

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIRURGIA

MODELO SUINO DE ANEURISMA DE AORTA ABDOMINAL COM BOLSA DE
PERICÁRDIO BOVINO

Sílvio César Perini

Orientador: Prof. Dr. Adamastor Humberto Pereira

MESTRADO
2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIRURGIA

**MODELO SUINO DE ANEURISMA DE AORTA ABDOMINAL COM BOLSA DE
PERICÁRDIO BOVINO**

Sílvio César Perini

Orientador: Prof. Dr. Adamastor Humberto Pereira

MESTRADO
2008

À minha esposa Maristela e meu filho Tiago, pelo
amor, dedicação e inspiração para a minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Adamastor Humberto Pereira pela orientação e construção da tese, por ter contribuído de forma intensa na minha formação médica e intelectual, e pela amizade que se intensificou.

À Prof^ª. Dr^ª. Maria Isabel Edelweiss pela fundamental participação na elaboração da tese, pelo carinho e contribuição na área patológica.

Ao Prof. Dr. João Batista Petracco e Prof. Dr. Marco Antônio Goldani, por terem contribuído de forma fundamental para a minha formação cirúrgica e servirem de paradigma, não só de competência profissional, mas moral e humana.

Ao Dr. Rodrigo Argenta e Dr. Luiz Henrique Gil França pelo companheirismo e amizade que se construiu durante a elaboração da tese.

Ao Dr. Celso Aveline pela dedicação, por ter acreditado no trabalho e, sem dúvidas, sua

participação contribuiu de forma fundamental à concretização da tese.

À minha mãe, Theolina e meu pai Silvino (in memoriam) pelo incentivo, amor e carinho que sempre dedicaram a mim. Apesar de meu pai ter partido durante a elaboração desta tese, continua vivo nas boas lembranças que tenho em todos os momentos da minha vida.

RESUMO

PERINI, S.C. **Novo modelo de aneurisma de aorta abdominal (AAA) em suínos com bolsa de pericárdio bovino.** Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2008.

Introdução: A correção do aneurisma pela técnica endovascular ganha mais espaço com o aprimoramento do material utilizado, buscando-se um sistema ideal. Os estudos com esses dispositivos necessitam de modelos experimentais que devem apresentar características anatômicas e fisiopatológicas similares aos aneurismas em humanos. Apresentamos um novo modelo com bolsa de pericárdio bovino em suínos, com abordagem cirúrgica por via retroperitoneal.

Materiais e métodos: Estudo prospectivo, de coorte, avaliado pelo comitê de bioética, utilizando 11 suínos de raça Large White e do sexo feminino, com idade de 12 semanas, dividido em duas fases. A fase I consistiu na confecção do aneurisma, abordando a aorta retroperitoneal com anestesia geral; na fase II, após 15 dias, realizou-se a arteriografia, eutanásia e retirada da peça para estudo anatomopatológico.

Resultados: Em todos os animais, observou-se formação de trombos murais, como ocorre em aneurismas verdadeiros que comprometem de 30 a 90% da luz. À microscopia foram observadas calcificações na região do trombo em 82% dos animais. Havia infiltrado linfoplasmocitário no enxerto e região perienxerto, com fibrose em nove animais. Em três suínos havia espessamento miointimal considerável, e em oito, microcalcificações. A mortalidade foi nula, sem complicações cirúrgicas locais, isquêmicas e de ruptura.

Conclusão: O modelo corresponde ao objetivo inicial de manter a aorta, seus ramos colaterais e terminais pérvios, com achados estruturais semelhantes aos de aneurismas encontrados em humanos: reação inflamatória parietal, periadvencial, trombo e calcificações da parede. As técnicas anestésica e operatória desenvolvidas foram satisfatórias e de morbimortalidade nula no período avaliado.

Palavras-chave: Abdominal, aneurisma, bovino, experimental, retroperitoneal, gluteraldeído, modelo, pericárdio, sacular, suíno.

SUMMARY

PERINI, S.C. **The aortic pericardium sac: New model of abdominal aortic aneurysm in pigs.** Master's Thesis. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2008.

Background: The correction of an aneurysm using endovascular techniques has gained importance with the improvement of materials. The study of endovascular prostheses requires experimental models that reproduce anatomic and physiopathologic characteristics of human aneurysms. This study describes a new swine model that used bovine pericardium and a retroperitoneal surgical approach.

Material and methods: This prospective cohort study used eleven Large White female pigs with a mean age of 12 weeks in the two study phases. In phase I, the aneurysm was produced and surgery using a retroperitoneal approach to the aorta under general anesthesia was performed; and in phase II, 15 days later, the animals underwent arteriography and were later killed, and specimens were removed for histological analysis

Results: The formation of parietal thrombus, which is also found in true aneurysms that involve 30 to 90% of the lumen, was observed in all animals. Microscopic analysis showed calcifications in the area of thrombus in 82% of the animals. There was lymphoplasmocytic infiltration in the graft and adjacent area, with fibrosis in nine animals. Three pigs had substantial myointimal thickening, and eight had microcalcifications. Mortality was zero, and there were no ruptures, ischemia or surgery site.

Conclusion: The aorta and its collateral and terminal branches remained healthy, and structural findings were similar to those observed in human aneurysms: wall inflammation, periadventitial thrombus and wall calcification. The anesthetic and operator techniques were satisfactory, and there was no morbidity or mortality during the study.

Key Words: Abdominal, aneurysm, bovine, experimental, glutaraldehyde, model, pericardium, retroperitoneal, saccular, swine.

LISTA DE ABREVIATURAS

%	Porcentagem
AAA	aneurisma de aorta abdominal
Cm	Centímetro
et al.	e outros
IC95%	intervalo de confiança de 95%
Kg	Quilograma
MG	Miligramma
MI	Mililitro
U	Unidades
UI	unidades internacionais

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Aneurisma sacular após a liberação do fluxo sanguíneo.....	26
Figura 2: Aortografia mostrando aneurisma sacular e artérias lombares pérvias	28
Figura 3: Reação inflamatória perianeurisma: Integração com estruturas adjacentes.....	29
Figura 4: Trombose na parede do aneurisma	30
Figura 5: Trombo com calcificação	31
Figura 6: Células inflamatórias e neovascularização	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Percenual da trombose da parede do AAA	30
Tabela 2: Classificação da trombose do AAA	30
Tabela 3: Percenual de microcalcificações na trombose	31
Tabela 4: Características da inflamação	32
Tabela 5: Análise do espessamento intimal	32

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	11
1 TÉCNICAS E MODELOS EXPERIMENTAIS	12
1.1 MODELO DE REMENDO ANTERIOR.....	12
1.2 MODELO DE RESSECÇÃO DAS CAMADAS ADVENTÍCIA E MÉDIA	13
1.3 MODELO DE INTERPOSIÇÃO DE ENXERTO.....	13
1.4 MODELO DA ELASTASE	14
1.5 MODELO TRANSLUMINAL	15
1.6 SELEÇÃO GENÉTICA	16
1.7 INDUÇÃO METABÓLICA.....	16
1.8 LESÃO QUÍMICA E MECÂNICA.....	16
1.9 MODELOS HEMODINÂMICOS	17
1.10 INFLAMAÇÃO	17
1.11 MODELO SACULAR	17
2 BOLSA DE PERICÁRDIO BOVINO EM GLUTERALDEÍDO.....	18
3 TROMBOSE	19
4 INFLAMAÇÃO AGUDA E CRÔNICA.....	20
5 ANATOMIA DO PORCO	21
6 OBJETIVO	23
7 MATERIAIS E MÉTODOS.....	24

Cronograma	24
Fase I	24
Fase II	26
8 RESULTADOS	28
8.1 TROMBOSE	30
8.2 INFLAMAÇÃO	31
8.3 ESPESSAMENTO MIOINTIMAL.....	32
9 DISCUSSÃO	33
CONCLUSÃO.....	39
REFERÊNCIAS	40

INTRODUÇÃO

A história natural dos aneurismas da aorta abdominal (AAA) consiste na evolução para ruptura, condição esta que se associa a um alto índice de mortalidade. Os pacientes com AAA apresentam, freqüentemente, co-morbidades que aumentam os riscos inerentes ao tratamento cirúrgico, limitando as indicações em muitos casos ⁽¹⁾.

O tratamento do aneurisma pode ser realizado via cirurgia aberta ou pelo método endovascular. Este último consiste na colocação de dispositivos intra-arteriais chamados de endopróteses. Ambas as técnicas alteram a história natural da doença, limitando a expansão e impedindo a ruptura em 90 a 98% dos casos ⁽¹⁻²⁾.

A técnica endovascular constitui um avanço importante para o tratamento das doenças vasculares arteriais e vem se sofisticando com o aprimoramento do material utilizado, como cateteres, fios-guia e sistemas de introdução. Esse tratamento limita a dilatação aneurismática por excluir a lesão do sistema circulatório, porém existem falhas nesses dispositivos, como vazamentos, migração e fratura da malha metálica ⁽³⁻⁸⁾.

As endopróteses vêm sofrendo modificações na sua forma, tamanho e material de revestimento em busca do dispositivo ideal. Os estudos com esses dispositivos necessitam de modelos experimentais que reproduzam as condições encontradas na aorta de seres humanos. Os modelos devem apresentar características anatômicas e fisiopatológicas similares aos aneurismas encontrados em humanos ⁽⁹⁾.

O modelo que apresentamos no presente estudo foi proposto para avaliarmos a estabilidade da lesão em termos de ruptura, a reprodutibilidade, a morbimortalidade e a perviedade da aorta e dos seus ramos colaterais.

1 TÉCNICAS E MODELOS EXPERIMENTAIS

As endopróteses vasculares têm sido utilizadas em estudos com a proposta de exclusão de AAA saculares ou fusiformes. Desde meados da década de oitenta, vários modelos de AAA têm sido utilizados para testar dispositivos de entrega, biocompatibilidade e eficácia de endopróteses vasculares, como veremos a seguir.

1.1 MODELO DE REMENDO ANTERIOR

Desde 1986, quando Balko et al. descreveram pela primeira vez a exclusão de AAA em animais, o modelo de remendo anterior tem sido muito utilizado para estudos de endopróteses vasculares. Têm-se utilizado cães, ovelhas e porcos, e os materiais para o remendo têm sido os mais variados, incluindo poliéster, Dacron, fáschia muscular, peritônio, jejuno, veia jugular e ilíaca⁽¹⁰⁻¹⁷⁾. A vantagem de se utilizar material tecidual autólogo, como os remendos de fáschia e jejuno, é que ele pode aumentar progressivamente o aneurisma até rompê-lo, de modo semelhante aos aneurismas arteriais em humanos. Embora os remendos de veia também aumentem, eles não são tão suscetíveis ao rompimento, uma vez que ocorre uma reação cicatricial perianeurismática. Nessa técnica, a aortotomia realizada é longitudinal, e o remendo anterior é recortado de forma elíptica e suturado, criando uma dilatação fusiforme⁽¹⁸⁾.

Não se tem descrição de trombos em remendos com veia ilíaca e fáschia, apenas traços de trombo nos aneurismas em que se utilizou Dacron previamente à colocação da endoprótese vascular⁽¹⁸⁾. Não está claro se isso constitui ou não uma limitação desse modelo, devido ao efeito que a deposição de trombo no interior do aneurisma teria em promover uma melhor exclusão do aneurisma pela endoprótese. Os aneurismas criados com remendo de jejuno podem apresentar alguma trombose mural, mas ela parece bastante limitada⁽¹⁸⁾.

Aproximadamente 95% das artérias colaterais da aorta associadas ao modelo de remendo anterior se mantêm pérvias até o momento do implante da endoprótese e, entre 30 e 60 dias, aproximadamente 80% das artérias lombares no local do dispositivo aparecem ocluídas por trombos. Os modelos de AAA sem artérias lombares pérvias impossibilitam o estudo do seu comportamento na estabilização do saco aneurismático após a colocação de endoprótese, assim como a avaliação da eficácia do dispositivo na prevenção da ruptura. O fluxo no interior do saco aneurismático pode persistir por via retrógrada a partir dessas artérias patentes e, assim, permitir a expansão continuada da lesão ⁽¹⁸⁾.

1.2 MODELO DE RESSECÇÃO DAS CAMADAS ADVENTÍCIA E MÉDIA

Em 1960, Economou et al. descreveram um método de criação de aneurisma sacular em cães com a retirada da camada adventícia em 60-70% da média, deixando o restante da média, a membrana elástica interna e a camada subendotelial intactas. Após a dissecação da adventícia, a camada média era retirada gentilmente em finas tiras. A criação de uma dilatação ocorria de maneira mais uniforme quando cerca de 70% da média era retirada. Entretanto, quando um maior percentual da média era retirado, frequentemente observava-se uma ruptura aguda da aorta. Todos os aneurismas persistiram por mais de 13 semanas, e nenhuma evidência de ruptura espontânea foi observada na análise microscópica. A indução de hipertensão antes e após a criação do aneurisma não resultou em grandes aneurismas até a morte do animal ⁽¹⁸⁾.

Esse método foi utilizado por Mirich em 1989 ⁽¹⁹⁾ para criar aneurismas em cães. Embora o pinçamento da aorta e ramos não tenha sido necessário, a retirada da adventícia e da média foi demorada, imprecisa e de difícil realização. As dilatações eram de tamanho reduzido em boa parte dos animais, sendo necessárias dilatações com cateteres balão para alcançar uma dilatação aórtica modesta. O diâmetro médio da aorta aumentou somente cerca de 46% (36-58%).

1.3 MODELO DE INTERPOSIÇÃO DE ENXERTO

Em 1991, Parodi et al. descreveram um modelo de AAA para o estudo de endoprótese vascular que envolveu a troca de uma porção da aorta infra-renal por um enxerto artificial de

maior diâmetro que a aorta ⁽¹⁸⁾. Esse modelo foi criado em cães, porcos e ovelhas, com interposição de enxerto de Dacron ou segmento de veia jugular interna bovina tratada com gluteraldeído para simular um aneurisma ⁽²⁰⁾. Nesse modelo, um segmento de aorta infra-renal de 2 a 6 cm de extensão é ressecado e substituído pelo enxerto por meio de anastomoses terminoterminais.

A imensa maioria dos aneurismas criados com conduto artificial permanece pérvia até o momento do implante da endoprótese. Uma diminuição do diâmetro do aneurisma tem sido relatada, mas é difícil determinar se essa diminuição está associada à formação de trombo mural ou à fibrose e ulterior redução da luz. Em alguns estudos, não houve formação significativa de trombo mural por ocasião do implante da endoprótese ⁽¹⁸⁾, porém uma reação fibrosa moderada a severa esteve presente ao redor do aneurisma artificial em todos os animais. Não foi relatada alteração significativa no diâmetro máximo do aneurisma, embora um dos 12 aneurismas tenha evoluído para ruptura. Nesse modelo, foi possível identificar hiperplasia intimal nas anastomoses e intensa reação inflamatória ao redor da lesão, mas nenhum trombo mural exuberante foi observado ⁽²⁰⁾.

Uma vantagem inegável desse modelo é que o tamanho e a configuração do aneurisma criado assemelham-se à lesão observada em humanos. Por outro lado, ele é desvantajoso no que se refere ao estudo do papel da biologia da parede aneurismática na cicatrização ao redor da prótese do *bypass*, assim como do efeito das colaterais pérvias ^(18,20).

1.4 MODELO DA ELASTASE

Esse modelo foi desenvolvido em ratos e coelhos ⁽²¹⁾, e, em 1962, Martin et al. publicaram a criação de AAA em cães pela exposição temporária de um segmento da aorta ao efeito elastolítico de elastase pancreática. A técnica, no entanto, provou ser inconsistente e, quando útil, resultou na formação de aneurismas pequenos ⁽¹⁸⁾.

Em 1993, Boudghe'ne et al. ⁽¹⁸⁾ relataram o uso de elastase para criar um modelo de AAA em cães. Todas as artérias lombares infra-renais, exceto o tronco lombar caudal e o segmento aórtico, foram ligadas. Após heparinização, 4 cm de comprimento da aorta infra-renal foram isolados entre dois clampes. Esse segmento isolado foi cateterizado por via de uma das artérias lombares preservadas, que foi então ligada ao cateter. O sangue foi removido do segmento isolado, e o segmento foi lavado várias vezes com solução salina, logo após

removida. Uma solução de elastase porcina tipo I foi infundida a uma taxa de 60 ml/h por 40 minutos. A dose de elastase achada foi crítica quando menor que 2,000 U, não ocorria formação de aneurisma, mas quando as doses eram altas (> 3,000 U), o aneurisma rompia entre 24 e 72 horas após a administração.

Todos os animais tratados com 2,800 U desenvolveram aneurisma de aorta infra-renal com 4 cm de extensão. O diâmetro do aneurisma foi aproximadamente duas vezes o tamanho da aorta normal, e a espessura da parede da aorta diminuiu aproximadamente 50%, com trombo parietal presente em três dos oito animais.

O exame histológico mostrou inflamação intensa ao redor do aneurisma. A lâmina elástica foi fragmentada e quebrada em todas as seções, desaparecendo em algumas áreas. Essas lesões não foram uniformes por toda a extensão ou circunferência do segmento perfundido, sendo portanto similares a aneurismas observados em pacientes humanos, resultantes de degeneração progressiva da parede arterial com perda de tecido elástico^(18, 21-24).

1.5 MODELO TRANSLUMINAL

Em 1997, Hallisey relatou o primeiro modelo de aneurisma fusiforme criado por via transluminal em cães. Após heparinização sistêmica, um *stent* Palmaz foi liberado na aorta infra-renal. O *stent* e a aorta foram dilatados até duas vezes o diâmetro da aorta normal com um balão de angioplastia apropriado. Os animais foram mantidos com aspirina via oral diariamente, por um período de seguimento de 30 dias. Todas as artérias lombares permaneceram pérvias. Nenhuma evidência grosseira de ruptura ou hematoma retroperitoneal foi observada nos animais. A arquitetura mural normal da artéria foi preservada, embora encoberta pelo *stent*, mas houve degeneração da musculatura lisa e sua substituição por tecido conjuntivo fibroso. A superfície luminal do AAA revelou-se lisa, sem inflamação significativa ao redor das malhas do *stent*. Esse modelo é facilmente criado por via transluminal, sem a necessidade de cirurgia maior. Os aneurismas são curtos em extensão, com colo de aorta normal acima e abaixo da lesão. As artérias lombares e o lúmen do AAA permanecem pérvios. No entanto, o modelo não apresenta quebra da elastina, reação celular inflamatória e degradação da parede arterial, características encontradas em AAA em humanos. O *stent*

Palmaz também previne a redução de tamanho do saco aneurismático, que deve ocorrer após a colocação da endoprótese vascular ⁽¹⁸⁾.

1.6 SELEÇÃO GENÉTICA

A seleção genética pode ser desenvolvida em cobaias através de anormalidades no cromossoma X que se associam a defeito no tecido conjuntivo, cor da pele e função neurológica. O defeito de base parece ser no metabolismo do cobre, que é essencial para a atividade enzimática que facilita o *cross-linking* de elastina e colágeno. Os aneurismas são fusiformes e encontrados na aorta torácica, mas também podem se desenvolver em outras áreas da aorta ⁽²¹⁾.

1.7 INDUÇÃO METABÓLICA

Existem vários modelos de indução metabólica. A utilização de dieta rica em betaaminopropionitrila (BAPN), contido em uma classe de ervilhas ou em soluções de colágeno contendo homocisteína, pode induzir a formação de aneurismas suscetíveis à ruptura ⁽²¹⁾.

Outro modelo baseia-se na administração de hidralazina, que, quando se acumula na camada média da aorta, reage com o grupo aldeído de colágeno, reduzindo sua quantidade e enfraquecendo a parede. A teofilina pode causar aneurismas em galinhas, pois reduz as mitoses celulares, levando à parada do desenvolvimento da parede arterial; a histologia mostra diminuição da espessura da camada média e ruptura das fibras de elastina e colágeno. Finalmente, uma grande variedade de hormônios esteróides pode causar aneurismas ⁽²¹⁾.

Todos esses modelos são pouco práticos, de alto custo, inconsistentes e envolvem animais que não se prestam à experimentação.

1.8 LESÃO QUÍMICA E MECÂNICA

Esses modelos incluem as técnicas de dissecação por insuflação de dióxido de carbono na parede da aorta, injeção intramural de acetrisoato, lesão nas camadas pelo frio, lesão microcirúrgica das camadas por *laser* de CO₂ e força graduada de tração na aorta de porcos

⁽²¹⁾. Eles não permitem a criação controlada de aneurismas verdadeiros e envolvem técnicas complexas ou de elevado custo.

1.9 MODELOS HEMODINÂMICOS

A formação de uma dilatação pós-estenótica pelo aumento das forças de cisalhamento e vibração ocorre em algumas lesões ateroscleróticas ⁽²⁴⁾. A força exercida cronicamente na parede da artéria pode afetar a expressão de um proto-oncogene c-fos e alterar a regulação do sistema de enzimas nas artérias, levando, assim, à formação de um aneurisma ⁽²¹⁾. Ficam óbvias as limitações desse modelo na criação experimental de aneurismas de tamanho uniforme e que se aproximem dos achados anatomopatológicos observados em humanos.

1.10 INFLAMAÇÃO

É possível a criação de aneurisma em carótida comum de coelhos expondo esses vasos a solução de cloreto de cálcio por 15 minutos. Foram observadas células inflamatórias, leucócitos e plaquetas aderidos à lamina elástica após a lesão do endotélio. Após 7 dias, as camadas média e adventícia apresentaram células inflamatórias; após 3 semanas, deficiência de elastina, com desaparecimento da lâmina elástica interna e dilatação do vaso. Outro método é a ligadura da aorta entre as artérias renais com fio de algodão, que também produz aneurisma por mecanismo de estenose com lesão da camada média, além de inflamação na parede e hipertensão não-corrigida em ratos ⁽²¹⁾.

1.11 MODELO SACULAR

Um modelo sacular com bolsa de Dacron foi utilizado por Uflacker em suínos ⁽²³⁾. Foi realizada incisão abdominal na linha média para abordagem transperitonal da aorta, com sutura à aortotomia de uma bolsa de Dacron previamente confeccionada. O resultado do trabalho mostra sucesso na criação desses aneurismas, que se mantiveram pérvios até o implante da endoprótese. O estudo anatomopatológico foi realizado após a exclusão da lesão, e não há dados no que se refere às características da lesão antes do implante do dispositivo.

2 BOLSA DE PERICÁRDIO BOVINO EM GLUTERALDEÍDO

O uso do remendo de pericárdio bovino preparado com gluteraldeído tem sido usado para plastia em vários segmentos arteriais. O retalho de pericárdio bovino está disponível no mercado em pedaços de tamanho conforme a necessidade, racionalizando o seu uso. A sua utilização foi iniciada em 1971, quando Ionesco e colaboradores utilizaram uma prótese valvar cardíaca com pericárdio bovino preservado em gluteraldeído ⁽²⁵⁾. Desde então, tem sido utilizado em cirurgias cardíacas reparadoras de defeitos congênitos, ruptura de septo pós-infarto do miocárdio, correção de aneurisma de ventrículo e anuloplastia de valva mitral, e diminuição de vazamento de ar em cirurgia torácica. Na cirurgia vascular periférica, tem sido utilizado para reparo de artérias e acessos arteriovenosos ⁽²⁵⁻²⁶⁾. Os pericárdios crus são retirados com saco intacto de animais com menos de um ano e tratados com solução de gluteraldeído para diminuir a antigenicidade, fortalecer e aumentar a resistência à degradação. São de variados tamanhos e espessura aproximada de 0,45 mm. Este tecido é relativamente acelular, sua constituição primária é de colágeno tipo I e sofre um processo de endotelização. O gluteraldeído serve para ligar os grupos de aminas e esterilizá-lo. Esse *cross-linking* das moléculas de colágeno mascara os sítios antigênicos e os sítios das proteases de clivagem, retardando a sua degradação. Após utiliza-se uma solução de etanol e óxido de propileno para retirar o gluteraldeído residual, já que um resíduo de 4ppm se mostrou tóxico para os fibroblastos. Os remendos periféricos apresentam menores índices de calcificação quando comparados com as válvulas cardíacas ⁽²⁵⁻²⁹⁾. A dilatação aneurismática no enxerto de pericárdio se deve a degeneração resultante da antigenicidade, porém por ser um material acelular essa resposta é mínima, não havendo relatos de ruptura como há com outros enxertos de veia ou tecidos sintéticos ^(25, 28).

3 TROMBOSE

A trombose, processo complexo que envolve a interação da parede dos vasos sanguíneos, elementos constituintes do sangue, em especial plaquetas e coagulantes plasmáticos. Esse processo é predisposto pela lesão endotelial, extensão da parede da aorta com a bolsa de pericárdio bovino formando o aneurisma e alterando o fluxo com turbilhonamento do sangue, desencadeando a formação do trombo. Esses trombos, chamados murais, aderidos a parede, estão nessa patologia invariavelmente pela explicação acima, porém geralmente não são oclusivos ⁽³⁰⁾.

O trombo pode ser avaliado pela característica da sua formação: em organização, onde neutrófilos, em especial os macrófagos fagocitam fibrina e restos celulares e enzimas proteolíticas oriundas desses macrófagos começam a digerir os coágulos, recente e organizada, quando ocorre a proliferação e invasão de fibroblastos e capilares na base do trombo aderindo à parede vascular subjacente. Ao passar do tempo, essa neovascularização se interliga formando canais do trombo, processo de recanalização e, como o tecido fibroso se contrai com semanas ou meses, ocorre uma retração desse trombo e, mais tarde, o aparecimento de microcalcificações ⁽³⁰⁾.

4 INFLAMAÇÃO AGUDA E CRÔNICA

A inflamação crônica é menos uniforme em relação à aguda, pois aparecem linfócitos, macrófagos, proliferação de vasos e células do tecido conjuntivo, enquanto que na aguda aparecem proteínas plasmáticas e o predomínio de macrófagos. Os macrófagos, figuras centrais da inflamação crônica, produzem e liberam inúmeros materiais biologicamente ativos que são tóxicos aos tecidos, recrutam células inflamatórias e proliferação de fibroblasto, com deposição de colágeno, fibrose, microcalcificações e neovascularização nos tecidos ⁽³⁰⁾.

5 ANATOMIA DO PORCO

O porco tem sete vértebras lombares e sete artérias lombares. A medula espinhal se estende até o sacro, como na maioria dos quadrúpedes, diferenciando-se da medula humana, que termina em T12-L1 e continua como cauda eqüina.

Estudos angiográficos realizados por cateterização seletiva de artérias lombares mostraram que a quinta artéria lombar dá origem à artéria espinhal anterior, que se estende da região torácica à região sacral.

As técnicas de confecção de aneurisma podem ocluir a artéria por trombose ou causar isquemia por clampeamento prolongado da aorta abdominal, já que o aneurisma localiza-se entre a quarta e a sexta artérias lombares. A consequência da obstrução dessa artéria é a isquemia medular, com paralisia parcial ou permanente das patas traseiras do animal.

A aorta abdominal desce na face ântero-lateral esquerda da coluna vertebral, e dela emergem as artérias renais direita e esquerda e as artérias lombares em número de seis pares, sendo cinco diretamente da parede dorsal da aorta e a sexta da artéria sacral mediana. A artéria sacral mediana e as artérias ilíacas comuns formam os ramos terminais da aorta.

A artéria mesentérica, caudal, nasce na região anterior da aorta, próxima à sua terminação, ao nível da quinta e sexta vértebras lombares. Essa artéria emite pequenos ramos e irriga o cólon descendente.

As artérias ilíacas surgem da aorta abdominal, à frente da última vértebra lombar, cranial ao promontório sacral. Ela segue póstero-lateralmente ao músculo iliopsoas até a origem do músculo sartório, onde deixa o abdome, passando pelo anel femoral.

A artéria sacral mediana é a continuação da aorta abdominal na região sacrocaudal, sendo tão calibrosa quanto as artérias ilíacas externas e constituindo com elas uma trifurcação. Ela percorre a região sacrocaudal emitindo pares de ramos sacrais espinhais, que contribuem para a irrigação da medula espinhal e suas meninges.

A musculatura abdominal dos suínos é pouco desenvolvida. O músculo oblíquo externo do abdome possui extensa porção muscular e aponeurose estreita. Na porção inferior do abdome, ele se reflete para formar o ligamento inguinal. O músculo oblíquo interno do abdome é pequeno e fusiforme, inserindo-se no ligamento inguinal.

O músculo reto do abdome é extenso e espesso, seu tendão de inserção funde-se com o tendão do músculo grácil. O músculo transverso do abdome é bem desenvolvido e une-se com o músculo transverso do tórax ⁽³¹⁾.

6 OBJETIVO

Desenvolver um modelo de aneurisma de aorta abdominal em suínos com o uso de uma bolsa de pericárdio bovino por abordagem cirúrgica retroperitoneal, avaliando trombose, ruptura, morbidade e mortalidade cirúrgica.

7 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo, de coorte, utilizando 11 suínos da raça Large White, do sexo feminino, com idade de 12 semanas e peso variando entre 20 e 25 kg.

O projeto foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética e Bioética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), sob protocolo nº 04.095. Antes de iniciar o projeto, foi realizado um estudo piloto com dois suínos para avaliar a técnica anestésica e a abordagem cirúrgica propostas. Os animais apresentaram recuperação adequada.

A anestesia foi realizada por médico anestesista, possibilitando os máximos cuidados nos parâmetros de dor e sofrimento dos animais.

Cronograma

O estudo foi dividido em duas fases distintas. Na fase I, foi realizada a confecção do AAA com a bolsa de pericárdio bovino. Após um período de 15 dias, realizou-se a fase II, em que os animais foram submetidos à aortografia para a confirmação da dilatação aneurismática e à eutanásia, com a retirada do material para o estudo anatomopatológico.

Fase I

Técnica anestésica

Os animais foram pesados na noite anterior à cirurgia e iniciaram o jejum de 12 horas. Ao chegar ao Centro de Cirurgia Experimental no Hospital de Clínicas da UFRGS, os animais receberam indução pré-anestésica com quetamina, na dose de 10 mg/kg, e xilazina 2%, na dose de 0,5 a 1 mg/kg, por via intramuscular.

A seguir, realizou-se o acesso venoso por cateterismo da veia dorsal da orelha com Abocath[®] (Abbott Laboratories, Abbott Park, EUA) número 20, que foi mantido durante a cirurgia para a administração de medicações e a infusão contínua de solução salina fisiológica. Na orelha contralateral, posicionou-se o sensor da oximetria de pulso.

A anestesia foi mantida por via inalatória com isoflurano 1 a 2% e oxigênio com volume de 0,5 l/min, contínuo. A antibioticoprofilaxia foi realizada com 1 g de cefalotina intravenosa, e a anti-sepsia com povidine degermante e álcool iodado 2%.

Após a colocação dos campos operatórios, realizou-se infiltração na linha de incisão das camadas superficial e profunda com bupivacaína 0,5%, com volume de cerca de 10 ml, para anestesia locorregional.

Técnica cirúrgica

A abordagem cirúrgica da aorta foi feita utilizando-se a via retroperitoneal por meio de uma incisão arciforme no lado esquerdo do abdome, iniciada cerca de 3 cm abaixo do rebordo costal até a margem externa da bainha do reto abdominal esquerdo.

A aorta abdominal foi exposta por meio de dissecação retroperitoneal no segmento compreendido entre as artérias renais e os seus ramos terminais, mantendo-se íntegros os ramos lombares póstero-laterais.

Após a anticoagulação com heparina 100 U/kg de peso e o pinçamento da aorta proximal e distal, realizou-se arteriotomia longitudinal, estendendo-se por 3,0 cm das artérias renais até cerca de 1 cm acima dos seus ramos terminais distais.

Aos bordos da aortotomia foi então suturada uma bolsa de pericárdio bovino em gluteraldeído lavada com solução salina, previamente confeccionada em 3,0 x 6,0 cm com fio Prolene[®] (polipropileno) 6/0, em sutura contínua. Após a liberação do pinçamento da aorta e de suas colaterais, observava-se, por instantes, a existência de falhas com sangramento na linha de sutura. O sucesso do procedimento se dava pela visualização e palpação do aneurisma, da aorta proximal, dos seus ramos terminais, colaterais e artérias femorais. A seguir, as patas traseiras eram revisadas, para avaliar sua perfusão.

Logo após o término da cirurgia, eram tomados os cuidados de higienização do animal, que era colocado em local aquecido, seco e macio, onde permanecia em estufa até plena recuperação anestésica. Logo após essa etapa, o animal era encaminhado à sala de recuperação, onde era oferecida água sem limites, e ali permanecia por cerca de 10 horas. Os

animais eram monitorizados no que se referia ao controle de sinais de dor, desconforto, dispnéia, fraqueza de membros, sangramento e palidez de membranas. A analgesia era realizada conforme a necessidade, com dipirona intramuscular, por veterinário do centro de pesquisa animal. Após a recuperação, os animais eram colocados em baias e alimentados com ração adequada para espécie e peso.

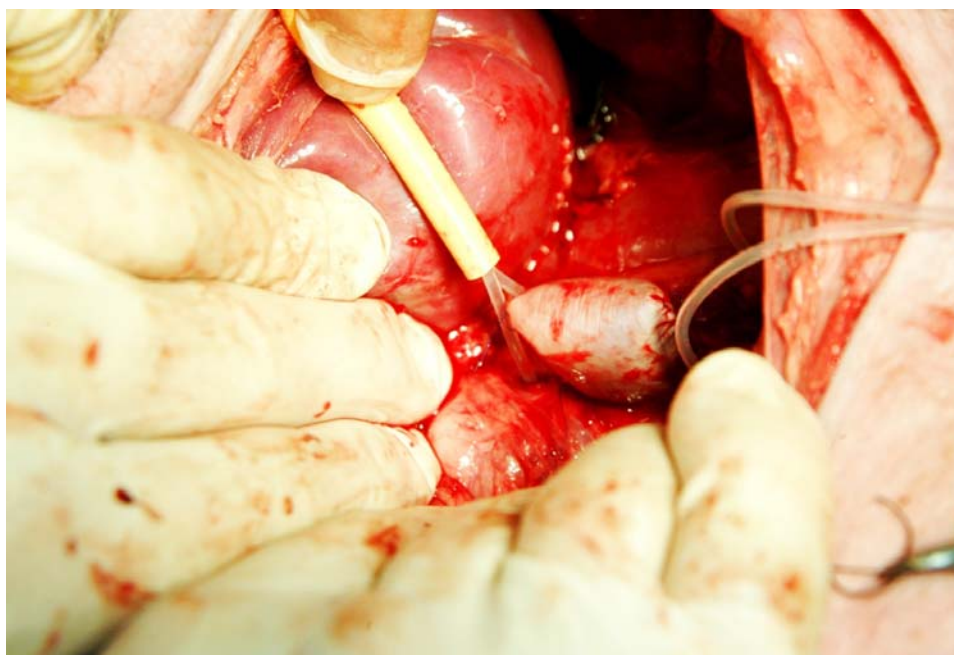


Figura 1: Aneurisma sacular após a liberação do fluxo sanguíneo

Fase II

A segunda fase do experimento se deu após um período de 15 dias, quando os animais eram deixados em jejum por 12 horas e levados até o Centro Cirúrgico Experimental, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A anestesia se deu da mesma forma que na fase I.

Após a anestesia e a colocação dos campos esterilizados, realizou-se uma incisão transversa na região inguinal esquerda, logo abaixo do ligamento inguinal. O ligamento foi seccionado para abordar os vasos ilíacos em planos profundos, expondo as artérias ilíacas. As artérias ilíacas externas foram então ligadas com fio seda zero, e a secção da artéria ilíaca

interna foi feita para facilitar a mobilização das artérias ilíacas externa e comum. Após laçar a artéria ilíaca comum com fio seda zero, realizou-se arteriotomia transversa na ilíaca comum, colocando-se um sistema introdutor 6F; após a retirada do dilatador desse sistema, introduziu-se um guia hidrofílico 0,014 até a aorta abdominal. Sobre o guia foi avançado cateter angiográfico *pigtail* 5-Fr até a emergência das artérias renais. Após a retirada do fio-guia, foram injetados cerca de 20 ml de contraste solúvel iodado para a aquisição das imagens angiográficas com aparelho móvel arco em C da marca General Electric (Fairfield, EUA), com captura de imagens por filme obtidas pela impressora Sony®. Foram visualizadas as artérias renais, mesentérica, colaterais, ramos terminais: ilíacas, sacral mediana e o aneurisma confeccionado pelo enxerto de pericárdio bovino.

Antes da retirada da bainha, foi injetada uma dose letal de cloreto de potássio intravenoso para a eutanásia. Nesse momento, interrompeu-se a administração dos anestésicos inalatórios.

Após a constatação do óbito, procedeu-se à realização de incisão xifopúbica, com abertura da cavidade abdominal e localização da aorta na região do aneurisma, realizando-se a secção desse segmento, colocado então em formaldeído. Os corpos dos animais foram incinerados no centro de experimentação animal.

O aneurisma era retirado em bloco com a aorta, e procedia-se à preparação das lâminas coradas com hematoxilina e eosina após 20 dias. Os cortes transversais permitem o estudo dos planos da sutura e da bolsa de pericárdio em toda a sua extensão.

A avaliação das lâminas incluiu: a perviedade da reconstrução, reação inflamatória parietal, presença de calcificação e perviedade da linha de sutura. Os itens estudados foram trombose, linha de sutura, espessamento intimal, reação inflamatória e calcificações.

A análise das lâminas foi feita por um único patologista, com microscópio óptico, no Departamento de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS.

8 RESULTADOS

No estudo foram utilizados 11 animais do sexo feminino. O peso médio era de 20 kg (± 5 kg).

Não se observou morte, ruptura do aneurisma, isquemia das patas ou de vísceras intra-abdominais. Todos os animais tiveram pós-operatório sem intercorrências detectáveis, tendo comportamento normal nas baias logo após a recuperação anestésica e ganhando peso até a segunda fase do experimento. Não se observaram complicações locais como deiscência na sutura da parede músculo-aponeurótica e da pele, hérnia, hematoma ou infecção.

Na arteriografia, 15 dias após a cirurgia, todos os aneurismas estavam pérvios, assim como os vasos distais ao aneurisma. Por ocasião da retirada da peça cirúrgica, foram observadas, em todos os casos, aderências tênues a tecidos adjacentes, sem sinais de infecção.

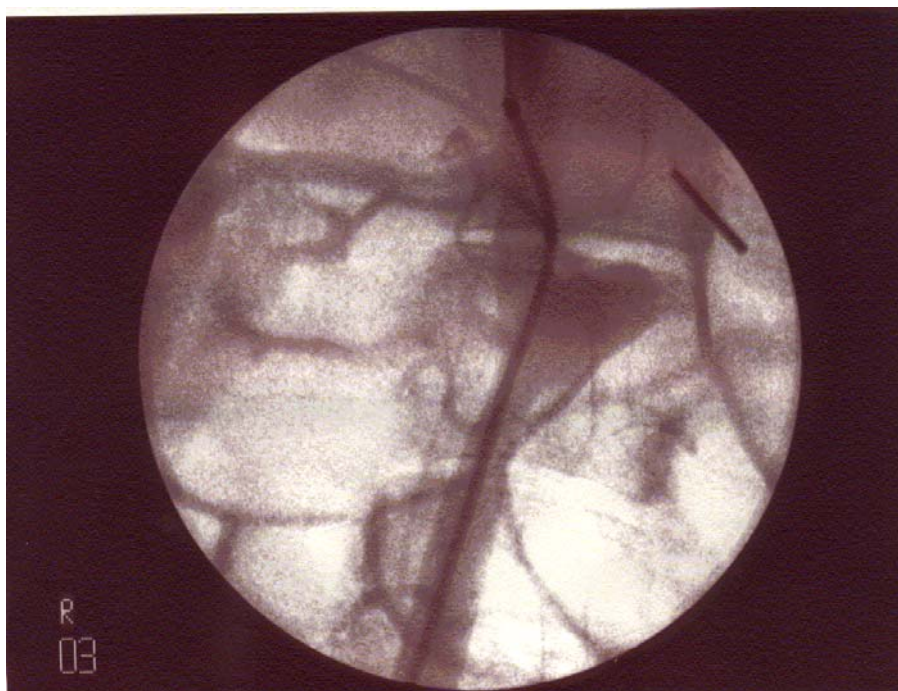


Figura 2: Aortografia mostrando aneurisma sacular e artérias lombares pérvias

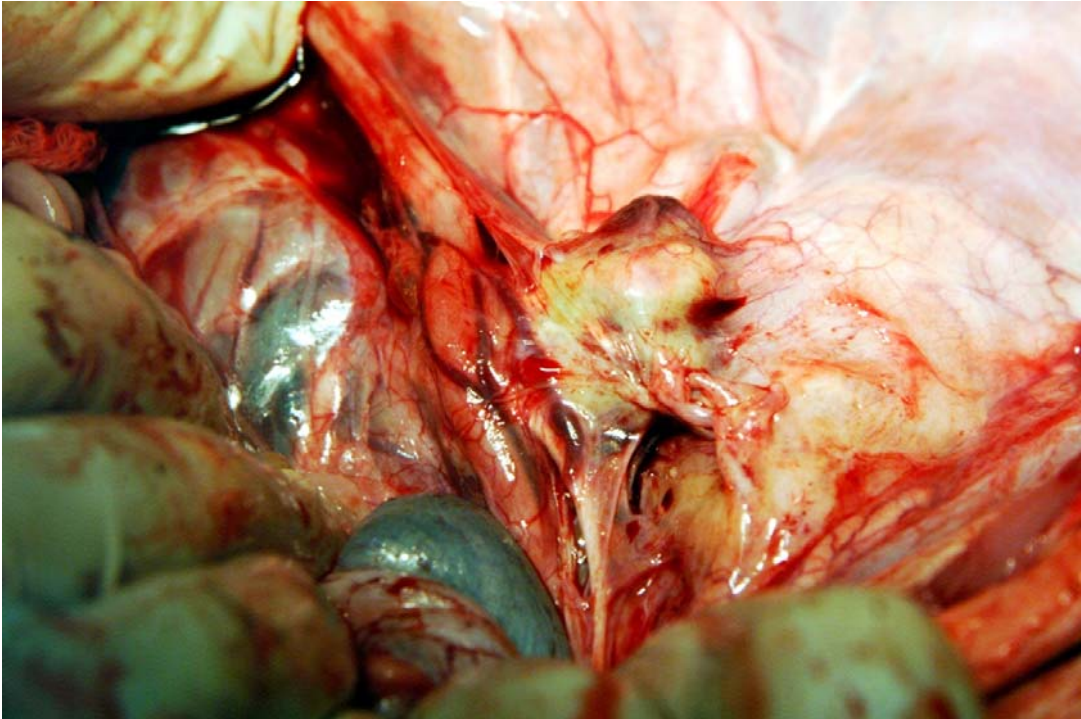


Figura 3: Reação inflamatória perineurisma: integração com estruturas adjacentes

8.1 TROMBOSE

Na análise histológica, todos os animais do estudo apresentaram trombose na parede do aneurisma, sendo que, em sete (63,6%), o trombo preenchia menos que 50% da luz do vaso, e em quatro (36,4%), mais de 50% do diâmetro da aorta aneurismática. Nenhum dos animais evidenciou mais de 90% de oclusão (Tabela 1).

Tabela 1: Percentual da trombose da parede do AAA

Trombose	n	%
< 50%	7	63,6
> 50%	4	36,4
Total	11	100

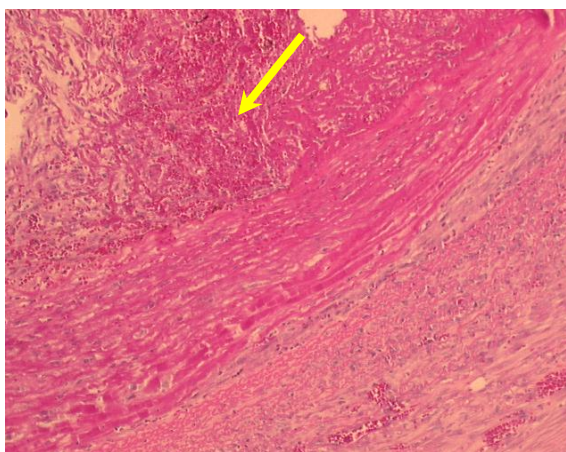


Figura 4: Trombose na parede do aneurisma

Em dois animais, foi encontrada trombose organizada; nos demais, observou-se trombose em organização (Tabela 2).

Tabela 2: Classificação da trombose do AAA

Trombose	n	%	IC95%
Em organização	9	81,8	51,73-96,13
Organizada	2	18,2	12,79-66,36
Total	11	100	

IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Em nove animais (81,8%), foram observadas microcalcificações no trombo mural (Tabela 3).

Tabela 3: Percentual de microcalcificações na trombose

Trombose	n	%
Com microcalcificação	9	81,8
Sem microcalcificação	2	18,2
Total	11	100

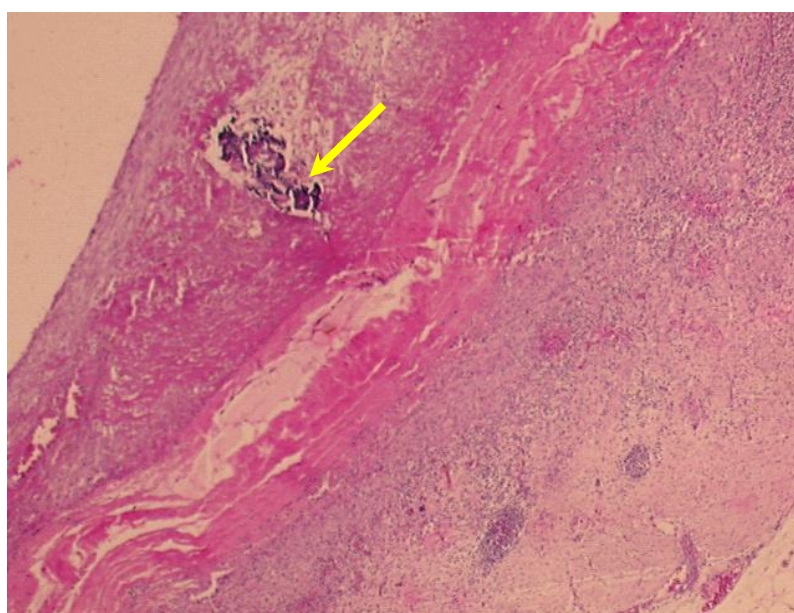


Figura 5: Trombo com calcificação

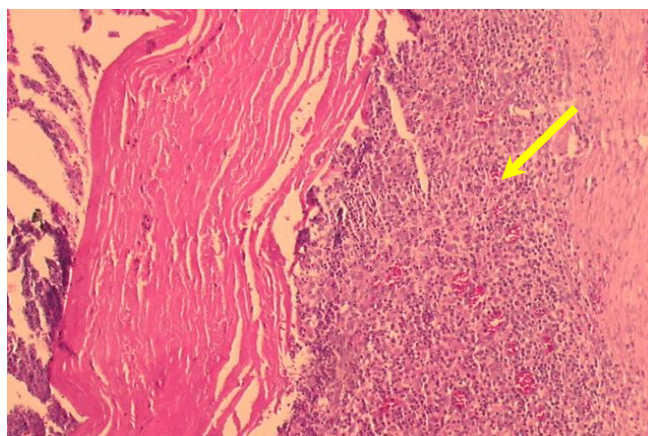
8.2 INFLAMAÇÃO

Processo inflamatório agudo ocorreu nos 11 suínos. Sete animais (63,6%) apresentaram processo crônico, enquanto que fibrose esteve presente em nove (81,8%) (Tabela 4).

Tabela 4: Características da inflamação

Inflamação	n	%	IC95%
Aguda	11	100,0	76,60-100,0
Crônica	7	63,6	33,64-87,22
Fibrose	9	81,8	62,66-99,55

IC95%: intervalo de confiança de 95%.

**Figura 6:** Células inflamatórias e neovascularização

8.3 ESPESSAMENTO MIOINTIMAL

O espessamento miointimal evidente próximo à linha de sutura da bolsa de pericárdio, comparado com a porção da aorta sem lesão, foi classificado como severo em três animais (27,3%). Oito suínos apresentaram microcalcificações na área da sutura e, em sete, havia células inflamatórias associadas, sem evidência de necrose da parede (Tabela 5).

Tabela 5: Análise do espessamento intimal

Espessamento miointimal	n	%	IC95%
Severo	3	27,3	07,45-57,81
Com microcalcificação	8	72,7	42,19-92,55
Associado à inflamação	7	63,6	33,60-87,20
Necrose	0	-	-

IC95%: intervalo de confiança de 95%.

9 DISCUSSÃO

A recente tecnologia endovascular está em desenvolvimento e requer experiências com endopróteses que apresentem biocompatibilidade (o quanto a endoprótese se mantém inerte após ser implantada no sistema arterial) e biofuncionalidade (grau em que exerce sua função e complicações) ⁽³¹⁾. Devido aos aspectos éticos e legais associados à experimentação em humanos, a maneira mais adequada de se realizar tais estudos é iniciando com experiências *in vivo* em modelos animais. Tais modelos devem corresponder à fisiologia e fisiopatologia observadas na situação da lesão em humanos ⁽³¹⁾.

Versalius, em sua obra de 1540, *De Humani Corporis Fabrica*, desenhou um porco sendo usado em experimentação, assim como Galeno fizera há mais de 2.000 anos. Em 1628, William Harvey também utilizou o porco como animal de experimentação para melhor compreender a fisiologia humana, descrevendo os mecanismos da circulação humana ⁽¹⁸⁾.

As semelhanças entre a anatomia e a fisiologia humana e a dos suínos estão amplamente estabelecidas na literatura. Tal similaridade é mais distante em outras espécies, como o cão, o coelho, o rato e o camundongo ⁽³²⁻³³⁾.

Wolf em 1999 ⁽³⁴⁾ comparou as diferenças entre vários animais, como o camundongo, o coelho, o cão, primatas e suínos, e estabeleceram como desvantagens do modelo suíno o rápido aumento de peso, o gasto com a manutenção e a suscetibilidade à fibrilação ventricular quando da realização de oclusão coronária durante um procedimento de angioplastia. Como vantagens, teríamos: o fácil manejo com os animais; o metabolismo lipídico, perfil lipoprotéico e agregação plaquetária mais semelhantes aos dos humanos; a formação de trombo e deposição de fibrina que ocorre após a lesão endotelial; e a semelhança histológica da neo-íntima com a dos humanos.

Outros animais, como os primatas, apresentam características fisiológicas semelhantes aos humanos, porém suas desvantagens são a maior sensibilidade à anestesia; a diversidade da dieta, que varia conforme a espécie; o difícil manuseio dos animais; além do custo muito elevado dos estudos ⁽³⁴⁻³⁷⁾.

Muitos estudos que desenvolvem modelos de aneurismas utilizam o cão como animal de experimentação ^(10, 14); entretanto, o sistema fibrinolítico do cão é mais ativo em comparação ao sistema humano, uma potencial desvantagem na avaliação de trombose após a colocação de dispositivo intravascular ⁽³⁴⁾.

A utilização do cão na confecção do aneurisma não foi considerada em nosso estudo devido às diferenças no sistema de coagulação em relação aos seres humanos e também devido aos aspectos éticos e legais existentes no Brasil por se tratar de um animal doméstico ^(32, 34, 38). Além disso, os modelos que utilizam animais de pequeno porte não são adequados para a experimentação de *stents* e endopróteses devido ao pequeno calibre dos vasos ^(18, 31).

No presente estudo, o porco foi escolhido por apresentar maior similaridade com humanos no que se refere à anatomia, ao sistema fibrinolítico e ao de coagulação ^(31, 39). Quanto à raça dos suínos, não parece haver superioridade ou diferenças importantes ^(31, 39-40). Optamos pela raça Large White, do sexo feminino, por serem animais disponíveis e pelo fato de terem seu destino, linhagem e parentesco conhecidos. Todos os animais foram cedidos pela empresa Agrogem (Montenegro, RS).

O modelo de aneurisma de aorta ideal em experimentação para a avaliação da eficácia das endopróteses em estudos pré-clínicos e para uso como modelo de treinamento das técnicas endovasculares deve incorporar a maior quantidade possível de características encontradas em humanos. Essas características incluem o diâmetro acima de 50% do diâmetro da aorta normal, a manutenção da perviedade das artérias lombares e estabilidade do aneurisma que permita a manipulação cirúrgica semanas ou meses mais tarde ^(18, 14-15).

Apesar dos inúmeros modelos animais criados com diferentes técnicas, parece não haver ainda um modelo que associe vantagens como custo reduzido, baixa morbimortalidade e fácil reprodutibilidade.

O modelo de aneurisma sacular em cães descrito por Economou em 1960 ⁽¹⁸⁾, ressecando a camada adventícia e 70% da média, é de difícil confecção e associado a grande morbimortalidade. A dissecação da camada média parece ser crítica para o sucesso desse modelo: quando abaixo de 60%, ela falha em confeccionar a lesão; quando acima de 70%, ela

tende a romper. Mesmo a modificação dessa técnica por Mirich em 1989 ⁽¹⁹⁾, onde uma faixa da adventícia foi retirada seguida de dilatação por balão, resultou em um diâmetro insatisfatório de 46% (36-58%). Esse modelo é, sem dúvida, muito difícil de ser realizado, e se associa a um alto índice de falha e custo elevado.

O modelo publicado por Hallisey em cães, em 1997, era exclusivamente transluminal. Nesse modelo, a aorta era dilatada com *stent* Palmaz até o dobro do seu diâmetro normal ⁽¹⁸⁾. Como nos modelos já mencionados, as artérias lombares eram preservadas, mantendo a condição anatômica observada em humanos. Infelizmente, esse modelo é de alto custo, e o aneurisma fusiforme assim formado tem como limite a malha metálica do *stent*, que de modo algum se assemelha aos aneurismas observados em humanos.

Outros autores descreveram modelos de interposição em que o enxerto vascular substitui um segmento da aorta por sutura terminoterminal. Os materiais utilizados foram o Dacron ^(18, 41) e veia jugular interna em gluteraldeído ⁽²⁰⁾. Os aneurismas assim criados são fusiformes e servem para avaliar a performance do sistema introdutor e a liberação do dispositivo; não é possível, porém, estudar as respostas biológicas e a integração. Além disso, os ramos colaterais dessas artérias, como as lombares, não são preservados.

Outro modelo bastante utilizado é o que lança mão de remendos com o intuito de alargar um segmento da aorta, formando, assim, um aneurisma. Vários materiais, como fásia muscular ^(10, 17), veia ⁽¹⁶⁾, poliéster ⁽¹¹⁾, peritônio ⁽¹⁵⁾ e Dacron ⁽¹²⁾, já foram utilizados. A maior vantagem desse modelo é permitir a perviedade das artérias lombares. Mais recentemente, foi relatada a criação de aneurisma sacular utilizando-se bolsa de Dacron ⁽²³⁾. Trata-se de um modelo de custo elevado em nosso meio, mas com a vantagem de preservar as artérias lombares e formar um aneurisma estável.

O modelo de aneurisma sacular que utiliza uma bolsa parece ser adequado para testar os dispositivos endovasculares, pois é possível encontrar uma situação semelhante aos aneurismas observados em humanos, com diâmetro, ramos colaterais lombares, perviedade dos ramos terminais, trombose parcial da parede e inflamação.

O pericárdio bovino é um material facilmente adquirido, pois é geralmente descartado nos matadouros e frigoríficos, estando disponível em nosso meio a um custo muito baixo. Seu preparo com gluteraldeído não o torna caro ⁽⁴²⁾.

Também é possível encontrar o pericárdio bovino já preparado em gluteraldeído, pronto para utilização. Ele é testado e utilizado como enxerto em reparos arteriais de rotina

em muitos centros de cirurgia vascular e cardíaca. Está disponível em pedaços de tamanhos variados, otimizado conforme a necessidade e o diâmetro da artéria, o que o torna o custo mais acessível, mesmo quando já manufaturado ⁽²⁵⁾.

A desvantagem do pericárdio bovino é a calcificação ⁽²⁵⁻²⁶⁾, observada em reparos arteriais e em válvulas cardíacas. Neste estudo, observou-se calcificação, porém aqui se trata de ponto positivo; em humanos, os aneurismas costumam apresentar calcificação na parede ⁽³⁰⁾, já que a maioria é de origem aterosclerótica ^(30, 41). Esse achado foi observado em cerca de 15 dias, tempo decorrido entre a confecção do aneurisma e a retirada da peça para a análise histológica.

A maioria dos modelos animais encontrados utiliza a via transperitonial de acesso à aorta, que pode ser associada à elevada mortalidade (17). Nesta linha de pesquisa, utilizamos a técnica retroperitoneal ^(31, 42-43); evitando-se o manuseio das alças intestinais, que pode estar associado a arritmia cardíaca, a edema e distensão, dificultando o fechamento da parede.

A antibioticoprofilaxia foi realizada com cefalosporina de primeira geração, cefalotina em dose única pré-operatória, no momento da indução anestésica, seguindo protocolo já existente ^(10, 12, 39).

O intervalo de tempo entre as fases I e II foi de 15 dias, uma vez que suínos apresentam ganho ponderal de cerca de 1 kg/dia ⁽³¹⁾, elevando os custos de manutenção, e, por outro lado, a maturação de aneurismas relatados é em torno de 2 semanas ⁽²³⁾.

O sistema de anticoagulação realizado antes do clampeamento da aorta para evitar eventos trombóticos ou tromboembólicos foi de 100 UI/kg de peso, também utilizados em outros estudos com cães e suínos ^(23, 31, 39).

Todos os estudos utilizam o jejum pré-operatório de 12 horas. A pré-medicação anestésica tem como objetivos reduzir a apreensão dos animais e diminuir a dose de droga requerida para a anestesia ⁽⁴⁴⁾. Para tanto, foram utilizadas a xilazina e a quetamina.

A xilazina é uma droga alfa-2-agonista, com efeito similar quando administrada por via endovenosa ou intramuscular. Induz rapidamente a sedação e a analgesia e apresenta como efeitos nocivos hipotensão e bradicardia. A dose preconizada de xilazina é de 1,0 a 2,0 mg/kg, e o pico de concentração da droga no plasma ocorre 12 a 14 minutos após a administração intramuscular ⁽⁴⁴⁾. A dosagem de 2,2 mg/kg utilizada em estudo realizado em suínos mostrou-se eficiente e segura ⁽¹²⁾. No presente estudo, a dose utilizada de xilazina 2% foi de 1,0 mg/kg.

A quetamina é um anestésico de rápida ação sobre o sistema nervoso central com propriedade analgésica e relaxante muscular. É um agente efetivo na indução de anestesia em suínos^(12, 42).

A manutenção da anestesia foi feita com isoflurano. Os anestésicos podem apresentar importante papel na patogênese das alterações cardíacas e renais durante o pinçamento aórtico, devido às alterações hemodinâmicas e aos mediadores hormonais. Nessa situação, o halotano parece estar associado a maiores alterações renal que o isoflurano, assim como a efeitos cardiovasculares⁽⁴⁵⁻⁴⁶⁾. Outra importante desvantagem do halotano em suínos é a hipertermia maligna^(39, 40, 47).

Para diminuir a necessidade de agente inalatório e dor pós-operatória, os tecidos superficiais e profundos foram infiltrados com bupivacaína. Esta droga é utilizada em anestesia condutiva local ou locorregional, apresentando bom potencial anestésico e início de efeito moderado. É lipossolúvel e possui duração de efeito superior à de alguns agentes, como a lidocaína⁽⁴⁸⁾.

A intubação orotraqueal é utilizada na maioria dos estudos^(14, 15, 17, 23, 24). Nós utilizamos ventilação por máscara facial com ar ambiente e oxigênio, método também utilizado por vários autores^(42, 31, 39-40), pois ele se mostrou eficaz, sem risco de edema de glote ou necessidade de utilizar atropina para diminuir as secreções.

Os espécimes foram retirados em bloco, ou seja, a aorta juntamente com a bolsa de pericárdio bovino^(23, 31). Os cortes foram realizados no sentido transversal, possibilitando a visualização do pericárdio bovino, da anastomose da bolsa com a aorta e do segmento posterior da aorta. Poucos estudos foram realizados com aneurisma sem a colocação de endoprótese⁽¹⁵⁾; a maioria tem um grupo controle como parâmetro^(10, 15, 17). Nós utilizamos o estudo histológico com fixação por formaldeído 10% em bloco de parafina, corado com hematoxilina e eosina, possibilitando a avaliação das características do trombo, inflamação e presença de calcificações. Uflacker e Brothers em 2006⁽²³⁾, utilizando material sintético, evidenciaram trombo com retração e calcificação na sutura após seis semanas e trombo organizado com retração na 12ª semana. No presente estudo, observou-se trombo organizado com microcalcificações e calcificações na sutura após duas semanas.

O tamanho da amostra foi baseado em estudos prévios que utilizaram animais de experimentação^(10-12, 15, 17, 19, 23). No entanto, há poucos estudos com o objetivo específico de

descrever aneurismas exclusivamente como modelos. Este é um estudo descritivo dos achados de um novo modelo de aneurisma ⁽⁴⁹⁾.

Em todos os animais, observou-se a formação de trombos murais, como ocorre em aneurismas verdadeiros que comprometem de 30 a 90% da luz. À microscopia, foram observadas calcificações na região do trombo em 82% dos animais. Havia infiltrado linfoplasmocitário no enxerto e na região perienxerto, com fibrose em 82% dos animais. Em três animais houve espessamento miointimal considerável, e em oito, microcalcificações. Nenhum dos animais apresentou necrose da parede do aneurisma, e em todos havia integridade da linha de sutura.

As complicações relatadas em alguns estudos, como paralisia de patas posteriores ^(11, 15, 17, 20, 23), hérnia de parede ⁽²³⁾, morte por complicações anestésicas ^(11, 39-40), insuficiência renal ^(15, 19), perfuração intestinal e sepse ⁽¹⁷⁾, ruptura precoce ^(17, 19) e trombose da aorta e artérias ilíacas ⁽²³⁾ não foram observadas neste estudo.

Em resumo, neste estudo, foi desenvolvido com sucesso um modelo experimental de aneurisma em porcos da raça Large White utilizando-se uma bolsa de pericárdio bovino. A mortalidade do grupo estudado foi zero, e as características do aneurisma foram similares às encontradas em humanos: reação inflamatória parietal, periadvencial e calcificações da parede. Em nenhum caso observou-se ruptura do aneurisma ou complicações anestésicas ou locais. Todos os animais apresentaram aneurismas pérvios após o implante da bolsa de pericárdio bovino.

CONCLUSÃO

O presente estudo apresenta um modelo único, que utiliza material biocompatível de baixo custo e cuja tecnologia de preparo é desenvolvida em nosso meio. O uso de pericárdio bovino, além de vantagens econômicas, apresenta facilidade de manuseio pelo cirurgião e características muito semelhantes ao tecido autólogo em sua integração à parede celular. O modelo aqui descrito atendeu aos objetivos iniciais de apresentar diâmetro maior que 50% da aorta inicial, manter esse vaso, seus ramos colaterais e terminais pérvios, e possuir características estruturais semelhantes às dos aneurismas encontrados em humanos: reação inflamatória parietal, periadvencial e calcificações da parede. As técnicas anestésica e operatória desenvolvidas foram satisfatórias, e a morbimortalidade foi nula no período avaliado.

REFERÊNCIAS

1. BREWSTER, D.C.; CRONENWETT J.L.; HALLET J.W. et al. Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms. **Journal of Vascular Surgery**, v. 37, p. 1106-1117, 2003.
2. BLUM, U.; VOSHAGE, G.; LAMMER, J; BEYERSDORF F.; TOLLNER D; KRETSCHMER G. et al. Endoluminal stent-grafts for infrarenal abdominal aortic aneurysms. **New England Journal of Medicine**, v. 336, p. 13-20, 1997.
3. PRINSSSEN, M; VERHOEVEN, E.L.G.; BUTH. J; CUYPERS P.W.M; VAN SAMBEEK M.R.H.M; BALM R. et al. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. **New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 16, p. 1607-1679, 2004.
4. HOOD, D.B. e HODGSON, K.J. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for iliac artery occlusive disease. **Surgical Clinics of North America**, v. 79, n. 3, p. 575-597, 1999.
5. MAY, J.; WHITE, G.H.; HARRIS, J.P. Devices for aortic aneurysm repair. **Surgical Clinics of North America**, v. 79, n. 3, p. 507-527, 1999.
6. MARTINEZ, R.; LOPEZ, J.R.; DIETHRICH, E.B. Stenting for abdominal aortic occlusive disease. **Texas Heart Institute Journal**, v. 24, p. 15-22, 1997.

7. OURIEL, K.; GLAIR, D.G.; GREENBERG, R.K; LYDEN S.P; O'HARA P.I; SARAC T.P. et al. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: device-specific outcome. **Journal of Vascular Surgery**, v. 37, p. 991-998, 2003.
8. WHITE, G.H. What are the causes of endotension? **Journal of Endovascular Therapy**, v. 8, p. 454-456, 2001.
9. GORIN, D.R.; ARBID, E.J.; D'AGOSTINO, R. YUCEL, E.K; SOLOVAY K.S; LA MORTE W.W et al. A new generation endovascular graft for repair of abdominal aortic aneurysms. **American Journal of Surgery**, v. 173, p. 159-164, 1997.
10. CHUTER, T.; VISCOMI, S.; SLATER J; NOWYGROD R; RISBERG B. Canine model of abdominal aortic aneurysm treated by endovascular graft implantation. **Cardiovascular Surgery**, v. 5, n. 5, p. 490-496, 1997.
11. SKILLERN, C.S.; STEVENS, S.L.; PIERCY, K.T; DONNELL R.L; FREEMAN M.B; GOLDMAN M.D. Endotension K in an experimental aneurysm model. **Journal of Vascular Surgery**, v. 36, n. 4, p. 815-817, 2002.
12. DIAZ, S.; UZIEBLO, M.R.; DESAI, K.M; LI S.T; MARX W.F; HUDSON S.B; TALCOTT M.R; BAC K.T; GERAGHTY P.J et al. Type II endoleak in porcine model of abdominal aortic aneurysm. **Journal of Vascular Surgery**, v. 40, n. 2, p. 339-344, 2004.
13. LEROUGE, S.; RAYMOND, J.; SALAZKIN, I; QIN Z; GABOURY L; CLOUTIER G. et al. Endovascular aortic aneurysm repair with stent-grafts: experimental models can reproduce endoleaks. **Journal of Vascular Intervention Radiology**, v. 15, p. 971-979, 2004.

14. WU, M.H.; SHI, Q.; BATTACHARYA, SAUVAGE L.R. Development of a symmetric canine abdominal aortic aneurysm model with clinical relevance for endovascular graft studies. **Journal of Investigation Surgery**, v. 14, n. 4, p. 235-239, 2001.
15. SUN, F.; HERNANDEZ, J.; MIGUEL, C ; CRISOSTOMO V ; PINEDA L.F ; QIAN Z. et al. A new abdominal aortic aneurysm model created with anterior patch of peritoneum: initial results in 7 pigs. **Chinese Medical Journal**, v. 114, n. 8, 2001. Disponível em <http://www.cmj.org>.
16. ETON, D.; WARNER, D.; OWENS, C; McCLENIC B.; CAVA R; OFEC B. et al. Results of endoluminal grafting in an experimental aortic aneurysm model. **Journal of Vascular Surgery**, v. 23, p. 819-831, 1996.
17. RUIZ, C.E.; ZHANG, H.P.; BUTT, A.I.; WHITTAKER, P. Percutaneous treatment of abdominal aortic aneurysm in a swine model. **Circulation**, v. 96, p. 2438-2448, 1997.
18. NARAYANASWAMY, M.; WRIGHT, K.C.; KANDARPA, K. Animal models for atherosclerosis, restenosis, and endovascular graft research. **Journal of Vascular Intervention Radiology**, v. 11, n. 1, p. 5-17, 2000.
19. MIRICH, D.; WRIGHT, K.C.; WALLACE, S; YOSHIOKA T; LAWRENCE D.D; GIANTURCO C. et al. Percutaneously placed endovascular grafts for aortic aneurysms: feasibility study. **Radiology**, v. 170, p. 1033-1037, 1989.
20. WHITBREAD, T.; BIRCH, P.; ROGERS, S; MAJEED A; ROCHESTER J; BEARD J.D. et al. A new animal model for abdominal aortic aneurysms: initial results using a multiple-wire stent. **Journal of Vascular and Endovascular Surgery**, v. 11, p. 90-97, 1996.
21. DOBRIN, P.B. Animal models of aneurysms. **Annals of Vascular Surgery**, v. 13, n. 6, p. 641-648, 1999.

22. ANIDJAR, S.; DOBRIN, P.B.; CHEJFEC, G.; MICHEL, J.B. Experimental study of determinants of aneurismal expansion of the abdominal aorta. **Annals of Vascular Surgery**, v. 8, n. 2, p. 127-136, 1994.
23. UFLACKER, R. e BROTHERS, T. Filling of the aneurysmal sac with DEAC-glucosamine in an animal model of abdominal aortic aneurysm following stent-graft repair. **Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 47, p. 425-436, 2006.
24. HOSHINA, K. e DALMAN, R.L. Hemodynamic influences on abdominal aortic aneurysm disease. **VascularWeb**, 2006. Disponível em: www.vascularweb.org.
25. BIASI, G.M.; STERNJAKOB, S.; MINGAZZINI, P.M; FERRARI SA. Nine years experience of bovine pericardium patch angioplasty during carotid endarterectomy. **Journal of Vascular Surgery**, v. 36, p. 271-277, 2002.
26. STOLF, N.; BRANDÃO, C.; FABER, C; FERNANDES P.M.P; COSTA R; JATENE A.D. Pseudo-aneurisma em tubo valvado de pericárdio bovino corrugado após reconstrução da aorta ascendente: relato de caso. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 14, n. 4, p. 340-343, 1999.
27. BECKER, M. e EHRENSPERGER F. The histocompatibility of a new bovine pericard graft. **Research in Experimental Medicine**, v. 186, p. 221-227, 1986.
28. CLOFT, H.J.; KALIMES, D.F.; LIN, H.B. et al. Bovine type I collagen as an endovascular stent-graft material: biocompatibility study in rabbits. **Radiology**, v. 214, p. 557-562, 2000.

29. KAPAN, S.; KAPAN, M.; GOSKOY, E; KARABICAK I; OKATAR I.I. Comparison of PTFE, pericardium bovine and fascia lata for repair of incisional hernia in rat model, experimental study. **Hernia**, v. 7, p. 39-43, 2003.
30. KUMAR, V.; ABBAS, A.K.; FAUSTO, N. **Robbins e Cotran. Patologia: bases patológicas das doenças**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
31. DUTRA, C.F. **Análise morfométrica digital na parede aórtica de suínos após implantes de stents não revestidos versus stents revestidos com Dacron**. 2001. Dissertação (Mestrado em Medicina), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2001.
32. FERREIRA, M.F.; HOCHMAN, B.; BARBOSA, M.V.J. Modelos experimentais em pesquisa. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 20, n. 2, p. 28-34, 2005.
33. MARIANO, M. Minisuíno (minipig) na pesquisa biomédica experimental. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 18, n. 5, p. 387-391, 2003.
34. WOLF, G.Y.; GERTZ, S.D.; BANAI, S. Animal models in syndromes of accelerated arteriosclerosis. **Annals of Vascular Surgery**, v. 13, n. 3, p. 328-338, 1999.
35. SOULA, P.; OTHÉE, B.J.; OTAL, P. et al. Macroporus polyester-covered stent an experimental abdominal aortic aneurysm model. **Journal of Endovascular Therapy**, v. 8, n. 4, p. 390-400, 2001.
36. LIN, P.H.; JOHNSON, C.K.; PULLIUM, J.K; KOFFRON A.J; CONKLIN B; TERRAMINI T.T. et al. Transluminal stent graft repair wallgraft endoprosthesis in a porcine arteriovenous graft pseudoaneurysm model. **Journal of Vascular Surgery**, v. 37, p. 175-181, 2003.

37. BERCELI, S.A.; DAVIES, M.G.; KENAGY, R.D; CLOWES AN. Flow-induced neointimal regression in baboon polytetrafluoroethylene grafts is associated with decreased cell proliferation and increased apoptosis. **Journal of Vascular Surgery**, v. 36, p. 1248-1255, 2002.
38. SCHNAIDER, T.B.; SOUZA, C. Aspectos éticos da experimentação animal. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 53, n. 2, p. 278-285, 2003.
39. PASA, M. B. **Estudo morfométrico do espessamento intimal secundário ao implante de stent em artérias carótidas de suínos**. 2001. Dissertação (Mestrado em Medicina: Cirurgia), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2001.
40. CARAMORI, P.R.A. **Reestenose pós-angioplastia: modelo experimental de angioplastia em carótida de suínos e estudo da ação do pentosam polissulfato no fenômeno da reestenose**. 1995. Dissertação (Mestrado em Medicina: Cardiologia), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 1995.
41. MOORE, W.S. **Vascular surgery: a comprehensive review**. 6ª ed. Filadélfia: Saunders, 2002.
42. FRANÇA, L.H.G.; PEREIRA, A.H.; PERINI, S.C; ARGENTA R; AVELINE C.C; MOLLERKE R.D. et al. Modelo experimental de aneurisma sacular da artéria ilíaca comum com pericárdio bovino em suínos. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 4, n. 4, p. 353-356, 2005.
43. GRÜDTNER, M.A.; PEREIRA, A.H.; COSTA, L.F.M; SOUZA G.G; ARGENTA R; LONGHI J.A. Efeitos a curto prazo de “stents” não recobertos com politetrafluoroetileno em aorta de suínos: um modelo experimental. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 19, n. 2, p. 126-130, 2004.

44. PRADO FILHO, O.R.; STEFFENS, V.A.; SANTOS, A.B.; et al. Xilazina como pré-medicação para anestesia com tiopental sódico em cães. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 15, n. 2, 2000. Disponível em: <http://www.scielo.br/acb>.
45. BISINOTO, F.M.B. e BRAZ, J.R.C. Efeitos do halotano, isoflurano e sevoflurano sobre a função renal em cães sob pinçamento aórtico infra-renal. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 53, n. 6, p. 767-783, 2003.
46. UNDELSMANN, A.; MUNHOZ, D.; CINTRA, A; SANTOS J.E.T. Efeitos hemodinâmicos da oclusão da aorta durante anestesia inalatória com isoflurano e sevoflurano. Estudo experimental em cães. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 56, n. 3, p. 239-252, 2006.
47. MARTINS, S.E.C.; NUNES, N.; REZENDE, M.S.P. Efeitos do desflurano, sevoflurano e isoflurano sobre variáveis respiratórias e hemogasométricas em cães. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 40, n. 3, p. 190-196, 2003.
48. MENEZES, M.S.; GOZZANI, J.L. Analgesia pós-operatória em pacientes pediátricos: estudo comparativo entre anestésico local, opióides e antiinflamatório não esteróide. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 52, n. 2, p. 175-184, 2002.
49. CALEGARI-JACQUES, J.S.M. **Bioestatística: princípios e aplicações**. Porto Alegre: Artmed, 2003.