

Reação histopatológica da parede da aorta abdominal ao stent não recoberto

Histopathological reaction of the abdominal aorta wall to non-drug eluting stents

Rubio BOMBONATO¹, José Honório PALMA², José Augusto MARCONDES³, Aury Nunes de MORAES⁴, João Luiz da ROCHA⁵, Márcio Rodrigo MARTINS⁶, Rodrigo Mezzalira TCHAICK⁶, Júlio DOMINGOS⁶, Enio BUFFOLO⁷

RBCCV 44205-817

Resumo

Objetivo: Avaliar a reação histopatológica da parede aorta abdominal, em suínos, no nível das artérias renais, na presença de *stent* metálico não recoberto.

Método: Foi estudada histopatologicamente a aorta abdominal de 10 suínos, com peso médio de 86,6 quilos e idade média de 6 meses, submetidos a implante de *stent* metálico posicionado na aorta, no nível das artérias renais, após 100 dias do implante. Os *stents* foram liberados por auto-expansão com laparotomia. Os cortes histológicos foram realizados nos seguintes locais: 1) transição entre a aorta normal e aorta contendo *stent*; 2) aorta contendo o *stent*; 3) porção contendo os óstios das artérias renais, 4) linfonodos periaórticos e, 5) parênquima renal. As lâminas foram coradas pela técnica da hematoxilina e eosina.

Resultados: Os achados macroscópicos revelaram: linfonodomegalia periaórtica; espessamento da parede aórtica; artérias lombares e renais pérvias; estrutura anatômica renal normal. Análises microscópicas, próximas aos *stents*,

evidenciaram espessamento da parede vascular, secundário à fibrose íntima e camada média comprometida com fibrose intersticial. Medidas micrométricas da parede aórtica com o *stent*, comparada à aorta sem o *stent*, apresentaram aumento da espessura da parede (75,9%) por hiperplasia da camada íntima secundária à proliferação de fibroblastos; depósitos de colágeno com infiltrado inflamatório e granulomas do tipo corpo estranho.

Conclusão: O *stent* de aço inoxidável descoberto, implantado na aorta de suínos, produziu importante reação inflamatória, com fibrose nas camadas média e íntima, evidenciada pelas análises histopatológicas e a sua presença não comprometeu o estado pérvio da aorta e dos ramos lombares e renais.

Descritores: Aorta abdominal, cirurgia. Contenedores. Reação a corpo estranho.

Abstract

Objective: To evaluate the histopathological reaction of the abdominal aorta wall in pigs' renal arteries to the presence of

1 - Doutorado. EPM/Unifesp.

2 - Professor Livre Docente de Cirurgia Cardiovascular da Unifesp. Presidente do Departamento Endovascular da SBCCV

3 - Hemodinamicista da UNIFESP- Escola Paulista de Medicina- Hospital São Paulo, SP.

4 - Prof. Dr. Chefe do Serviço de Anestesiologia Veterinária do Hospital Veterinário do curso de Medicina Veterinária da Universidade do Estado de Santa Catarina -CAV/UEDESC.

5 - Patologista responsável pelo Laboratório Rocha de Criciúma, SC.

6 - Acadêmico do Curso de Medicina da UNESC - Universidade do Sul Catarinense, Criciúma, SC.

7 - Prof. Dr. Titular da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular da UNIFESP- Escola Paulista de Medicina, SP.

Trabalhado realizado no Hospital São Donato de Içara em Criciúma-SC.

Endereço para correspondência:

Rubio Bombonato. Rua das Palmeiras, 38. Bairro Cruzeiro do Sul. Criciúma, SC. CEP: 88801-350.

E-mail: rubiobombonato@terra.com.br

Artigo recebido em janeiro de 2006

Artigo aprovado em maio de 2006

non-drug eluting stainless steel stents.

Methods: The abdominal aorta of ten pigs (6 months old and weighing 86.6 kg on average) was histopathologically studied 100 days after the implant to a stainless steel stents in the abdominal aorta, with one segment of the stent implanted in the renal artery. Self-expanding non-drug eluting stents were released by laparotomy. The histological slices were made at the transition from the normal aorta and the aorta containing the stent; the aorta portion containing the stent; the portion with the ostia of renal arteries; periaortic lymph nodes and renal parenchyma. The samples were stained by hematoxylin and eosin technique.

Results: Macroscopic findings showed periaortic lymphadenopathy, thickened aortic wall, patency of lumbar and renal arteries and normal renal anatomical structure. Microscopic analyses near the stents revealed thickening of vessel wall, secondary to the intima fibrosis, and media layer affected by interstitial fibrosis. Micrometric measurements of aorta wall with the stent, compared to the aortic portion

without it, presented a 75.90% increase in the total thickness of the wall by thickening of the intima layer secondary to fibroblast proliferation, collagen deposits with lymphocitary inflammatory infiltrate and foreign body-type granulomas.

Conclusion: The non-drug eluting stainless steel stent in pigs' aortas produced a significant inflammatory reaction with fibrosis in the media and intima layers evidenced by histopathological analyses; their presence did not interfere in the patency of the abdominal aorta or the renal and lumbar arteries.

Descriptors: Aorta, abdominal, surgery. Stents. Foreign-body reaction.

INTRODUÇÃO

A introdução dos *stents* na prática clínica por Parodi, em 1995 [1], como alternativa de tratamento para aneurismas da aorta abdominal, criou novas perspectivas para a abordagem terapêutica dos aneurismas e dissecções de várias regiões aórticas. Dake et al. [2] foram os pioneiros no uso de *stent* na aorta torácica. Desde então, vários outros grupos têm relatado sucesso no tratamento de várias condições patológicas da aorta com diferentes tipos de endoprótese, reduzindo a taxa de morbidade e mortalidade em determinados grupos de pacientes [3,4,5-7].

O *stent* de aço inoxidável armado com poliéster, para tratar dissecções aórticas do tipo B, foi pioneiramente utilizado pelo grupo de cirurgia cardiovascular da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), como alternativa a endopróteses em tromba de elefante, facilitando a introdução do *stent* aórtico [3-4,8,9]. Recentemente, este grupo relatou o sucesso e complicações obtidas com este tipo de prótese. Entre as complicações mais comuns estão a oclusão da artéria subclávia esquerda, com resoluções cirúrgicas simples, utilizando tubos conectados da artéria carótida esquerda à artéria subclávia esquerda e febre sem relação com processo infeccioso, provavelmente decorrente da reação inflamatória produzida pelo *stent* [9].

Em estudo experimental muito interessante e pioneiro realizado por Paula et al. [10], verificou-se perfeita aderência da prótese de dacron armada com fio metálico, além de concomitante proliferação neointimal na aorta de cães, demonstrando que o procedimento de implantar

uma prótese na aorta torácica era factível e que o seu deslocamento muito pouco provável de acontecer, embora possível se a prótese não fosse perfeitamente dimensionada ao diâmetro da aorta.

Embora a maioria das publicações disponíveis sobre procedimentos intravasculares inclua estudos sobre artérias coronárias, os mecanismos de formação da neointima em outras artérias humanas, como artérias ilíacas e aorta, são considerados similares [11]. Os estudos têm mostrado sinais de reação inflamatória após a colocação do *stent* tanto na aorta como em outras artérias, relacionada à hiperplasia neointimal com as complicações, principalmente reestenose, em humanos e modelos animais.

No presente estudo, avaliamos as reações histológicas da aorta induzidas pelo *stent* de aço não recoberto, posicionado na aorta abdominal de suínos, no nível das artérias renais.

MÉTODO

Os experimentos foram realizados no Hospital Veterinário da Universidade do Estado de Santa Catarina, na cidade de Lages, SC. O projeto foi aprovado no Comitê de Ética em experimentação animal da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP, sob nº 0845/03, em 25/07/2003.

Foram utilizados 10 suínos de raça cruzamento F1 (Landrace x Large White), provenientes da suinocultura do CAV (Centro Agro Veterinário), com peso médio de 86,6kg (\pm 2,44) e idade média de 6,35 meses (\pm 0,15) em boas condições sanitárias. Os animais foram submetidos a 12 horas de jejum, antes dos procedimentos cirúrgicos.

Todos os animais foram pré-medicados com uma associação de atropina 0,025 mg/kg/IM e, com intervalo de 10 minutos, foi administrada xilazina 1 mg/kg, todos por via IM. Após a sedação, com auxílio de um cateter, foi efetuada venoclise da veia marginal da orelha, para administração de fármacos anestésicos e hidratação com soro glicofisiológico (5ml/kg/hora). Após a indução, foi utilizada uma vaporização de lidocaína 10%, para dessensibilização das cordas vocais e laringe, seguida da intubação com sonda endotraqueal usando balão de baixa pressão, de acordo com diâmetro traqueal. Após a intubação apropriada e anestesia inalatória com halotano, foi mantida 1,5 CAM (concentração alveolar mínima), em um circuito semifechado, com fluxo de oxigênio de 40ml/kg. Em seguida, os animais foram colocados em ventilação mecânica, utilizando ventilador a volume (15 mililitros por quilo de peso). Foram avaliados, durante o procedimento anestésico, os seguintes parâmetros: frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial sistólica e diastólica, por monitorização não invasiva e temperatura esofágica.

Com manobras de dissecação romba transmesentérica, a aorta abdominal foi identificada, na emergência das artérias renais, realizando-se uma bolsa com fio de propilene 4-0, 5cm abaixo das artérias renais, sendo introduzido por punção um fio guia “extraduro”, com diâmetro de 0.032mm ou 0.035mm. Um sistema *stent* aórtico auto-expansível desnudo foi fornecido comercialmente, contido em um cateter de Politetrafluoretileno – PTFE – (Figura 1), com diâmetros de 16, 18 e 20 milímetros, conforme medida do diâmetro da aorta estimado com um paquímetro pré-introdução. Após a introdução de um fio guia metálico “extraduro”, o *stent* aórtico era liberado na aorta abdominal, posicionado em frente às artérias renais, por medidas indiretas e identificado por manobras digitais (Figura 2). Com um aparelho de ultra-som convencional, foi confirmada a posição do *stent* aórtico, com colocação do transdutor diretamente sobre a aorta onde foi liberado o *stent*.

Após a colocação do *stent*, a perfuração realizada pela punção foi fechada pela bolsa previamente realizada com o fio de propilene 4-0, sem a colocação de pinças vasculares e sem administração de qualquer anticoagulante sistêmico. Processava-se o fechamento da cavidade abdominal por planos e sem colocação de drenos. No pós-operatório, foi usada uma associação de antibióticos a base de penicilina e streptomina, a cada 24 horas, combinada ao uso de um analgésico a base de cetoprofeno, na dose de 0,1mg/kg, os quais foram mantidos por três dias. Com cuidados rotineiros de alimentação e higiene, os animais foram mantidos por 100 dias, aguardando o abate em frigorífico comercial, fiscalizado pela rede sanitária. Após o exame macroscópico dos rins e da aorta, o material foi condicionado em bolsa térmica com gelo e encaminhado para o estudo anatomohistopatológico.

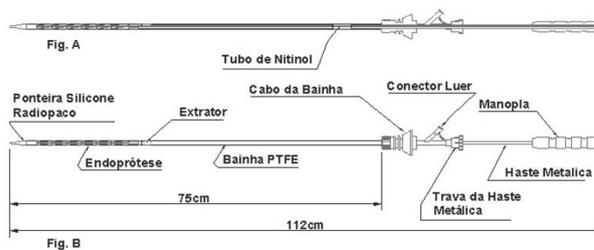


Fig. 1 - Esquema do dispositivo introdutor de *stent* aórtico auto-expansível. A. Corte longitudinal do dispositivo introdutor, mostrando tubo de nitinol sobre o qual todo o dispositivo é montado e pelo qual se passa o fio-guia de 0,035mm ou 0,032mm extraduro. B. Esquema mostrando cada componente do dispositivo introdutor, com bainha de PTFE, ponteira de silicone radiopaca para facilitar a introdução e proteger a íntima durante a progressão do sistema dentro da aorta. O comprimento útil da bainha é de 75cm.

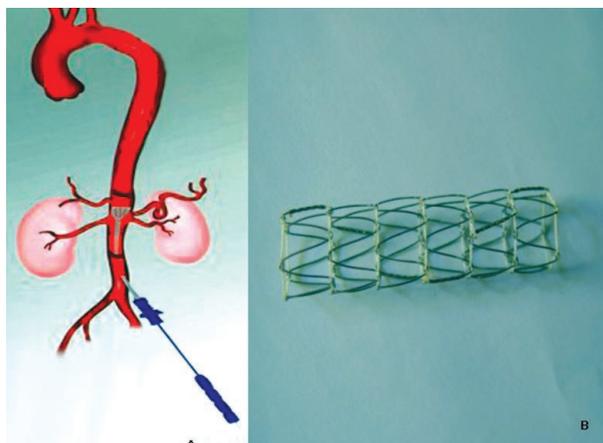


Fig. 2 - A. Esquema representativo de introdução e liberação do *stent*, mostrando liberação do *stent* em frente às artérias renais. B. *Stent* descoberto expandido.

RESULTADOS

Macroscopia

A análise anatomopatológica da aorta dos animais revelou uma importante linfadenomegalia periaórtica limitada à região do *stent* (Figura 3).

Na Figura 4, mostramos o segmento aórtico, no qual estava posicionado o *stent*, e onde foi aberto com corte longitudinal. Nestas peças, podemos observar a transição entre a parede da aorta normal e a parede circundante ao *stent*. Evidenciamos a estrutura do *stent* completamente recoberta por uma fina camada de tecido, com espessamento nas regiões das hastes metálicas do *stent*.



Fig. 3 - Linfoadenomegalia periaórtica limitada à região do stent. As setas indicam os linfonodos aumentados.

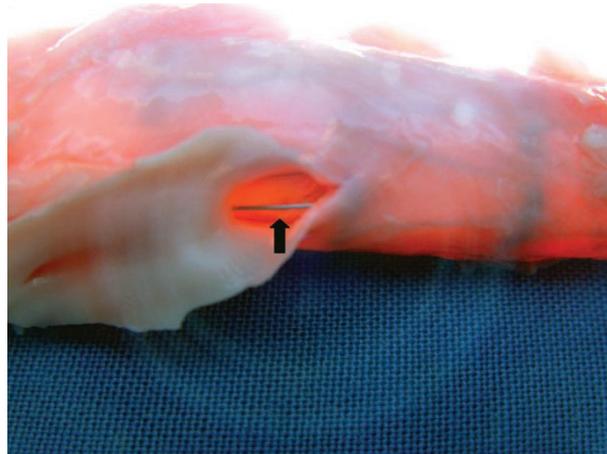


Fig. 5 - Visão externa da aorta abdominal com uma haste metálica do stent (setas), passando sobre o óstio da artéria renal, sem sinais de obstrução e visualização da parede aórtica enrijecida.



Fig. 4 - Corte longitudinal da aorta, no qual visibilizamos a transição entre a parede aórtica normal e a região espessada pelas reações induzidas pelo stent.

Notamos, na Figura 5, a estrutura do *stent* posicionado internamente em frente à artéria renal, sem sinais de obstrução, tanto na luz da artéria renal como na aorta e, ainda, observa-se o aspecto enrijecido da parede aórtica.

Ao exame macroscópico, observamos, também, as estruturas renais preservadas, sem sinais embólicos ou dano isquêmico, em todos os suínos estudados.

Microscopia

A Figura 6 mostra o corte longitudinal da aorta, corado com HE, na transição entre o segmento distal normal e o espessamento gradual da camada intimal, próxima do *stent*, evidenciando uma hiperplasia intimal pela reação inflamatória induzida pelo aço inoxidável do *stent*.

Identificou-se, também, por medidas micrométricas, que a parede da aorta com o *stent*, quando comparada com a aorta sem o *stent*, apresentou um aumento médio da espessura total de 75,9%. O tamanho médio da parede da aorta com *stent* foi de 3,87 mm e o tamanho médio da parede da aorta sem o *stent* foi de 2,20 mm (Figura 7 e Tabela 1).

Evidencia-se, na Figura 8, a parede aórtica espessada pela formação neointimal, em torno de uma haste metálica e um fio de poliéster (utilizado para unir as gaiolas metálicas) do *stent*. Em torno da cavidade deixada pelo fio metálico, observamos um pronunciado espessamento da camada intimal, secundário à proliferação de fibroblastos e depósito de colágeno. Sendo possível, também, identificar acúmulos de infiltrado inflamatório linfocitário e granulomas tipo corpo estranho (seta preta). Nota-se, ainda, proliferação fibrótica com depósito de colágeno e infiltrado inflamatório linfocitário moderado, em torno do *stent*.

O aspecto da artéria renal em região próxima ao *stent*, na origem da aorta, revelou padrão de normalidade histológica, sem nenhum grau de hiperplasia. Finalmente, pudemos observar a histologia do parênquima renal normal, sem sinais de eventos embólicos ou isquêmicos.

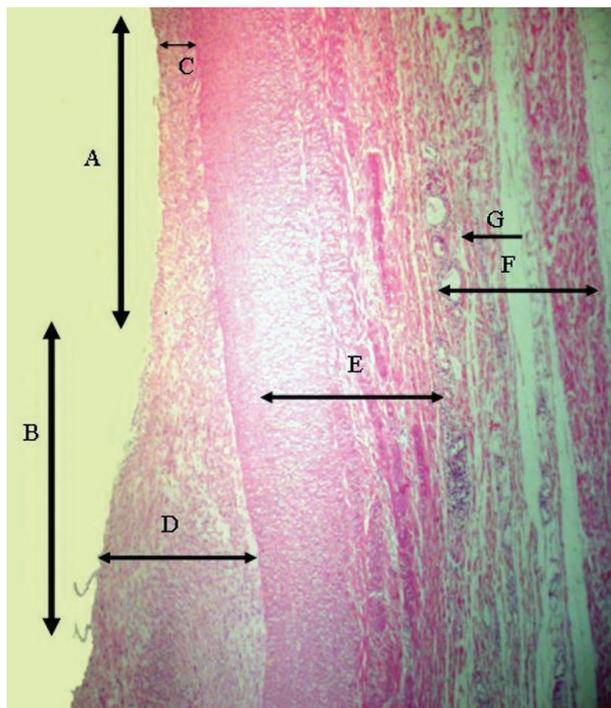


Fig. 6 - Corte histológico longitudinal de transição entre o segmento normal da aorta (seta A) e o segmento imediatamente antes do início do stent (seta B) da aorta dos suínos: A e B - correspondem à luz da aorta; C - camada íntima com espessura normal (endotélio + tecido conjuntivo frouxo + elástica interna); D - camada íntima espessada (extremidade mais próxima do stent), com acúmulo de fibroblastos e colágeno; E - camada média (muscular), contendo células musculares lisas; F - camada adventícia contendo células adiposas, tecido conjuntivo frouxo e vasa vasorum; G - vasa vasorum (100X HE).

Tabela 1. Tamanho médio da parede da aorta, com e sem stent

Nº	Suínos	Sem Stent	Com Stent	% de Aumento
1	33 dias	2,4mm	2,9mm	20,83
2	100 dias	3,5mm	6,0mm	71,42
3	100 dias	2,4mm	4,2mm	75,00
4	100 dias	2,0mm	3,6mm	80,00
5	100 dias	2,0mm	4,8mm	140,00
6	100 dias	2,2mm	4,7mm	113,00
7	100 dias	2,1mm	3,0mm	42,85
8	100 dias	1,9mm	3,0mm	57,89
9	100 dias	1,9mm	3,4mm	78,94
10	100 dias	1,6mm	3,1mm	93,73
	Média	2,20mm	3,87mm	75,90

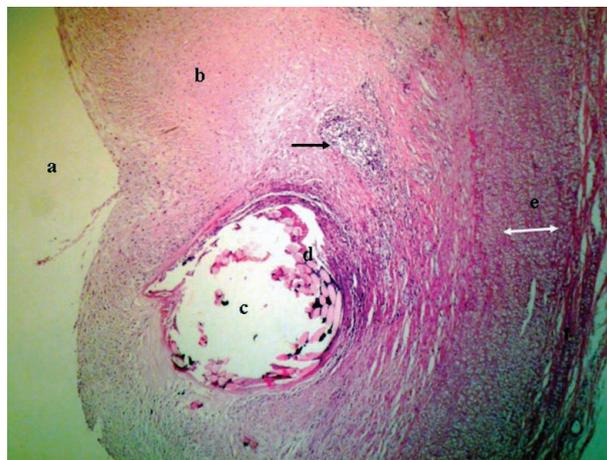


Fig 8 - Corte transversal da parede aórtica de suíno com concentração de células inflamatórias: a) luz da aorta; b) neointima espessada com concentração de colágeno e fibroblastos; c) cavidade do fio do stent junto a fibras de poliéster; d) fibras de poliéster; e) camada muscular média levemente comprimida (seta branca); f) camada adventícia. A seta preta indica concentração de células inflamatórias (200X HE).

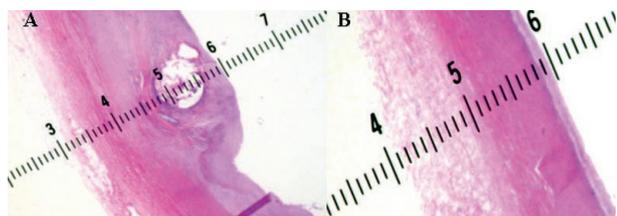


Fig. 7 - A. Corte histológico longitudinal de aorta do suíno no 7 no local onde fora colocado um stent mostrando a medida micrométrica do espessamento da parede de 3,0 milímetros (10 X HE). B. Corte histológico de aorta do suíno no 7 no local sem stent mostrando a medida micrométrica do espessamento da parede de 1,9 mm (10X HE).

DISCUSSÃO

Estudos experimentais têm demonstrado que a parede arterial apresenta uma resposta multifatorial à lesão mecânica, denominada de hiperplasia intimal. Topograficamente, essa resposta ocorre principalmente na túnica íntima e é caracterizada por proliferação celular e

espessamento intimal, que pode resultar em significativa redução da luz vascular [12-14]. A hiperplasia intimal é uma complicação relativamente freqüente após procedimentos endovasculares e pode ser considerada a principal causa de reestenose no seguimento de pacientes submetidos ao implante de *stents*, uma vez que outro importante componente, o remodelamento geométrico, é minimizado pelo dispositivo intravascular [15-19].

Grüdtner et al. [20] avaliaram as alterações morfológicas na aorta de porcos submetidas ao implante de *stents* recoberto e não recobertos, comparados a um grupo controle. Os autores não encontraram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos, em relação ao espessamento intimal, entre os segmentos arteriais proximais e distais aos *stents*. Em outro recente estudo com um modelo suíno aterosclerótico, Castaneda et al. [21] não encontraram diferenças na espessura da íntima e média, nas regiões proximais e distais da aorta e de artérias ilíacas submetidas ao implante de *stents* de nitinol recobertos com poliéster. De qualquer maneira, parece que, em curto prazo, a reação intimal secundária ao implante de *stents* em vasos de grande calibre e em situações de alto fluxo não se estende muito além das margens com a artéria nativa.

Em nosso estudo, encontramos uma importante linfadenomegalia periaórtica limitada à região onde o *stent* foi posicionado (Figura 3), indicando reação inflamatória local. Ao exame histológico, estes gânglios apresentaram hiperplasia mista (folicular e sinusoidal) reativa, reforçando os achados macroscópicos de reação inflamatória.

Avaliamos, detalhadamente, a reação histológica produzida pelo *stent* de aço inoxidável e armado com fio de poliéster na aorta do nosso experimento. Observamos que ocorreu uma importante reação inflamatória na região em que o *stent* foi posicionado (Figura 8). Em torno da cavidade deixada pelo fio metálico, observamos um pronunciado espessamento da camada íntima secundária à proliferação de fibroblastos e depósitos de colágeno (Figuras 6 e 8). Sendo possível, também, identificar acúmulo de infiltrado inflamatório linfocitário e granulomas tipo corpo estranho (Figura 8). Notamos, também, proliferação fibrótica com depósito de colágeno e infiltrado inflamatório linfocitário moderado em torno do *stent* (Figura 8). Com estes achados, podemos afirmar que houve hiperplasia neointimal importante secundária a uma intensa resposta inflamatória.

Grüdtner et al. [20], no mesmo trabalho citado anteriormente, demonstraram, em análise macroscópica, que as aortas estavam pérvias e os *stents* estavam firmemente aderidos à parede arterial. Além disso, um fino revestimento translúcido foi observado ao longo das extremidades dos *stents* e na região central e sobre o PTFE, nos *stents* recobertos. Na área central dos *stents*, o revestimento translúcido era aparentemente descontínuo.

No presente estudo, os espécimes aórticos, analisados pelos cortes longitudinais, revelaram aortas pérvias (Figura 5) e os *stents* estavam firmemente aderidos à parede arterial (Figuras 4 e 5). Além disso, um fino revestimento translúcido foi observado ao longo das extremidades dos *stents*. Na área de transição entre as gaiolas metálicas dos *stents*, o revestimento translúcido era aparentemente descontínuo. Estes achados estão de acordo com o trabalho realizado por Grüdtner et al. [20]. Evidenciamos claramente, também, que as mudanças estruturais na parede aórtica foram restritas à região na qual o *stent* estava posicionado (Figuras 4 e 6). Estas evidências foram confirmadas pela análise histológica, que mostra, nitidamente, a transição entre o endotélio normal e a hiperplasia intimal limitada à região do *stent* (Figura 6).

Adicionalmente, pudemos visualizar macroscopicamente o estado pérvio das artérias renais (Figura 5), assim como das artérias lombares. As análises histológicas das artérias renais não revelaram nenhuma anormalidade, comprovando realmente ser as alterações histológicas localizadas somente ao nível do *stent*. Encontramos, também, a estrutura renal sem sinais de comprometimento embólico à análise macroscópica, o que foi confirmado em detalhes pela análise microscópica do órgão.

Nossos achados mostram, claramente, que o *stent* de aço inoxidável descoberto implantado na aorta de porcos produziu uma importante reação inflamatória, evidenciada pelas análises macroscópicas e confirmada pela histologia. Este tipo de *stent* induziu uma hiperplasia intimal secundária à resposta inflamatória limitada à região do *stent*, tornando a parede aórtica mais espessa e rígida neste local pela fibrose secundária. No entanto, estas alterações não interferiram no estado pérvio da aorta, nem de seus ramos lombares e renais.

Considerando, dentre as etiologias dos aneurismas e dissecções aórticas, a Síndrome de Marfan, que é uma doença do tecido conjuntivo onde a parede da aorta sofre uma importante desestruturação das microfibrilas [22-25], tornando-a mais propensa às dilatações e dissecções, podemos inferir que essas reações inflamatórias, espessando a parede aórtica induzidas pelo *stent* metálico não recoberto, possam proteger a estrutura da aorta. Nesse sentido, podemos supor que uma linha de novas pesquisas com o uso de *stents* metálicos não recobertos nos pacientes portadores de Síndrome de Marfan venha modificar a evolução trágica de muitos desses pacientes.

Os resultados deste estudo podem, também, auxiliar a responder, ao menos em parte, os questionamentos levantados na literatura, assim como em outras situações descritas por Albuquerque et al. [26] com relação ao implante rotineiro de *stents* e o papel do implante de endopróteses na aorta descendente, durante cirurgias realizadas na aorta

ascendente. Segundo nossos resultados, o implante de *stent* profilático poderia aumentar a rigidez vascular e evitar eventos catastróficos a médio e longo prazo.

AGRADECIMENTO

O autor agradece à Braile Biomédica, pelo apoio à pesquisa e à fase experimental.

REFERÊNCIAS

1. Parodi JC. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysms and other arterial lesions. *J Vasc Surg.* 1995;21(4):549-57.
2. Dake MD, Miller DC, Sembra CP, Mitchell RS, Walker PJ, Liddell RP. Transluminal placement of endovascular stent-grafts for the treatment of descending aortic thoracic aneurysms. *N Engl J Med.* 1994;331(26):1729-34.
3. Fonseca JHP, Buffolo E, Carvalho AC, Geisthovel N, Almeida DR, Souza JAM et al. Utilização de endoprótese auto-expansível (stent) introduzida através da artéria femoral para tratamento de dissecação da aorta descendente. *Arq Bras Cardiol.* 1998;70(6):389-92.
4. Palma H, Juliano JA, Cal RGR, Almeida DR, Ota L, Gianotti IA et al. Tratamento dos aneurismas da aorta descendente por endoprótese (tromba de elefante). *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 1989;4(3):190-4.
5. Dake MD, Kato N, Michell RS, Semba CP, Razavi MK, Shimono T et al. Endovascular stent-graft placement for the treatment of acute aortic dissection. *N. Engl J Med.* 1999;340(20):1546-52.
6. Dake MD, Miller CD, Scott MR, Sembra CP, Moore KA, Skai T. The "The first generation" of endovascular stent-grafts for patients with aneurysms of the descending thoracic aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116(5):689-703.
7. Nienaber CA, Fattori R, Lund G, Dieckmann C, Wolf W, von Kodolitsch Y et al. Nonsurgical reconstruction of thoracic aortic dissection by stent-graft placement. *N Engl J Med.* 1999;340(20):1539-45.
8. Palma JH, Carvalho AC, Buffolo E, Almeida DR, Gomes WJ, Brasil LA. Endoscopic placement of stents in aneurysms of the descending thoracic aorta. *Ann Thorac Surg.* 1998;66(1):256-8.
9. Palma JH, Souza JA, Alves CM, Carvalho AC, Buffolo E. Self-expandable aortic stent-grafts for treatment of descending aortic dissections. *Ann Thorac Surg.* 2002;73(4):1138-42.
10. Paula IAM, Palma JH, Branco JN, Goldemberg S, Marcelino M, Geisthovel N et al. Utilização de endoprótese auto-expansível (stent) posicionada na aorta torácica do cão. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 1997;12(3):274-7.
11. Byer A, Ussia G, Galletti G. Autologous vein lined and vein covered stents in swine arteries: an experimental study to assess and compare patency and intimal hyperplastic response. *J Cardiovasc Surg.* 1998;39(4):393-8.
12. Schwartz RS. Pathophysiology of restenosis: interaction of thrombosis, hyperplasia, and/or remodeling. *Am J Cardiol.* 1998;81(7A):14e-7e.
13. Castagna MT, Mintz GS, Leiboff BO, Ahmed JM, Mehran R, Satler LF et al. The contribution of mechanical problems to in-stent restenosis: an intravascular ultrasonographic analysis of 1090 consecutive in-stent restenosis lesions. *Am Heart J.* 2001;142(6):970-4.
14. Sullivan TM, Ainsworth SD, Langan EM, Taylor S, Snyder B, Cull D et al. Effect of endovascular stent strut geometry on vascular injury, myointimal hyperplasia, and restenosis. *J Vasc Surg.* 2002;36(1):143-9.
15. Post MJ, De Smet BJ, Van Der Helm Y, Borst C, Kuntz RE. Arterial remodeling after balloon angioplasty or stenting in an atherosclerotic experimental model. *Circulation.* 1997;96(3):996-1003.
16. Mintz GS, Mehran R, Waksman R, Pichard AD, Kent KM, Satler LF et al. Treatment of in-stent restenosis. *Semin Interv Cardiol.* 1998;3(2):117-21.
17. Gomez-Hospital JA, Cequier A, Fernandez-Nofrerias E, Mauri J, Garcia del Blanco B, Iraculis E et al. The treatment of in-stent restenosis. The current situation and future outlook. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52(12):1130-8.
18. Yoshitomi Y, Kojima S, Yano M, Sugi T, Matsumoto Y, Saotome M et al. Does stent design affect probability of restenosis? A randomized trial-comparing Multilink stents with GFX stents. *Am Heart J.* 2001;142(3):445-51.
19. Inoue S, Koyama H, Miyata T, Shigematsu H. Pathogenetic heterogeneity of in-stent lesion formation in human peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2002;35(4):672-8.
20. Grüdtner MA, Pereira AH, Costa LFM, Souza GG, Argenta R, Longhi JA. Efeitos a curto prazo de "stents" não recobertos e

-
- recobertos com politetrafluoroetileno em aorta de suínos: um modelo experimental. *Acta Cir Bras.* 2004;19(2):126-30.
21. Castaneda F, Ball SM, Wyffels PL, Young K, Li R. Assessment of a polyester-covered nitinol stent in an atherosclerotic swine model. *J Vasc Interv Radiol.* 2000;11(4):483-91.
22. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson GM. Marfan syndrome caused by a recurrent missense mutation in the fibrillin gene. *Nature.* 1991;352(6333):337-9.
23. Lee B, Godfrey M, Vitale E, Hori H, Mattei MG, Sarfarazi M et al. Linkage of Marfan syndrome and a phenotypically related disorder to two different fibrillin genes. *Nature.* 1991;352(6333):330-4.
24. Tsipouras P, Del Mastro R, Sarfarazi M, Lee B, Vitale E, Child AH et al. Genetic linkage of the Marfan syndrome, ectopia lentis, and congenital contractural arachnodactyly to the fibrillin genes on chromosomes 15 and 5. The International Marfan Syndrome Collaborative Study. *N Engl J Med.* 1992;326(14):905-9.
25. Pereira L, D'Alessio M, Ramirez F, Lynch JR, Sykes B, Pangilinan T et al. Genomic organization of the sequence coding for fibrillin, the defective gene product in Marfan syndrome. *Hum Mol Genet.* 1993;2(10):1762.
26. Albuquerque LC, Palma JH, Braile D, Gomes W, Guimarães JI. Diretrizes para a cirurgia das doenças da aorta. *Arq Bras Cardiol.* 2004;82(s5):35-50.