al., 1996; BYER et al., 1998; PASA, 2001).

Neste trabalho, foi realizada a abordagem cirúrgica direta da aorta abdominal. Inicialmente, no estudo piloto, a laparotomia mediana foi adotada como a técnica cirúrgica de escolha pela necessidade de acesso direto a um vaso de calibre suficientemente adequado para a introdução de uma bainha introdutora 12 F. Além disso, a ausência de controle fluoroscópico impede a correta escolha de um sítio distante da arteriotomia para a liberação do stent. A elevada morbimortalidade do estudo piloto, provavelmente pelo pinçamento justa-renal da aorta abdominal, associado à evisceração de alças intestinais e tração do mesentério, impôs a modificação da técnica cirúrgica para a abordagem para-retal esquerda retroperitoneal da aorta e trifurcação.

A utilização de anticoagulação sistêmica com heparina endovenosa na dose de 100 u.i./kg durante o procedimento visava evitar os eventos tromboembólicos regionais decorrentes da interrupção do fluxo aórtico durante a introdução do stent. Diversos estudos prévios também descrevem a utilização de heparina endovenosa durante o procedimento em doses que variam de 100-200 u.i./kg (LAWRENCE et al., 1987; ROUSSEAU et al., 1987; LINK et al., 1996; SCHURMANN et al., 1997; CWIKIEL et al., 1997; BYER et al., 1998; HOFMA et al., 1998; WHITE et al., 1998; CARTER et al., 1998; VERHEYE et al., 1999; CASTANEDA et al., 2000a; GOODWIN et al., 2000).

O período definido para avaliação em 30 dias foi baseado em estudos prévios (KORNOWSKI et al., 1998; CARTER et al., 1998; WHITE et al., 1998; VERHEYE et al., 1999; LAMBERT et al., 1999; PASA, 2001) que já demonstravam o desenvolvimento de hiperplasia intimal e de incorporação parcial de stents vasculares neste intervalo de tempo. O acompanhamento por um período maior não é factível em nosso meio, tanto pela ausência de espaço físico adequado para a manutenção dos animais, quanto pelas dificuldades anestésicas na segunda fase do experimento, já que os animais apresentam um ganho diário de peso de cerca de 0,5–1 kg/dia. Além disso, o seguimento por um período de tempo maior acrescenta um fator de confusão na análise dos resultados, pois há o inconveniente das alterações do calibre do vaso devido ao rápido crescimento dos animais (VERHEYE et al., 1999).

A trombose relacionada ao implante de stents é uma das mais temidas complicações relacionadas ao procedimento, pois implica no insucesso do mesmo e na possibilidade de intervenção cirúrgica. Rosseau et al. (1987), citaram a ocorrência de trombozes parciais ou totais em oito animais, quando os primeiros protótipos de seus stents foram implantados. Lawrence et al. (1987) também referiram a trombose de um de seus stents implantados na aorta abdominal canina. Link et al (1996) demonstraram baixa perviedade de stents recobertos por dacron em artérias carótidas de suínos (apenas um stent pérvio em sete stents implantados), sugerindo limitada biocompatibilidade do revestimento de dacron. Byer et al (1999) relataram elevados índices de oclusão (78%) após o implante de stents

expansíveis por balão e revestidos com veia em artérias carótidas e ilíacas de suínos. Naquele estudo, os resultados foram considerados consequência da dilatação forçada e da incapacidade dos stents de resistirem ao mecanismo de retração elástica da parede arterial. Lambert et al. (1999) citaram a liberação com sucesso de stents na aorta abdominal de suínos, porém também descreveram a trombose de uma artéria ilíaca como complicação do procedimento. Goodwin et al. (2000) referiram elevados índices de trombose em stents revestidos com colágeno e impregnados com heparina, sugerindo a necessidade de modificação nas técnicas de processamento das endopróteses para melhorar a perviedade.

Neste trabalho, três stents com revestimento de PTFE e um stent sem revestimento apresentaram trombose. A trombose dos stents com revestimento de PTFE parece estar relacionada à espessura do PTFE utilizado, provavelmente causando deformação no conjunto stent-PTFE, quando inserido na bainha introdutora, diminuindo a força radial do stent e predispondo à trombose. A trombose relacionada ao stent metálico isolado também pode ter sido relacionada à inadequada força radial ou a retração posterior daquele protótipo.

A análise morfométrica de segmentos arteriais contendo stents metálicos apresenta importantes limitações técnicas decorrentes da necessidade de secção do material. Os micrótomos convencionais não têm capacidade de seccionar o material metálico que compõem o stent. Vários autores relatam a utilização de micrótomos especiais (SCHURMANN et al., 1997; TREROTOLA et al., 1994; KORNOWSKI et al., 1998) que deixam as

hastes dos stents intactas ou de técnicas alternativas (DE SMET et al., 1997; DE SCHEERDER et al., 1997; HOFMA et al., 1998; CASTANEDA et al., 2000; PASA, 2001) para a retirada dos stents com a mínima criação de artefatos e preservação da estrutura da parede arterial. A presença no grupo III de stents com revestimento externo de PTFE impede a utilização destas técnicas pois provocaria a destruição do tecido e a impossibilidade de comparações com o grupo II na região central (corpo) do stent e na interface stent-PTFE. Desta forma, optou-se por não seccionar os stents e realizar a análise morfométrica da parede arterial imediatamente nas regiões proximal e distal adjacente aos mesmos. De qualquer modo, nestas áreas específicas ocorre um maior grau de hiperplasia intimal quando comparado com as regiões centrais do stent (YUAN et al., 1998).

Palmaz (1993) observou no processo de cicatrização de stents vasculares que a camada de trombo inicial que reveste as hastes do stent é progressivamente substituída por tecido fibromuscular, ocorrendo inicialmente ao redor das extremidades dos stents e expandindo-se excentricamente.

Hoffmann et al. (1996) em um estudo clínico com ultrassonografia intravascular seriada demonstraram que, mesmo na ausência de dissecções arteriais após o procedimento, os stents se relacionam com alterações bem definidas nos segmentos vasculares adjacentes. Em artérias coronárias submetidas ao implante de stents de Palmaz-Schatz parece haver um contínuo de alterações que se iniciam na margem entre o stent e a artéria e que continuam nos segmentos arteriais

adjacentes proximal e distal por pelo menos 5-10 mm. Além disso, nas margens da parede arterial com o stent, a proliferação e o remodelamento foram similares às observadas com a articulação central no corpo do stent.

Embora a maioria das publicações sobre procedimentos endovasculares envolva estudos sobre artérias coronárias, os mecanismos de reestenose em outras artérias humanas são considerados similares (BYER et al., 1998).

Neste estudo, a análise morfométrica da parede arterial aórtica adjacente ao implante de stent não evidenciou variação estatisticamente significativa quanto à área da íntima, da média e o índice intimal nos três grupos de suínos, tanto na região proximal quanto distal ao stent. Por outro lado, se observou diferença estatisticamente significativa nas áreas lúminais proximais e distais entre o grupo I e II, que pode ser explicado pelo maior crescimento dos animais do grupo II. Quando o fator peso dos animais foi controlado, esta diferença estatística não foi mais observada. Na comparação entre as regiões proximal e distal do mesmo grupo também não se observou diferença significativa entre as áreas lúminais, da íntima, da média e do índice intimal. Num estudo recente com um modelo aterosclerótico, Castaneda et al. (2000b) também não encontraram diferença na espessura da íntima e da média quando compararam as regiões proximal e distal da aorta e ilíaca nativas.

Weatherford et al. (1997) avaliaram a reendotelização de stents revestidos por PTFE e de derivações de PTFE após lesão com cateter balão em aorta de cães. A reendotelização foi significativamente maior e houve

menor hiperplasia intimal no grupo submetido ao implante de stent recoberto por PTFE, sugerindo o benefício da configuração em linha do enxerto. Ohki et al. (1997) também demonstraram maior reendotelização em stents recobertos com PTFE do que em derivações convencionais de PTFE em posição ilíaca, entretanto, identificaram também maior hiperplasia intimal na extremidade distal dos stents.

Yuan et al. (1998) observaram maior estreitamento luminal e hiperplasia intimal após o implante de stents metálicos em artérias ilíacas de suínos do que após a angioplastia isolada. Por outro lado, o revestimento protético com PTFE não evitou o desenvolvimento de hiperplasia intimal nas extremidades proximal e distal dos stents.

White et al. (1998) demonstraram as alterações que ocorrem na parede aórtica de ovelhas após o implante de stent recoberto com polyester. Não foi identificada estenose ou oclusão no período de avaliação de 6 meses; além disso, a hiperplasia intimal observada foi discreta e limitada à região dos ganchos proximais.

Benson et al. (1999), em um modelo canino, desenvolveram aneurismas aórticos com remendos de fascia abdominal, sendo posteriormente implantados stents recobertos com PTFE. A avaliação histológica demonstrou cobertura endotelial limitada às regiões proximal e distal do enxerto sem tendência de aumento com o tempo.

A incorporação de próteses vasculares parece ser conseqüência do crescimento endotelial através das anastomoses.

Entretanto, sob certas circunstâncias, o revestimento endotelial não é necessário para que o enxerto sintético permaneça pérvio e funcional.

Neste estudo, a avaliação macroscópica dos espécimes demonstrou que os stents encontravam-se firmemente aderidos à parede aórtica. Além disso, uma fina cobertura translúcida foi observada, estendendo-se continuamente através das hastes dos stents em direção à região central e sobre o PTFE nos stents revestidos. Na região central do stent, a cobertura era aparentemente descontínua. Os stents que trombosaram apresentavam trombose completa da luz e pouca integração das hastes do stent à parede vascular.

Existem limitações evidentes na extrapolação de estudos animais para humanos que devem ser consideradas. Apesar das semelhanças anatomofisiológicas, a diferença entre as espécies é a primeira. A aorta suína pode responder de maneira diferente da aorta humana. Da mesma forma, as alterações induzidas pela presença do stent podem ser diferentes em uma aorta aterosclerótica. Infelizmente, não existem modelos experimentais adequados de aterosclerose aórtica em grandes animais. Embora não tenham ocorrido lesões reestenóticas no período de estudo, em concordância com outros trabalhos de curto seguimento, parece mais adequado o desenvolvimento de um modelo experimental com um tempo maior de acompanhamento dos animais.

Marin et al. (1995) analisaram stents recobertos de PTFE que foram implantados em humanos no segmento aorto-ilíaco-femoral. Os stents foram obtidos no momento da correção cirúrgica por falência do stent ou no

exame pós-mortem dos pacientes. Os stents examinados após seis semanas demonstraram firme fixação da parede vascular à superfície externa do PTFE, assim como o desenvolvimento de uma neoíntima na interface enxerto-artéria. Em um stent em falência, uma estenose foi demonstrada na anastomose endoluminar distal, secundária a importante espessamento intimal. Em um estudo posterior, Marin et al. (1996) avaliaram o efeito do revestimento de PTFE sobre a hiperplasia intimal em 12 stents implantados em artérias ilíacas comuns de pacientes de alto risco cirúrgico e com isquemia crítica de membro inferior. O diâmetro luminal médio no interior do segmento revestido foi significativamente maior do que na região não revestida, na avaliação arteriográfica realizada após quatro a seis meses do procedimento, sugerindo que o revestimento poderia inibir a reestenose.

Onal et al. (1998) relataram a eficácia do implante primário de stents (Palmaz-Wallstent, Strecker, Memotherm) na aorta e em ilíacas de 19 pacientes com estenoses hemodinâmicas. Em 13 pacientes, a angiografia após o primeiro ano não demonstrou reestenose superior a 20%.

McArthur et al. (2001) avaliaram a integração de 11 stents utilizados na exclusão de aneurismas aórticos em humanos e observaram a ausência de uma camada endotelial ou de uma pseudoíntima organizada na interface enxerto-artéria, sugerindo que, ao contrário de estudos em animais, parece haver mínima incorporação do enxerto na parede aórtica.

A incorporação de um enxerto nos tecidos e o estabelecimento de uma neoíntima estável com a superfície luminal do conduto protético

recoberta por um endotélio funcionante são considerados os eventos mais importantes para a completa cicatrização do enxerto e de sua função a longo prazo. O desenvolvimento de uma resposta hiperplásica intimal nas regiões perianastomóticas das derivações arteriais cirúrgicas, após as angioplastias transluminais percutâneas ou depois do implante de stents tem sido considerado o principal fator responsável pela falência a médio e longo prazo destes procedimentos (UHER et al., 1999).

Vários modelos experimentais têm sido atualmente desenvolvidos para se avaliar o grau de hiperplasia intimal após o implante de stents e normalmente realizam comparações com a angioplastia ou a cirurgia convencional (SAPOVAL et al., 1992; OHKI et al., 1997; CWIKIEL et al., 1999).

O presente estudo utilizou um modelo experimental que pode servir de base para estudos futuros que avaliem o comportamento a longo prazo destes dispositivos quanto à hiperplasia intimal e à integração à parede vascular.

Os resultados observados confirmam a impressão de que o revestimento de PTFE não se associa a um espessamento intimal considerável, podendo ser utilizado em artérias de maior calibre onde o fluxo sanguíneo é alto.

Estes achados também apresentam implicações quanto ao aprimoramento tecnológico dos stents, uma vez que o objetivo principal é a manutenção da perviedade vascular associada à melhor incorporação do

dispositivo à parede arterial com mínima reação intimal. De qualquer modo, há a necessidade de novos estudos com a utilização de stents com revestimento de menor espessura e maior resistência para que as endopróteses tenham as suas indicações ampliadas e possam fazer parte do armamentário terapêutico de forma definitiva em substituição a diversos procedimentos cirúrgicos mais invasivos.

7. CONCLUSÃO

O implante de um stent recoberto com PTFE, na aorta abdominal normal de suínos jovens, induz um espessamento intimal na parede arterial adjacente ao stent, após quatro semanas, semelhante àquele causado pelo implante de um stent metálico não recoberto ou pela simples manipulação da luz vascular com uma bainha introdutora.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBOTT, W.M.; MEGERMAN, J.; HASSON, J. L'ITALIEN, G. WARNOCK, D.F. Effect of compliance mismatch on vascular graft patency. **J. Vasc. Surg.**, 5: 376-82, 1987.
- AHN, S.S.; OBRAND, D.I.; MOORE, W.S. Transluminal balloon angioplasty, stents and atherectomy. **Semin. Vasc. Surg.**, 10(4): 286-96, 1997.
- ALLEN, B.T.; HOVSEPIAN, D.M.; REILLY, J.M.; RUBIN, B.G. MALDEN, E.; KELLER, C.A.; PICUS, D.D.; SICARD, G.A. Endovascular stent grafts for aneurysmal and occlusive vascular disease. **Am. J. Surg.**; 176: 574-80, 1998.
- ANDERSEN, H.; MAENG, M.; THORWEST, M.; FALK, E. Remodeling rather than neointimal formation explains luminal narrowing after deep vessel wall injury. **Circulation**, 93: 1716-24, 1996.
- BASSIOUNY, H.S.; WHITE, S.; GLAGOV, S.; CHOI, E.; GIDDENS, D.P.; ZARINS, C.K. Anastomotic intimal hyperplasia: mechanical injury or flow induced. **J. Vasc. Surg.**, 15: 708-17, 1992.
- BASSIOUNY, H.S.; SONG, R.H.; KOCHARRYAN, H.; KINS, E.; GLAGOV, S. Low flow enhances platelet activation after acute experimental arterial injury. **J. Vasc. Surg.**, 27: 910-18, 1998.
- BAUTERS, C.; MAROTTE, F.; HAMON, M. OLIVIÉRO, P.; FARHADIAN, F.; ROBERT, V.; SAMUEL, J.L.; RAPPAPORT, L. Accumulation of fetal fibronectin mRNAs after balloon denudation of rabbit arteries. **Circulation**, 92: 904-911, 1995.
- BECKER, G.J.; KATZEN, B.T.; DAKE, M.D.. Noncoronary angioplasty. **Radiology**, 170: 921-940, 1989.
- BENSON, A.E.; PALMAZ, J.C.; TIO, F.O.; SPRAGUE, E.A.; ENCARNACION, C.E.; JOSEPHS, S.C.. Polytetrafluoroethylene-encapsulated stent-grafts: use in experimental abdominal aortic aneurysm. **J. Vasc. Interv. Radiol.**, 10(5): 605-12, may, 1999.
- BERGER, K.; SAUVAGE, L.R.; RAO, A.M.; WOOD, S.J. Healing of arterial prostheses in man: its incompleteness. **Ann. Surg.**, 175: 118-127, 1972.

- BOOTH, R.F.G.; MARTIN, J.F.; HONEY, A.C.; HASSAL, D.G.; BEESLEY, J.E.; MONCADA, S. Rapid development of atherosclerotic lesions in the rabbit carotid artery induced by perivascular manipulation. **Atherosclerosis**, 76: 257-268, 1989.
- BYER, A.; USSIA, G.; GALLETI, G. Autologous vein lined and covered stents in swine arteries. **J. Cardiovasc. Surg.**, 39: 393-8, 1998.
- CALLOW, A.D. Recurrent stenosis after carotid endarterectomy. **Arch. Surg.**, 117: 1082-1085, 1982.
- CARAMORI, P.R.A.; YAMAMOTO, G.I.; ZAGO, A.J. Reestenose pós-angioplastia: fisiopatogenia. **Arq. Bras. Cardiol.**, 69(2): 141-50, 1997.
- CARAMORI, P.R.A.; EGGERS, E.S.; SILVA-FILHO, A.P.F.; UCHOA, D.M.; JUNG, F.; ZAGO, A.C.; CERSKI, C.T.S.; SCHWARTSMANN, G.; ZAGO, A.J. Postangioplasty restenosis: a practical model in the porcine carotid artery. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, 30: 1087-91, 1997.
- CARTER, A.J.; SCOTT, D.; LAIRD, J.R.; BAILEY, L.; KOVACH, J.Á.; HOOPEES, T.G.; PIERCE, K.; HEATH, K.; HESS, K.; FARB, A.; VIRMANI, R. Progressive vascular remodeling and reduced neointimal formation after placement of a thermoelastic self-expanding nitinol stent in an experimental model. **Cathet. Cardiovasc. Diagn.**, 44: 193-201, 1998.
- CASTANEDA-ZUNIGA, W.R.; FORMANEK, A.; TADAVARTHY, M.; VLODAVER, Z.; EDWARDS, J.E.; ZOLLIKOFER, C.; AMPLATZ, K. The mechanism of balloon angioplasty. **Radiology**, 135: 565-71, 1980.
- CASTANEDA, F.; BALL-KELL, S.M.; YOUNG, K.; LI, R. Assessment of a polyester-covered nitinol stent in the canine aorta and iliac arteries. **Cardiovasc. Intervent. Radiol.**, 23: 375-383, 2000.
- CASTANEDA, F.; BALL-KELL, S.M.; WYFFELS, P.L.; YOUNG, K.; LI, R. Assessment of a polyester-covered nitinol stent in an atherosclerotic swine model. **JVIR**, 11: 483-491, 2000.
- CASSCELLS, W. Migration of smooth muscle and endothelial cells. Critical events in restenosis. **Circulation**, 86: 723-9, 1992.
- CHAMLEY-CAMPBELL, J.H.; CAMPBELL, G.R. What controls smooth muscle phenotype? **Atherosclerosis**, 40: 347-357, 1981.
- CHERVU, A.; MOORE, W.S. An overview of intimal hyperplasia. **Surgery Gynecol. Obstet.**, 171: 433-47, 1990.
- CLAUSELL, N.; LIMA, V.C.; MOLOSSI, S.; LIU, P.; TURLEY, E.; GOTLIEB, A.I.; ADELMAN, A.G.; RABINOVITCH, M. Expression of tumor necrosis factor- α and accumulation of fibronectin in coronary artery restenotic lesions retrieved by atherectomy. **Br. Heart. J.**, 73: 534-9, 1995.

- CRAGG, A.; LUND, G.; RYASAVY, J.; CASTANEDA, F.; CASTANEDA-ZUNIGA, W.C.; AMPLATZ, K. Nonsurgical placement of arterial endoprostheses: A new technique using nitinol wire. **Radiology**, 147: 261-3, 1983.
- CWIKIEL, W.; HARNEK, J.; ZOUCAS, E.; STENRAM, U. Proliferative response in smooth muscle cells after angioplasty or insertion of self-expanding stents. An experimental study in pigs. **Acta Radiologica**, 38: 124-28, 1997.
- DAVIES, M.G.; HAGEN, P.O. Pathobiology of intimal hyperplasia. **British Journal of Surgery**, 81: 1254-69, 1994.
- DE SCHEERDER, I.; WANG, K.; WILCZEK, K.; MEULEMAN, D. VAN AMSTERDAM, R.; VOGEL, G.; PIESSENS, J.; VAN DE WERF, F. Experimental study of thrombogenicity and foreign body reaction induced by heparin-coated coronary stents. **Circulation**, 95: 1549-53, 1997.
- DE SMET, B.J.G.L.; 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**, 203: 484-488, 1997.
- DOTTER, C.T.; JUDKINS, M.P. Transluminal treatment of atherosclerotic obstruction: Description of a new technique and a preliminary report of its application. **Circulation**, 30: 654-70, 1964.
- DOTTER, C.T. Transluminally-placed coilspring endarterial tube grafts: long-term patency in canine popliteal arteries. **Investigational Radiology**, 4: 329-332, 1969.
- DOTTER, C.T.; BUSCHMANN, R.W.; MCKINNEY, M.K.; ROSCH, J. Transluminal expandable nitinol coil stent grafting: Preliminary report. **Radiology**, 147: 259-60, 1983.
- DUARTE, L.S. **Estudo para o desenvolvimento de expansores endovasculares**. Porto Alegre, 2001. Dissertação de Mestrado em Engenharia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- ECHAVE, V.; KOORNICK, A.R.; HAIMOV, M.; JACOBSON, I.I.J.H. Intimal hyperplasia as a complication of the use of the polytetrafluoroethylene graft for femoral-popliteal bypass. **Surgery**, 79: 791-96, 1979.
- EDELMAN, E.R.; ROGERS, C. Hoop dreams: stents without restenosis. **Circulation**, 94: 1199-202, 1996.
- EGGERS, E.E. **Influência da interleucina – 1B e do fator de necrose tumoral – alfa na hiperplasia intimal presente em anastomoses enxerto-arteriais com prótese de politetrafluoroetileno expandido**. São Paulo, 1998. Tese de Doutorado em Medicina-Clinica Cirúrgica, Universidade Federal de São Paulo.

- ENDO, A.; HIRAYAMA, H.; YOSHIDA, O.; ARAKAWA, T.; AKIMA, T.; YAMADA, T.; NANASATO, M. Arterial remodeling influences the development of intimal hyperplasia after stent implantation. **J. Am. Coll. Cardiol.**, 37(1): 70-5, jan, 2001.
- FANELLI, C.; ARONOFF, R. Restenosis following coronary angioplasty. **Am. Heart J.**, 357-365, 1990.
- FAXON, D.P.; SANBORN, T.A.; HAUDENSCHILD, C.C.; RYAN, T.J. Effect of antiplatelet therapy on restenosis after experimental angioplasty. **Am. J. Cardiol.**, 53: 72c-76c, 1984.
- FERNS, G.G.A.; STEWART-LEE, A.L.; ANGGARD, E.E. Arterial response to mechanical injury: balloon catheter de-endothelialization. **Atherosclerosis**, 92: 89-104, 1992.
- FRIEDMAN, R.J.; STEMERMAN, M.B.; WENZ, B.; MOORE, S.; GAULDIE, J.; GENT, M.; TIELL, M.L.; SPAET, H. The effect of thrombocytopenia on experimental arteriosclerotic lesion formation in rabbits. Smooth muscle proliferation and re-endothelialization. **J. Clin. Invest.**, 60: 1191-201, 1977.
- GALLINO, A.; MAHLER, F.; PROBST, P.; NACHBUR, B. Percutaneous transluminal angioplasty of the arteries of the lower limbs: a 5 year follow-up. **Circulation**, 70(4): 619-23, 1984.
- GARCIA, M.P. The endothelium in health and in cardiovascular disease. **P. R. Health Sci.**, 16(2): 136-41, 1997.
- GEARY, R.L.; NIKKARI, S.T.; WAGNER, W.D.; WILLIAMS, J.K.; ADAMS, R.M.; DEAN, R.H. Wound healing: a paradigm for lumen narrowing after arterial reconstruction. **J. Vasc. Surg.**, 27: 96-108, 1998.
- GLASGOV, S.; WEISENBERG, E.; ZARINS, C.K.; STANKUNAVICIUS, R.; KOLETTIS, G.J. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. **N. Engl. J. Med.**, 316(22): 1371-5, 1987.
- GIBBONS, G.H.; DZAU, V.J. The emerging concept of vascular remodeling. **N. Engl. J. Med.**, 330(20): 1431-38, 1994.
- GOODWIN, S.C.; YOON, H.C.; WONG, G.C.H.; BONILLA, S.M.; VEDANTHAM, S.; ARORA, L.C. Percutaneous delivery of a heparin-impregnated collagen stent-graft in a porcine model of atherosclerotic disease. **Invest. Radiol.**, 35(7): 420-25, 2000.
- GRUNTZIG. Die perkutane rekavalisation chrovischer arteliellere verschlusse (Dotter-Privzip) mit einem nemen doppelumingen dilatationskatheter. **Rofo**, 124: 80, 1976.
- HANCOCK, W.W.; ADAMS, D.H.; WYNER, L.R.; SAYEGH, M.H.; KARNOVSKY, M.J. CD4+ mononuclear cells induce cytokine

expression, vascular smooth muscle cell proliferation, and arterial occlusion after endothelial injury. **Am. J. Pathol.**; 145(5): 1008-14, 1994.

HENRY, M.; AMOR, M.; ETHEVENOT, G.; HENRY, I.; AMICABILE, C.; BERON, R.; MENTRE, B.; ALLAOUI, M.; TOUCHOT, N. Palmaz stent placement in iliac and femoropopliteal arteries: Primary and secondary patency in 310 patients with 2-4 year follow-up. **Radiology**, 197: 167-174, 1995.

HOFMA, S.H.; WHELAN, D.M.C.; VAN BEUSEKOM, H.M.M.; VERDOUW, P.D.; VAN DER GIESSEN, W.J. Increasing arterial wall injury after long-term implantation of two types of stent in a porcine coronary model. **Eur. Heart J.**, 19: 601-609, 1998.

HOFFMANN, R.; MINTZ, G.S.; DUSSAILLANT, G.R.; POPMA, J.J.; PICHARD, A.D.; SATLER, L.F.; KENT, K.M.; GRIFFIN, J.; LEON, M.B. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis: a serial intravascular ultrasound study. **Circulation**, 94: 1247-54, 1996.

HOFFMANN, R.; MINTZ, G.S.; MEHRAN, R.; KENT, K.M.; PICHARD, A.D.; SATLER, L.F.; LEON, M.B. Tissue proliferation within and surrounding Palmaz-Schatz stents is dependent on the aggressiveness of stent implantation technique. **Am. J. Cardiol.**, 83: 1170-1174, 1999.

HOLMES JR, D.R.; VLIETSTRA, R.E.; SMITH, H.C.; VETROVEC, G.W.; KENT, K.M.; COWLEY, M.J.; FAXON, D.P.; GRUENTZIG, A.R.; KELSEY, S.F.; DETRE, K.M. et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): A report from the PTCA registry of the national heart, lung, and blood institute. **Am. J. Cardiol.**, 53: 77c-81c, 1984.

IP, J.H.; FUSTER, V.; BADIMON, L.; TAUBMAN, M.B.; CHESEBRO, J.H. Syndromes of accelerated atherosclerosis: role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. **J. Am. Coll. Cardiol.**, 15: 1667-87, 1990.

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: an animal model of restenosis. **J. Am. Coll. Cardiol.**, 20: 467-74, 1992.

KATZEN, B.T.; BECKER, G.J. Intravascular stents. **Surg. Clin. North. Am.**, 72: 941-57, 1992.

KAUFMAN, B.R.; FOX, P.L.; GRAHAM, L.M. Platelet-derived growth factor production by canine aortic grafts seeded with endothelial cells. **J. Vasc. Surg.**, 15: 699-707, 1992.

KORNOWSKI, R.; HONG, M.K.; VIRMANI, R.; TIO, F.O.; BRAMWELL, O.; WU, H.; LEON, M.B. In-stent restenosis: contributions of inflammatory

- responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. **J. Am. Coll. Cardiol.**, 31: 224-30, 1998.
- LABORDE, J.C.; PARODI, J.C.; CLEM, M.F.; TIO, F.O.; BARONE, H.D.; RIVERA, F.J.; ENCARNACION, C.E.; PALMAZ, J.C. Intraluminal bypass of abdominal aortic aneurysm: feasibility study. **Radiology**, 184: 185-190, 1992.
- LAMBERT, A.W.; BUDD, J.S.; FOX, A.D.; POTTER, U.; ROONEY, N.; HORROCKS, M. The incorporation of a stent-graft into the porcine aorta and the inflammatory response to the endoprosthesis. **Cardiovasc. Surg.**, 7(7): 710-714, 1999.
- LAWRENCE, D.D.; CHARNSANGAVEJ, C.; WRIGHT, K.C.; GIANTURCO, C.; WALLACE, S. Percutaneous endovascular graft: experimental evaluation. **Radiology**, 163: 357-360, 1987.
- LE BRETON, H.; PLOW, E.F.; TOPOL, E.J. Role of platelets in restenosis after percutaneous coronary revascularization. **J. Am. Coll. Cardiol.**, 28: 1643-51, 1996.
- LEE, K.W.; PARK, J.H.; CHUNG, J.W.; KIM, W.S.; LEE, W.; YEON, K.M. Short-term effects of a new intravascular nitinol stent in canine arteries. **Invest. Radiol.**, 34(5): 367-73, may, 1999.
- LEVIN, E.R. Endothelins. **New Engl. J. Med.**, 333(6): 356-63, 1995.
- LINK, J.; FEYERABEND, B.; GRABENER, M.; LINSTEDT, U.; BROSSMANN, J.; THOMSEN, H. HELLER, M. Dacron-covered stent-grafts for the percutaneous treatment of carotid aneurysms: effectiveness and biocompatibility- experimental study in swine. **Radiology**, 200: 397-401, 1996.
- LOGERFO, F.W.; QUIST, W.C.; NOWAK, M.D.; CRAWSHAW, H.M.; HAUDENSCHILD, C.C. Downstream anastomotic hyperplasia. **Ann. Surg.**, 479-83, april, 1983.
- LONG, A.L.; PAGE, P.E.; RAYNAUD, A.C.; BEYSSEN, B.M.; FIESSINGER, J.N.; DUCIMETIERE, P.; RELLAND, J.Y.; GAUX, J.C. Percutaneous iliac artery stent: angiographic long-term follow-up. **Radiology**, 180: 771-778, 1991.
- MAASS, D.; ZOLLIKOFER, C.I.; LARGIADER, F.; SENNING, A. Radiological follow-up transluminally inserted vascular endoprotheses: an experimental study using expanding spirals. **Radiology**, 152: 659-63, 1984.
- MAK, K.H.; TOPOL, E.J. Clinical trials to prevent restenosis after percutaneous coronary revascularization. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, 1996, In Press.

- MARIN, M.L.; VEITH, F.J.; PANETTA, T.F.; CYNAMON, J.; BARONE, H.; SCHONHOLZ, C.; PARODI, J.C. Percutaneous transfemoral insertion of a stented graft to repair a traumatic femoral arteriovenous fistula. **J. Vasc. Surg.**, 18: 299-302, 1993.
- MARIN, M.L.; VEITH, F.J.; CYNAMON, J.; SANCHEZ, L.A.; LYON, R.T.; LEVINE, B.A.; BAKAL, C.W.; SUGGS, W.D.; WENGERTER, K.R.; RIVERS, S.P.; et al. Initial experience with transiluminally placed endovascular grafts for the treatment of complex vascular lesions. **Annals of Surgery**, 222: 449-469, 1995.
- MARIN, M.L.; VEITH, F.J.; CYNAMON, J.; PARSONS, R.E.; LYON, R.T.; SUGGS, W.D. et al. Effect of polytetrafluoroethylene covering of Palmaz stents on the development of intimal hyperplasia in human iliac arteries. **J. Vasc. Interv. Radiol.**, 7(5): 651-6, 1996.
- MARGOLIN, D.A.; KAUFMAN, B.R.; DeLUCA, D.J.; FOX, P.L.; GRAHAM, L.M. Increased platelet-derived growth factor production and intimal thickening during healing of dacron grafts in a canine model. **J. Vasc. Surg.**, 17: 858-67, 1993.
- McARTHUR, C.; TEODORESCU, V.; EISEN, L.; MORRISSEY, N.; FARIES, P.; HOLLIER, L.; MARIN, M.L. Histopathologic analysis of endovascular stent grafts from patients with aortic aneurysms: Does healing occur? **J. Vasc. Surg.**, 33(4): 733-8, apr, 2001.
- McBRIDE, W.; LANGE, R.A.; HILLIS, L.D. Reestenosis after successful coronary angioplasty. Pathophysiology and prevention. **N. Engl. J. Med.**, 318: 1734-7, 1988.
- MEHTA, D.; GEORGE, S.J.; JEREMY, J.Y.; IZAAT, M.B.; SOUTHGATE, K.M.; BRYAN, A.J.; NEWBY, A.C.; ANGELINI, G.D. External stenting reduces long-term medial and neointimal thickening and platelet derived growth factor expression in a pig model of arteriovenous bypass grafting. **Nature Medicine**, 4(2): 235-39, 1998.
- MINTZ, G.S.; KENT, K.M.; PICHARD, A.D.; SATLER, L.F.; POPMA, J.J.; LEON, M.B. Contribution of inadequate arterial remodeling to the development of focal coronary artery stenoses. An intravascular ultrasound study. **Circulation**, 95: 1791-1798, 1997.
- MONDY, J.S.; WILLIAMS, K.; ADAMS, M.R.; DEAN, R.H.; GEARY, R.L. Structural determinants of lumen narrowing after angioplasty in atherosclerotic nonhuman primates. **J. Vasc. Surg.**, 26: 875-83, 1997.
- MOTWANI, J.G.; TOPOL, E.J. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition and prevention. **Circulation**, 97: 916-31, 1998.
- MULLER, D.W.M; ELLIS, S.G.; TOPOL, E.J. Experimental models of coronary artery restenosis. **J. Am. Coll. Cardiol.**, 19: 418-32, 1992.

- MURPHY, K.D.; RICHTER, G.M.; HENRY, M.; ENCARNACION, C.E.; LE, V.A.; PALMAZ, J.C. Aortoiliac aneurysms: management with endovascular stent-graft placement. **Radiology**, 198: 473-480, 1996.
- NARAYANASWAMY, M.; WRIGHT, K.C.; KANDARPA, K. Animal models for atherosclerosis, restenosis, and endovascular graft research. **J. Vasc. Interv. Radiol.**, 11 (1): 5-17, jan, 2000.
- NELBY, A.; GEORGE, S. Proposed roles for growth factors in mediating smooth muscle proliferation in vascular pathologies. **Cardiovasc. Res.**, 27: 1173-1183, 1993.
- NEVELSTEEN, A.; LACROIX, H.; STOCKX, L.; WILMS, G. Stent grafts for iliofemoral occlusive disease. **Cardiovasc. Surg.**, 5(4): 393-397, 1997.
- OHJA, M.; COBBOLD, R.S.C.; JOHNSTON, W.K. Hemodynamics of a side-to-end proximal arterial anastomosis model. **J. Vasc. Surg.**, 17: 646-55, 1993.
- OHKI, T.; MARIN, M.L.; VEITH, F.J.; OHKI, M.; SOUNDARARAJAN, K.; SANCHEZ, L.A.; PARSONS, R.E.; LYON, R.T.; YAMAZAKI, Y. Anastomotic intimal hyperplasia: a comparison between conventional and endovascular stent graft techniques. **J. Surg. Res.**, 69(2): 255-67, 1997.
- ONAL, B.; ILGIT, E.T.; YUCEL, C.; OZBEK, E.; VURAL, M.; AKPEK, S. Primary stenting for complex atherosclerotic plaques in aortic and iliac stenoses. **Cardiovasc. Intervent. Radiol.**, 21: 386-392, 1998.
- OMBRELLARO, M.P.; STEVENS, S.L.; SCHAEFFER, D.O.; FREEMAN, M.B.; SCIARROTTA, J.; CARROLL, R. The role of platelet-derived growth factor in intraluminal stented graft healing. **J. Am. Coll. Surg.**, 184: 49-57, 1997.
- OMBRELLARO, M.P.; STEVENS, S.L.; SCIARROTTA, J.; SCHAEFFER, D.; FREEMAN, M.B.; GOLDMAN, M.H. Effect of intra-arterial environment on endothelialization and basement membrane organization in polytetrafluoroethylene grafts. **Am. J. Surg.**, 174: 29-32, 1997.
- OWENS, G.K.; VERNON, S.M.; MADSEN, C.S. Molecular regulation of smooth muscle cell differentiation. **Journal of Hypertension**, 14(5): S55-S64, 1996.
- PALMAZ, J.C.; SIBBITT, R.R.; REUTER, S.R.; TIO, F.O.; RICE, W.J. Expandable intraluminal graft: preliminary study. **Radiology**, 156: 73-77, 1985.
- PALMAZ, J.C. Intravascular stents: tissue-stent interactions and design considerations. **AJR**, 160: 613-18, 1993.

- PALMAZ, J.C.; WINDELER, A.S.; GARCIA, F.; TIO, F.O.; SIBBITT, R.R.; REUTER, S.R. Atherosclerotic rabbit aortas: expandable intraluminal grafting. **Radiology**, 160: 723-726, 1986.
- PARODI, J.C.; BARONE, H.D.; SCHONHOLZ, C. Transfemoral endovascular treatment of aortoiliac aneurysms and arteriovenous fistulas with stented Dacron grafts. In: VEITH, F.J. **Current critical problems in vascular surgery**. St. Louis: Quality Medical Publishing, 5: 264, 1993.
- PASA, M.B. **Estudo morfométrico do espessamento intimal secundário ao implante de stent em artérias carótidas de suínos**. Porto Alegre, 2001. Dissertação de Mestrado em Cirurgia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- PICON, P.D. **Trombose arterial aguda desencadeada farmacologicamente em um modelo animal de aterosclerose**. Porto Alegre, 1996. Tese de Doutorado em Medicina-Cardiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- POST, M.J.; DE SMET, B.J.G.L.; VAN DER HELM, Y.; BORST, C.; KUNTZ, R.E. Arterial remodeling after balloon angioplasty or stenting in an atherosclerotic experimental model. **Circulation**, 96: 996-1003, 1997.
- REGAN, B.F. Stent for use following balloon angioplasty. **European Patent Application**, n 0.362.444, 1988.
- RICHTER, G.M.; ROEREN, T.; NOELDEGE, G.; LANDWEHR, P.; ALLENBERG, J.R.; KAUFFMANN, G.W.; PALMAZ, J.C. Initial long-term results of randomized 5-year study: iliac stent implantation versus PTA. **VASA**, 35: 192-3, 1992.
- ROSS, R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. **Nature**, 362: 801-9, 1993.
- ROUSSEAU, H.; PUEL, J.; JOFFRE, F.; SIGWART, U.; DUBOUCHER, C.; IMBERT, C.; KNIGHT, C.; KROPF, L.; WALLSTEN, H. Self-expanding endovascular prosthesis: an experimental study. **Radiology**, 164: 709-14, 1987.
- RUGGERI, Z.M. New insights into the mechanisms of platelet adhesion and aggregation. **Semin. Hematol.**, 31: 229-39, 1994.
- SAPOVAL, M.R.; LONG, A.L.; RAYNAUD, A.C.; BEYSSEN, B.M.; FIESINGER, J.N.; GAUX, J.C. Femoropopliteal stent placement: long-term results. **Radiology**, 184: 833-839, 1992.
- SAUVAGE, L.R.; BERGER, K.E.; WOOD, S.J.; YATES, S.G.; SMITH, J.C.; MANSFIELD, P.B. Interspecies healing of porous arterial prostheses: observations, 1960 to 1974. **Arch. Surg.**, 109: 698-705, 1974.

- SCHURMANN, K.; VORWERK, D.; UPPENKAMP, R.; KLOSTERHALFEN, B.; BUCKER, A.; GUNTHER, R.W. Iliac arteries: plain and heparin-coated dacron-covered stent-grafts compared with noncovered metal stents- an experimental study. **Radiology**, 203: 55-63, 1997.
- SCHWARTZ, R.S.; HUBER, K.C.; MURPHY, J.G.; EDWARDS, W.D.; CAMRUD, A.R.; VLIETSTRA, R.E.; HOLMES, D.R. Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model. **J. Am. Coll. Cardiol.**, 19: 267-74, 1992.
- SCHWARTZ, R.S. Pathophysiology of restenosis: interaction of thrombosis, hyperplasia, and/or remodeling. **Am. J. Cardiol.**, 81(7A): 14e-17e, 1998.
- SCHWARTZ, S.M.; REIDY, M.A.; DE BLOIS, D. Factors important in arterial narrowing. **J. Hypertension**, 14(5): S71-S81, 1996.
- SHI, Y.; O'BRIEN, J.R.J.E., FARD, A.; MANNION, J.D.; WANG, D.; ZALEWSKI, A. Adventitial myofibroblasts contribute to neointimal formation in injured porcine coronary arteries. **Circ.**, 94: 1655-1664, 1996.
- SILVER, M.J.; YADAV, J.S.; WHOLEY, M.H. Intermediate outcome after carotid stenting: what should we expect? **Semin. Vasc. Surg.**, 13: 153-64, 2000.
- STEELE, P.M.; CHESEBRO, J.H.; STANSON, A.W.; HOLMES, J.R.D.R.; DEWANJEE, M.K.; BADIMON, L.; FUSTER, V. Balloon angioplasty: natural history of the pathophysiological response to injury in a pig model. **Circ. Res.**, 57: 105-12, 1985.
- SOTTIURAI, V.S.; YAO, J.S.T.; FLINN, W.R.; BATSON, R.C. Intimal hyperplasia and neointima: An ultrastructural analysis of thrombosed grafts in humans. **Surgery**, 809-17, 1983.
- TORRES, J.R.; L.G.N. **Expressão de proliferação celular e citocinas na camada média da parede da artéria ilíaca como resposta à agressão por balão: estudo experimental em coelhos.** Porto Alegre, 2000. Dissertação de Mestrado em Cirurgia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- TREROTOLA, S.O.; LUND, G.B.; SAMPHILIPO, M.A.; MAGEE, C.A.; NEWMAN, J.S.; OLSON, J.L.; ANDERSON, J.H.; OSTERMAN, J.R.F.A. Palmaz stent in the treatment of central venous stenosis: safety and efficacy of redilation. **Radiology**, 190: 379-85, 1994.
- UHER, P.; NYMAN, U.; FORSSELL, C.; LINDH, M.; LINDBLAD, B.; IVANCEV, K. Percutaneous placement of stents in chronic iliac and aortic occlusive disease. **Eur. J. Endovasc. Surg.**, 18: 114-121, 1999.

- VAN ANDEL, G.L. **PTA: The Dotter procedure**. Amsterdam, Excerpta Medica, 1976.
- VAN BEUSEKOM, H.M.M.; WHELAN, D.M.; HOKMA, S.H.; KRABBENDAM, S.C.; VAN HINSBERGH, V.W.M.; VERDOUW, P.D.; VAN DER GIESSEN, W.J. Long-term endothelial dysfunction is more pronounced after stenting than after balloon angioplasty in porcine coronary arteries. **J. Am. Coll. Cardiol.**, 32: 1109-17, 1998.
- VAN SAMBEEK, M.R.; GUSSENHOVEN, E.J.; VAN Der LUGT, A.; HONKOOP, J.; DU BOIS, N.A.; VAN URK, H. Endovascular stent-grafts for aneurysms of the femoral and popliteal arteries. **Ann. Vasc. Surg.**, 13(3): 247-53, may, 1999.
- VERHEYE, S.; SALAME, M.Y.; ROBINSON, K.A.; POST, M.J.; CARROZZA JR., J.P.; BAIM, D.S.; SIGWART, U.; KING, S.B. III, Chronos NAF. Short-and long-term histopathologic evaluation of stenting using a self-expanding nitinol stent in pig carotid and iliac arteries. **Cathet. Cardiovasc. Intervent.** 48: 316-323, 1999.
- 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.**, 11(1): 54-61, 1997.
- WHITE, C.J.; RAMEE, S.R.; COLLINS, T.J.; JEKINS, J.S.; ESCOBAR, A. Renal artery stent placement: utility in lesions difficult to treat with balloon angioplasty. **J. Am. Coll. Cardiol.**, 30: 1445-1450, 1997.
- WHITE, J.G.; MULLIGAN, N.J.; GORIN, D.R.; D'AGOSTINO, R.; YUCEL, K.; MENZOIAN, J.O. Response of normal aorta to endovascular grafting. **Arch. Surg.**, 133: 246-249, 1998.
- WILENSKI, R.L.; MARCH, K.L.; GRADUS-PIZLO, I.; SANDUSKI, G.; FINEBERG, N.; HATHAWAY, D.R. Vascular injury, repair, and restenosis after percutaneous transluminal angioplasty in the atherosclerotic rabbit. **Circulation**, 92: 2995-3005, 1995.
- WRIGHT, K.C.; WALLACE, S.; CHARNSANGAVEJ, C.; CARRASCO, C.H.; GIANTURCO, C. Percutaneous endovascular stents: an experimental evaluation. **Radiology**, 156: 69-72, 1985.
- YUAN, J.G.; OHKI, T.; MARIN, M.L.; QUINTOS, R.T.; KROHN, D.L.; BEITLER, J.J.; VEITH, F.J. The effect of nonporous PTFE-covered stents on intimal hyperplasia following balloon arterial injury in minipigs. **J. Endovasc. Surg.**, 5(4): 349-58, nov, 1998.
- ZARINS, C.K.; LU, C.T.; GEWERTZ, B.L.; LYON, R.S.; RUSH, D.S.; GLAGOV, S. Arterial disruption and remodeling following balloon dilatation. **Surgery**, 92(6): 1086-1095, 1982.