

Efeito do cilostazol na hiperplasia neointimal em artérias ilíacas de suínos submetidas à angioplastia transluminal

Effect of cilostazol on neointimal hyperplasia in iliac arteries of pigs after transluminal angioplasty

JOEL ALEX LONGHI¹; ADAMASTOR HUMBERTO PEREIRA¹

R E S U M O

Objetivo: avaliar se a administração sistêmica de cilostazol reduz a hiperplasia neointimal nas artérias ilíacas de suínos submetidas à angioplastia com cateter balão. **Métodos:** vinte suínos foram submetidos à angioplastia com cateter balão 6x40 mm na artéria ilíaca comum direita, guiada por ultrassonografia com Doppler. Os animais foram randomizados em dois grupos: grupo 1 (n=10), no qual foi administrado cilostazol 50mg em duas doses diárias, e grupo 2 (n=10), considerado controle. Após 30 dias, os animais foram mortos, e as artérias ilíacas preparadas para análise histológica. Os cortes histológicos foram digitalizados e analisados por morfometria digital. A análise estatística foi realizada com o teste *t* de Student e o de Mann-Whitney. **Resultados:** comparando as artérias ilíacas submetidas à angioplastia com as artérias não submetidas à angioplastia, houve hiperplasia neointimal significativa (0,228 versus 0,119 mm²; p=0,0001). Nas artérias submetidas à angioplastia, não houve diferença entre o grupo 1 (cilostazol) e o grupo 2 (controle) na área do lúmen (2,277 versus 2,575 mm²; p=0,08), área da íntima (0,219 versus 0,237 mm²; p=0,64), área da média (2,262 versus 2,393 mm²; p=0,53) e no percentual de obstrução neointimal (8,857 versus 9,257 %; p=0,82). **Conclusão:** O uso de cilostazol 50mg administrado em duas doses diárias durante 30 dias não reduziu a hiperplasia neointimal em artérias ilíacas de suínos submetidas à angioplastia com cateter balão.

Descritores: Neointima. Hiperplasia. Inibidores da Fosfodiesterase. Angioplastia Transluminal. Artéria Ilíaca.

INTRODUÇÃO

A doença arterial obstrutiva periférica apresenta prevalência que pode chegar a 20% nos pacientes com mais de 70 anos de idade e é importante causa de morbidade¹. Quando indicado o tratamento com intervenção, a técnica endovascular representa o tratamento inicial na maioria das classificações anatômicas nos diferentes sítios arteriais^{1,2} e em várias condições clínicas. A taxa de sucesso inicial do tratamento endovascular é alta, superando 90% no segmento aortoilíaco, porém a perviabilidade cai ao longo do tempo devido a reestenose^{3,4}.

Fármacos têm sido utilizados na tentativa de reduzir o risco de reestenose após procedimentos vasculares percutâneos. O cilostazol possui efeito antiplaquetário, vasodilatador e antiproliferativo⁵⁻⁷. É um inibidor seletivo da fosfodiesterase III e promove o aumento da adenosina 3',5'-monofosfato cíclico nas plaquetas e nas células musculares lisas. A sequência de eventos estimula a rápida regeneração de células endoteliais, que inibe a formação neointimal por dois mecanismos: bloqueio do crescimento anormal de células musculares lisas vasculares (CMLV) e melhora da fun-

ção endotelial^{5,6,8-12}. Esses mecanismos podem ser responsáveis pela redução da reestenose após *stent* coronariano verificada em ensaios clínicos e metanálises^{13,14}.

Há estudos com pequeno número de pacientes analisando o uso de cilostazol após procedimentos endovasculares periféricos, especialmente no segmento femoropoplíteo, com resultados iniciais favoráveis^{15,16}. No entanto, não está definido se sua aplicação pode ser estendida a outros sítios arteriais.

O objetivo do trabalho é avaliar se a administração sistêmica de cilostazol reduz a hiperplasia neointimal nas artérias ilíacas de suínos submetidas à angioplastia com cateter balão.

MÉTODOS

Os procedimentos foram realizados em 20 suínos da raça *Large White*, originados de diferentes matrizes, com média de idade de oito semanas, na Unidade de Experimentação Animal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), com acompanhamento de um veterinário e uma enfermeira. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA e

1. Programa de Pós-Graduação em Medicina – Ciências Cirúrgicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil.

conduzido conforme protocolo da Unidade de Experimentação Animal do HCPA. Projeto número 09-150.

Os critérios de exclusão estabelecidos previamente à execução do experimento foram: trombose ou ruptura do segmento submetido à angioplastia; reintervenção devido a sangramento; óbito do animal antes do prazo estabelecido para a retirada dos segmentos arteriais; falhas técnicas no preparo ou no processamento dos tecidos.

Os suínos foram pré-medicados com cetamina (15mg/kg) e midazolam (0,8mg/kg) por via intramuscular. Após dez minutos, foi realizado o acesso à veia cefálica para administração de solução salina 0,9% (5ml/kg/h). Durante o procedimento, os animais receberam oxigênio 100% através de máscara facial, que, acoplada ao focinho, permitia a monitoração da frequência respiratória. Também foi monitorada a frequência cardíaca e o reflexo de retirada da pata anterior. Os animais foram mantidos sob sedação profunda, através de administração "em bolo" de propofol. Foi realizada infiltração com lidocaína (4mg/kg) no local do acesso à artéria femoral. Antes do início do procedimento, foram administrados o analgésico tramadol (2mg/kg) e o antimicrobiano cefazolina (20mg/kg).

A artéria femoral comum direita foi exposta cirurgicamente. Através de punção direta da artéria femoral comum com agulha 18G, foi introduzido fio guia hidrofílico 0,035 pol e inserido introdutor 6 Fr de 11cm. Sob controle ecográfico, o fio guia foi direcionado até a aorta abdominal. Nesse momento, os animais receberam heparina intravenosa (Heptar, Eurofarma) na dose de 100UI/kg. A ultrassonografia com Doppler (equipamento TITAN, SonoSite) foi realizada no transoperatório para aferição dos diâmetros da artéria ilíaca comum direita e da aorta abdominal distal. A seguir, realizou-se o posicionamento do cateter balão 6x40 mm (Passeo-35, Biotronik) na artéria ilíaca comum direita, a partir da trifurcação da aorta sob controle ecográfico. A angioplastia foi realizada durante um minuto com pressão de 8atm. O diâmetro do cateter balão selecionado foi para se obter o dimensionamento 10-20 % superior ao da artéria ilíaca comum nessa faixa etária, semelhante ao adotado nas intervenções em pacientes. Ao término da angioplastia, a ultrassonografia com Doppler foi novamente realizada para confirmação da perviedade arterial do segmento ilíaco. Após a retirada do introdutor e do fio guia, a artéria femoral comum foi suturada, e a região inguinal fechada com fio inabsorvível. Não houve complicações transoperatórias.

Os animais foram distribuídos em dois grupos e a randomização do tratamento realizada através do site <http://www.randomization.com>. Grupo 1 – os animais foram submetidos à angioplastia e à administração de cilostazol (Vasativ, Eurofarma) 50mg em duas doses diárias iniciadas no primeiro dia de pós-operatório e administradas até o 30º dia; grupo 2 (controle) – animais submetidos somente à angioplastia. Os animais foram marcados com brincos numerados de cores diferentes para adequada identificação.

No período pós-operatório, os animais foram alojados em baias específicas, com água corrente e ração balanceada para a idade e sem suplementação lipídica adicional. Após 30 dias, os animais foram novamente anestesiados e submetidos à laparotomia mediana com exposição da aorta abdominal e das artérias ilíacas. Os espécimes cirúrgicos, contendo a aorta abdominal distal e as artérias ilíacas, foram removidos em bloco após uma dose letal de tiopental sódico a 2,5%.

Para avaliação com a microscopia óptica, os espécimes cirúrgicos foram irrigados com solução de NaCl 0,9% e fixados em solução de formalina tamponada neutra a 10%. As artérias ilíacas comuns direitas (submetidas à angioplastia) e esquerdas (não submetidas à angioplastia) foram seccionadas transversalmente em três pontos medidos a partir da trifurcação aórtica: 10mm, 20mm e 30mm. Esses pontos correspondem, respectivamente, às localizações 25, 50 e 75% do comprimento do balão utilizado (40mm). Os segmentos foram incluídos em blocos de parafina, seccionados em cortes de 4µm e corados com as técnicas hematoxilina-eosina, de Verhoeff e orceína.

As imagens dos cortes histológicos foram digitalizadas para a análise morfométrica através dos programas de morfometria e análise de imagem *Image-Pro Plus* versão 6.0 (Media Cybernetics – Silver Spring, EUA) e *Image* (Scion Corporation – EUA). As imagens dos cortes histológicos foram digitalizadas a partir da microscopia óptica convencional: microscópio com lentes planocromáticas (Zeiss Axiostar – Alemanha) com fototubo ajustado para magnificação de 0,25, câmera de circuito fechado colorida (Sony DXC-151 – Japão) e placa de conversão analógica digital (*Image-Pro Plus Capture Kit*, Media Cybernetics – Silver Spring, EUA), gerando arquivos de imagem com 2560x1920 pixels. As imagens foram digitalizadas com aumento microscópico de 40 vezes.

A planimetria das áreas do lúmen arterial, da camada íntima e da camada média foi realizada com técnica automatizada, sem a interferência do observador. A área do lúmen foi obtida por medida direta da área delimitada pelo endotélio; a da íntima, subtraindo-se a área do lúmen da área delimitada pela lâmina elástica interna; a área da média, subtraindo-se a área do lúmen e da íntima da delimitada pela lâmina elástica externa. Os resultados das medidas morfométricas das áreas do lúmen, da íntima e da média estão apresentados em números absolutos (milímetros quadrados), utilizando-se a média das áreas dos três segmentos obtidos de cada artéria. Adicionalmente, foram calculados a soma da área da média e da área da íntima e o percentual de obstrução neointimal dividindo-se a área da íntima pela área delimitada pela lâmina elástica interna.

Na estatística descritiva, utilizou-se a média e o desvio padrão para as variáveis paramétricas, e a mediana e os intervalos interquartis para as variáveis não paramétricas. Na comparação entre os grupos, foram utilizados o teste *t* de Student e o teste de Mann-Whitney. O

valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Todos os 20 animais submetidos à angioplastia concluíram o estudo. A perviedade das artérias ilíacas foi avaliada diretamente durante a retirada dos tecidos para análise histológica. Não houve diferença no peso dos animais entre os grupos (24,83 *versus* 22,90 kg; $p = 0,34$). O diâmetro da artéria ilíaca comum direita (média de três aferições) também não foi diferente (5,07 *versus* 4,87 mm; $p = 0,39$).

Comparando-se a área da íntima na artéria ilíaca comum direita (submetida à angioplastia) com a área da íntima na artéria ilíaca comum esquerda (não submetida à angioplastia), observa-se hiperplasia neointimal significativa (0,228 *versus* 0,119 mm²; $p = 0,00001$) (Figuras 1 e 2). Essa diferença persiste mesmo quando estratificada pelo grupo 1 (cilostazol) e grupo 2 (controle) (Figura 3). Os dados da morfometria digital das artérias ilíacas comuns direitas submetidas à angioplastia com cateter balão são apresentados na tabela 1. Comparando os grupos (cilostazol *versus* controle), não há diferença na área do lúmen, área da íntima, área da média, área da média + íntima e no percentual de obstrução neointimal (Tabela 1 e Figura 4).

DISCUSSÃO

A reestenose após angioplastia com cateter balão é causada pelo remodelamento elástico negativo e pela proliferação e migração das células musculares lisas vasculares (CMLV)¹⁷. Nesse modelo, a resposta da parede arterial ao dano provocado pela angioplastia é a liberação de fatores de crescimento e outros fatores biologicamente ativos, que mudam a composição da matriz extracelular e promovem a mudança fenotípica das CMLV de contráteis para sintéticas (desdiferenciação), levando à proliferação

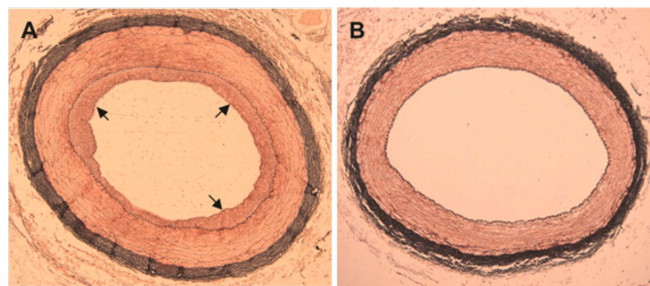


Figura 1 - Fotomicrografia das artérias ilíacas comuns de um mesmo suíno (coloração pelo método orceína, aumento original de 40 vezes); **A)** Artéria ilíaca comum direita submetida à angioplastia demonstrando a hiperplasia neointimal (setas). Em **B)**, artéria ilíaca comum esquerda não submetida à angioplastia (artéria normal).

das células na camada média e migração para a camada íntima, formando a neointima¹⁸.

Modelos animais com suínos refletem melhor a fisiopatologia da reestenose que ocorre nos humanos, com fases da formação neointimal similares¹⁹⁻²¹. Além disso, os suínos apresentam semelhanças na anatomia vascular, no sistema de coagulação e na fisiologia; e em animais de médio porte, podem ser utilizados os mesmos materiais utilizados em humanos, sem a necessidade de adaptações¹⁹.

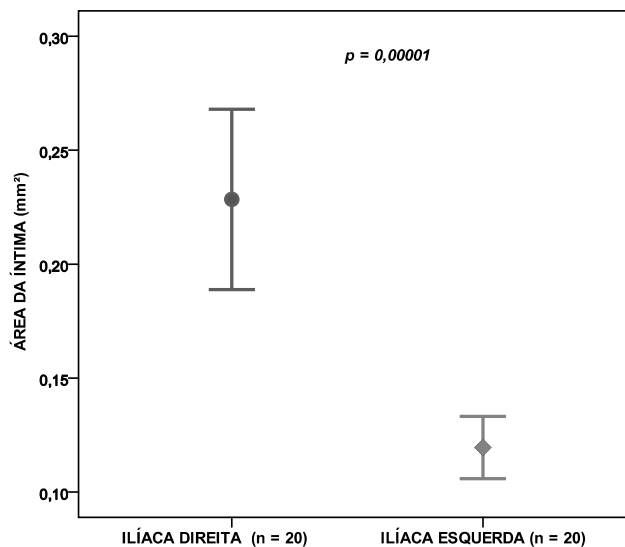


Figura 2 - Comparação entre a área da íntima na artéria ilíaca direita (submetida à angioplastia) e na ilíaca esquerda. O valor do p demonstra que houve hiperplasia neointimal estatisticamente significativa nas artérias submetidas à angioplastia.

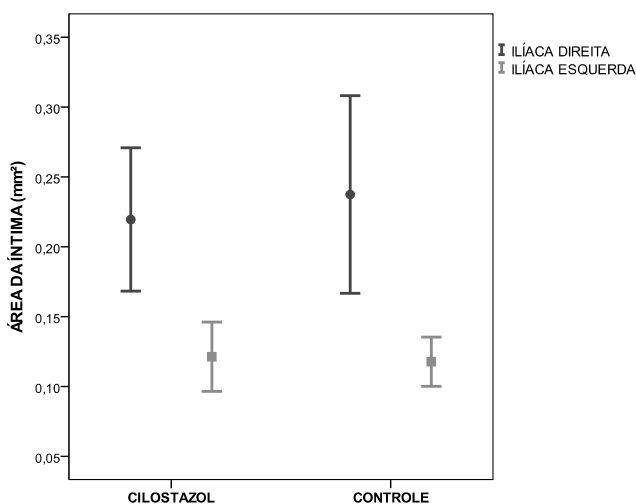


Figura 3 - Comparação entre a área da íntima na artéria ilíaca direita, submetida à angioplastia, e na artéria ilíaca esquerda. O valor do p demonstra que houve hiperplasia neointimal estatisticamente significativa nas artérias submetidas à angioplastia, mesmo quando estratificado pelos grupos cilostazol e controle.

Grupo 1 = Cilostazol 50 mg duas vezes ao dia
Grupo 2 = Controle

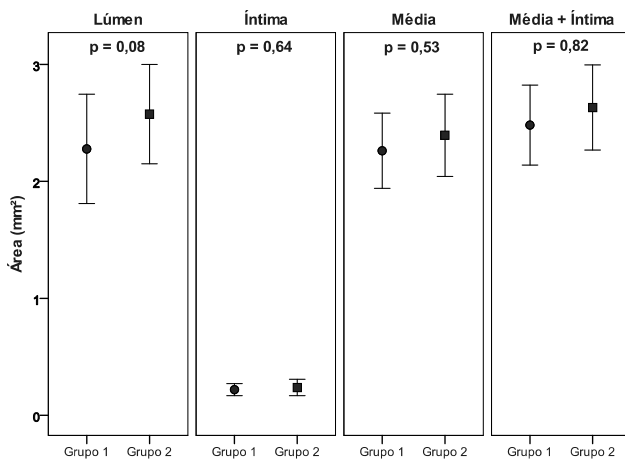


Figura 4 - Comparação entre as áreas do lúmen, da íntima, da média e da média mais íntima entre os grupos. O valor do p demonstra que não houve diferença entre os grupos cilostazol e controle.

O modelo experimental suíno de angioplastia com cateter balão em artérias coronárias conseguiu provocar hiperplasia neointimal significativa somente quando houve ruptura da lâmina elástica interna²². Em artérias carótidas de ratos, os resultados são semelhantes²³. Trabalho prévio comparando angioplastia *versus* angioplastia com *stent* em artérias ilíacas de suínos concluiu que o uso do *stent* provoca maior hiperplasia neointimal²³. Esses trabalhos prévios também utilizavam a técnica de múltiplas angioplastias com o objetivo de provocar maior lesão à parede arterial. Neste estudo, houve hiperplasia neointimal significativa, mesmo utilizando o sobredimensionamento do cateter balão comumente utilizado na prática clínica de até 20% e insuflação única do cateter balão, o que pode ter provocado menor lesão à parede arterial em comparação a estudos que utilizam um maior sobredimensionamento e múltiplas insuflações. A opção pela utilização da técnica sem *stent* reside no fato de que, apesar de a maioria dos trabalhos avaliar o uso de cilostazol em procedimentos com uso de *stent* em artérias coronárias¹³, carótidas ou periféricas^{15,16}, a angioplastia isolada com cateter balão no segmento ilíaco ainda permanece como procedimento importante na terapêutica endovascular.

Estudos experimentais demonstraram que em torno de quatro semanas a hiperplasia neointimal está completa, semelhante à identificada nos humanos em seis a 12 meses^{24,25}. Um período maior de administração de cilostazol provavelmente não acrescentaria benefício. Uma das limitações deste estudo é a avaliação da resposta da parede de artérias normais. A extrapolação dos dados é limitada, pois no contexto clínico as artérias tratadas apresentam estenoses ou oclusões ateroscleróticas. O uso de dieta aterogênica parece não aumentar a hiperplasia neointimal em resposta à lesão da parede vascular em modelo suíno²⁶.

A dose de cilostazol de 50mg em duas doses diárias utilizada neste estudo é similar à dose máxima utilizada em adultos, e não foram observados efeitos adversos ou alteração no padrão comportamental nos suínos tratados. Outra limitação do estudo é a não administração de outros agentes antiplaquetários, como ácido acetilsalicílico, clopidogrel e ticlopidina, utilizados em estudos clínicos¹⁰. No entanto, a utilização isolada do cilostazol permite avaliar o efeito da droga, já que a associação com outros fármacos pode ter efeito biológico diverso. Estudos com modelos animais prévios demonstraram que a administração do cilostazol reduziu a hiperplasia neointimal em modelos animais que estudaram artérias coronárias²⁷, carótidas²⁸ e em enxertos venosos^{29,30}. Somente um estudo, em modelo canino, avaliou o efeito do cilostazol na artéria ilíaca. Foi realizada angioplastia com *stent* associado à embolização com molas da femoral comum para redução do fluxo no eixo ilíaco. Os resultados demonstraram redução da hiperplasia neointimal e ausência de oclusão trombótica no grupo cilostazol, comparativamente ao grupo controle³¹.

Este é o primeiro estudo em suínos que avaliou o uso de cilostazol na hiperplasia neointimal em arterial ilíacas. Além disso, o trabalho utilizou a técnica de angioplastia guiada por ultrassonografia com Doppler, o que permitiu aferir com precisão o diâmetro arterial e a consequente escolha adequada do diâmetro do cateter balão.

Os dados deste trabalho permitem concluir que a angioplastia com cateter balão provocou hiperplasia neointimal significativa na artéria ilíaca de suínos. O uso de cilostazol 50mg em duas doses diárias durante 30 dias

Tabela 1 - Dados da morfometria digital.

	Cilostazol (n=10)	Controle (n=10)	p
Área do lúmen (mm ²)	2,277 ± 0,654	2,575 ± 0,594	0,08
Área da íntima (mm ²)	0,219 ± 0,071	0,237 ± 0,098	0,64
Área da média (mm ²)	2,262 ± 0,449	2,393 ± 0,492	0,53
Área da média + íntima (mm ²)	2,481 ± 0,478	2,631 ± 0,508	0,50
Obstrução neointimal (%)	8,857 ± 3,464	9,257 ± 4,417	0,82

não reduziu a hiperplasia neointimal nas artérias ilíacas de suínos submetidas à angioplastia. Não foram observadas diferenças na área do lúmen, área da íntima e área da média.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Unidade de Experimentação Animal e a Unidade de Patologia Experimental do HCPA pela realização do experimento.

A B S T R A C T

Objective: to evaluate whether systemic administration of cilostazol reduces neointimal hyperplasia in iliac arteries of pigs submitted to balloon catheter angioplasty. **Methods:** twenty pigs underwent angioplasty with a 6x40 mm balloon catheter in the right common iliac artery, guided by Doppler ultrasound. The animals were randomized into two groups: group 1 (n=10), which received 50mg cilostazol twice a day, and group 2 (n=10), control. After 30 days, the animals were killed and the iliac arteries prepared for histological analysis. The histological sections were digitized and analyzed by digital morphometry. Statistical analysis was performed using the Student t and Mann-Whitney tests. **Results:** when comparing the iliac arteries submitted to angioplasty with those not subjected to angioplasty, there was significant neointimal hyperplasia (0.228 versus 0.119 mm²; p=0.0001). In arteries undergoing angioplasty, there was no difference between group 1 (cilostazol) and group 2 (control) as for the lumen area (2.277 versus 2.575 mm²; p=0.08), the tunica intima (0.219 versus 0.237 mm²; p=0.64), the tunica media (2.262 vs. 2.393 mm²; p=0.53) and the neointimal occlusion percentage (8.857 vs. 9.257 %; p=0.82). **Conclusion:** the use of cilostazol 50mg administered in two daily doses did not reduce neointimal hyperplasia in iliac arteries of pigs submitted to balloon angioplasty catheter.

Key words: Neointima. Hyperplasia. Phosphodiesterase Inhibitors. Angioplasty. Iliac Artery.

REFERÊNCIAS

- Kudo T, Chandra FA, Ahn SS. The effectiveness of percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of critical limb ischemia: a 10-year experience. *J Vasc Surg.* 2005;41(3):423-35; discussion 35.
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33 Suppl 1:S1-75.
- Schwartz RS. Pathophysiology of restenosis: interaction of thrombosis, hyperplasia, and/or remodeling. *Am J Cardiol.* 1998;81(7A):14E-7E.
- Ye W, Liu CW, Ricco JB, Mani K, Zeng R, Jiang J. Early and late outcomes of percutaneous treatment of TransAtlantic Inter-Society Consensus class C and D aorto-iliac lesions. *J Vasc Surg.* 2011;53(6):1728-37.
- Rosa MP, Baroni GV, Portal VL. Cilostazol, um inibidor da fosfodiesterase III: perspectivas futuras na aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(5):e222-6.
- Schorr K. The pharmacology of cilostazol. *Diabetes Obes Metab.* 2002;4(Suppl 2):S14-9.
- Weintraub WS. The vascular effects of cilostazol. *Can J Cardiol.* 2006;22(Suppl B):56B-60B.
- Chen WJ, Chen YH, Lin KH, Ting CH, Yeh YH. Cilostazol promotes vascular smooth muscle cell differentiation through the cAMP response element-binding protein-dependent pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(9):2106-13.
- Jung WK, Lee DY, Park C, Choi YH, Choi I, Park SG, et al. Cilostazol is anti-inflammatory in BV2 microglial cells by inactivating nuclear factor-kappaB and inhibiting mitogen-activated protein kinases. *Br J Pharmacol.* 2010;159(6):1274-85.
- Lee KM, Lee HJ, Kim MK, Kim HS, Jung GS, Hur SH, et al. Cilostazol inhibits high glucose- and angiotensin II-induced type 1 plasminogen activator inhibitor expression in artery wall and neointimal region after vascular injury. *Atherosclerosis.* 2009;207(2):391-8.
- Liu Y, Shakur Y, Yoshitake M, Kambayashi Ji J. Cilostazol (pletal): a dual inhibitor of cyclic nucleotide phosphodiesterase type 3 and adenosine uptake. *Cardiovasc Drug Rev.* 2001;19(4):369-86.
- Otsuki M, Saito H, Xu X, Sumitani S, Kouhara H, Kurabayashi M, et al. Cilostazol represses vascular cell adhesion molecule-1 gene transcription via inhibiting NF-kappaB binding to its recognition sequence. *Atherosclerosis.* 2001;158(1):121-8.
- Geng DF, Liu M, Jin DM, Wu W, Deng J, Wang JF. Cilostazol-based triple antiplatelet therapy compared to dual antiplatelet therapy in patients with coronary stent implantation: a meta-analysis of 5,821 patients. *Cardiology.* 2012;122(3):148-57.
- Sakurai R, Koo BK, Kaneda H, Bonneau HN, Nagai R. Cilostazol added to aspirin and clopidogrel reduces revascularization without increases in major adverse events in patients with drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):2250-8.
- Iida O, Yokoi H, Soga Y, Inoue N, Suzuki K, Yokoi Y, et al. Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol study. *Circulation.* 2013;127(23):2307-15.
- Soga Y, Iida O, Hirano K, Suzuki K, Kawasaki D, Miyashita Y, et al. Impact of cilostazol after endovascular treatment for infrainguinal disease in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2011;54(6):1659-67.
- Indolfi C, Torella D, Coppola C, Stabile E, Esposito G, Curcio A, et al. Rat carotid artery dilation by PTCA balloon catheter induces neointima formation in presence of IEL rupture. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283(2):H760-7.
- Mongiardo A, Curcio A, Spaccarotella C, Parise S, Indolfi C. Molecular mechanisms of restenosis after percutaneous peripheral angioplasty and approach to endovascular therapy. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.* 2004;4(3):275-87.
- Bayes-Genis A, Kantor B, Keelan PC, Altman JD, Lubbe DF, Kang JH, et al. Restenosis and Hyperplasia: Animal Models. *Curr Interv Cardiol Rep.* 2000;2(4):303-8.
- Johnson GJ, Griggs TR, Badimon L. The utility of animal models in the preclinical study of interventions to prevent human coronary artery restenosis: analysis and recommendations. On behalf of the Subcommittee on Animal, Cellular and Molecular Models of Thrombosis and Haemostasis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* 1999;81(5):835-43.
- Schwartz RS. Neointima and arterial injury: dogs, rats, pigs, and more. *Lab Invest.* 1994;71(6):789-91.
- Humphrey WR, Simmons CA, Toombs CF, Shebuski RJ. Induction of neointimal hyperplasia by coronary angioplasty balloon

- overinflation: comparison of feeder pigs to Yucatan minipigs. *Am Heart J.* 1994;127(1):20-31.
23. Castro Júnior C, Pereira AH, Pasa MB. Morphometric analysis of the intimal reaction after stent implantation in iliac arteries submitted to angioplasty in pigs. *Acta Cir Bras.* 2006;21(3):139-43.
24. De Meyer GR, Bult H. Mechanisms of neointima formation—lessons from experimental models. *Vasc Med.* 1997;2(3):179-89.
25. Virmani R, Kolodgie FD, Farb A, Lafont A. Drug eluting stents: are human and animal studies comparable? *Heart.* 2003;89(2):133-8.
26. França LHG, Pereira AH, Perini SC. Self-expandable nitinol stent placement in homocysteinemic porcine aorta. *Clinics.* 2008;63(2):229-36.
27. Tsuchikane E, Suzuki T, Katoh O, Suzuki T. Examination of anti-intima hyperplastic effect on cilostazol-eluting stent in a porcine model. *J Invasive Cardiol.* 2007;19(3):109-12.
28. Ishizaka N, Taguchi J, Kimura Y, Ikari Y, Aizawa T, Togo M, et al. Effects of a single local administration of cilostazol on neointimal formation in balloon-injured rat carotid artery. *Atherosclerosis.* 1999;142(1):41-6.
29. Yamamoto K, Onoda K, Sawada Y, Fujinaga K, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, et al. Locally applied cilostazol suppresses neointimal hyperplasia and medial thickening in a vein graft model. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;13(5):322-30.
30. Malliaris SD, Munabi NC, Akelina Y, Ascherman JA. Topical cilostazol inhibits neointimal hyperplasia in a rat interposition vein graft model. *Plast Reconstr Surg.* 2014;134(6):895e-901e.
31. Kubota Y, Kichikawa K, Uchida H, Maeda M, Nishimine K, Makutani S, et al. Pharmacologic treatment of intimal hyperplasia after metallic stent placement in the peripheral arteries. An experimental study. *Invest Radiol.* 1995;30(9):532-7.

Recebido em 10/07/2014

Aceito para publicação em 10/09/2014

Conflito de interesse: o cilostazol utilizado no experimento foi doado pelo Laboratório Eurofarma.

Fonte de financiamento: Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Endereço para correspondência:

Joel Alex Longhi

E-mail: joelalexlonghi@yahoo.com.br