

ANEURISMAS SACULARES

AVALIAÇÃO EXPERIMENTAL DE PROCEDIMENTO TERAPEUTICO POR VIA INTRAVASCULAR

MARIO G. SIQUEIRA *
IVONEY A. VIEIRA **
ELIZEU A. CILIAO **
DORA M. G. GUERRA ***

A despeito da melhora progressiva nos resultados obtidos com o tratamento cirúrgico dos aneurismas intra-cranianos, persiste a procura constante de novos procedimentos terapêuticos que, em casos selecionados, diminuam ainda mais os índices de morbidade e de mortalidade. Engajados nessa procura passamos a investigar a possibilidade de ocluir essas lesões arteriais mediante injeção intra-vascular, por cateterismo super-seletivo, de um adesivo tecidual.

MATERIAL E METODOS

Primeira etapa — Para estudar o comportamento do adesivo tecidual selecionado (Bucrylat — monomero do isobutil-2-cianoacrilato / Ethicon Suturas S.A.) com relação à parede arterial, procedemos à injeção do mesmo no interior das artérias carótida externa e femural de doze cães mestiço adultos. Em períodos pré-determinados (12 horas, 12 dias e 25 dias) os segmentos arteriais injetados foram analisados histologicamente.

Segunda etapa — Quatorze cães mestiços adultos com aneurismas da bifurcação da carótida comum produzidos artificialmente 17, pesando de 12.5 a 20 kg., com entubação oro-traqueal e anestesiados com Halothane (Laboratórios Ayerst Ltda.), após indução com Surital (Laboratórios Parke-Davis Ltda.) endovenoso foram colocados em posição supina sobre uma mesa radiológica. Pela técnica convencional 4,5 procedemos ao cateterismo por via femural da artéria carótida comum portadora do aneurisma utilizando cateteres de polietileno (Cook Inc.) com diâmetro externo de 1.52mm e diâmetro interno de 0.97mm (4.6 french size). Com estudo angiográfico prévio (Fig. 1A) efetuamos o cateterismo super-seletivo do colo do aneurisma (Fig. 1B) e, em seguida, injetamos o adesivo tecidual no interior da câmara aneurismática. Imediatamente após procedemos à retirada do cateter por cerca de 3 cm. e realizamos novo estudo

* Chefe do Serviço de Neurocirurgia do Hospital Evangélico de Londrina; ** Doutorandos da Escola de Medicina Veterinária da Fundação Universidade Estadual de Londrina; *** Professora Assistente de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Fundação Universidade Estadual de Londrina.

Nota dos autores — Nossos agradecimentos à Ethicon Suturas S.A. e aos Laboratórios Ayerst Ltda. pela colaboração prestada.

angiográfico (Fig. 1C). Esses aneurismas foram analisados macro e microscopicamente 6 horas e 1 mês após o tratamento, sendo que os analisados com 1 mês tiveram o estudo morfológico precedido por novo estudo angiográfico (Fig. 1B).

Aspecto: transparente, incolor, líquido.

Tempo de polimerização: 30 segundos (em condições normais)

Viscosidade (à temperatura de 25°C): 10.0 cps.

Ponto de ebulição (com 2mm Hg): 56 — 57°C.

Calor de polimerização em água: 10 — \pm 0.2 Kcal por mol.

Índice de refração: 1.348

Peso específico (à temperatura de 20°C): 1.050.

Quadro 1 — Propriedades físicas do isobutil-2-cianoacrilato 7

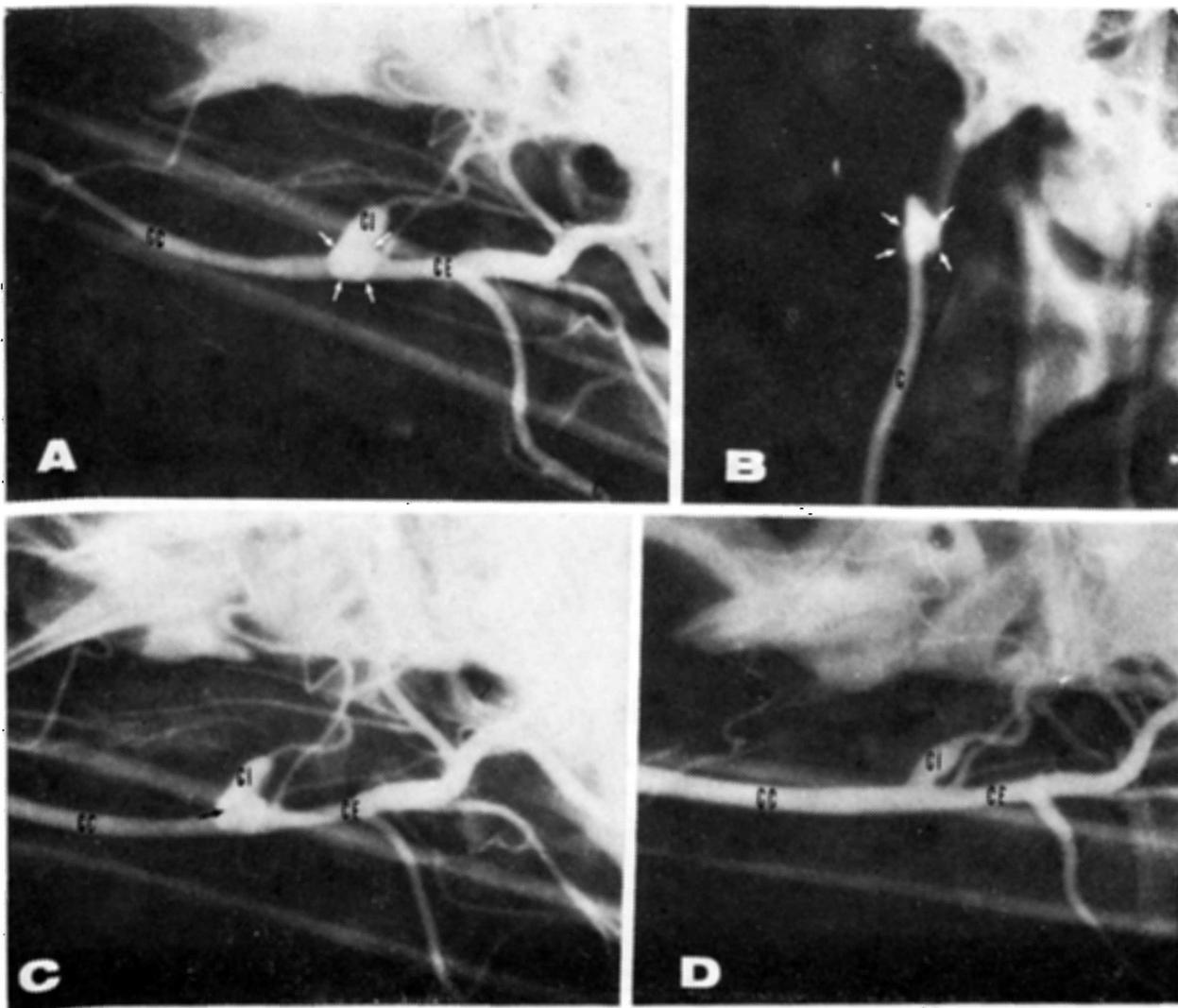


Fig. 1 — Estudo angiográfico: em A, incidência em lateral mostrando aneurisma na bifurcação da artéria carótida comum, antes do tratamento; em B, incidência em antero-posterior mostrando o cateter no interior do aneurisma; em C, incidência obtida imediatamente após a injeção do adesivo tecidual, onde se nota (seta) pequena falha de preenchimento da câmara aneurismática pelo contraste; em D, incidência em lateral obtida 1 mês após o tratamento, onde não mais se evidencia o aneurisma. Abreviações: C = cateter; CC = artéria carótida comum; CI = artéria carótida interna; CE = artéria carótida externa.

RESULTADOS

Primeira etapa — O isobutil-2-cianocrilato polimerizado não cora nem com a hematoxilina-eosina e nem com as colorações tricômicas, sendo no entanto facilmente identificável devido ao seu índice de refração.

Após 12 horas, o material injetado forma uma matriz de aspecto esponjoso, com sangue aprisionado em seus interstícios (Fig. 2A). Em corte transverso, geralmente o monomero apresenta contacto direto somente com cerca de 15% da superfície endotelial (Fig. 2B), com sangue aprisionado ocupando o restante da luz da artéria. Nos pontos de contato com a parede da artéria o monomero parece tocar a lâmina elástica interna (Fig. 2C), que perde suas ondulações habituais, persistindo raras células endoteliais degeneradas interpostas.

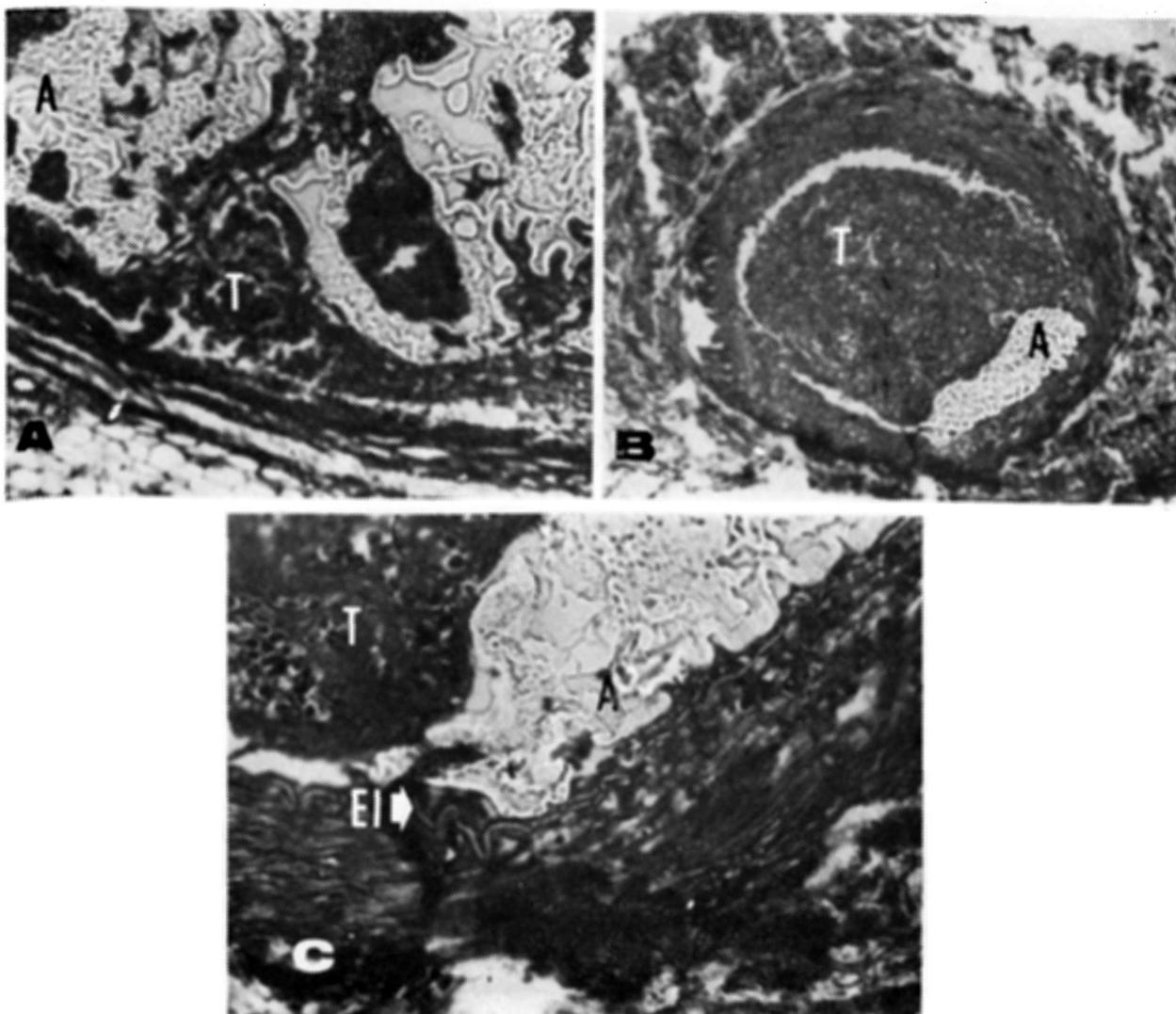


Fig. 2 — *Reação tecidual 12 horas após injeção do adesivo em artérias periféricas: em A, matriz esponjosa formado pelo adesivo, com sangue nos interstícios (Gomori 400X); em B, corte transverso de uma artéria femoral, com o adesivo estabelecendo pequeno contato direto com a parede vascular (Gomori 100X); em C, ponto de contato do adesivo com a parede da artéria, evidenciando-se perda das ondulações habituais da lâmina elástica interna (Gomori 400X). Abreviações: A = adesivo tecidual; T = trombo sanguíneo; EI = lâmina elástica interna.*

As lesões mais intensas da parede vascular verificadas em nosso estudo, consistiram na "invasão" focal da camada muscular por elementos figurados do sangue em um caso e no descolamento da íntima com infiltração de sangue entre esta e a túnica média em outro.

No material analisado com 12 e 25 dias, as alterações encontradas foram semelhantes, variando somente em intensidade. O monomero permaneceu praticamente inalterado e as alterações agudas da parede vascular aparentemente não progrediram. O monomero foi envolvido por trombo organizado (Fig. 3A) e seus interstícios foram progressivamente sendo ocupados por tecido fibroso à partir da periferia. Escassas células gigantes foram encontradas adjacentes ao monomero (Fig. 3B).

Concluindo, em nosso estudo a reação tecidual ao isobutil-2-cianoacrilato foi discreta e praticamente limitada à íntima, com mínimas alterações da túnica média.

Segunda etapa — Inicialmente nossa intenção era a de ocluir totalmente os aneurismas com o monomero. Para tal, utilizando medidas obtidas em radiografias contrastadas em antero-posterior e em perfil calculávamos o volume aproximado da câmara aneurismática através da fórmula do volume da esfera, volume este depois corrigido de acordo com o grau de ampliação da imagem radiológica¹³. Por esta técnica, efetuada em quatro cães, realmente ocorria a oclusão do aneurisma; no entanto, a mesma foi abandonada devido à alta incidência de extravasamento do adesivo para o interior da artéria.

Pssamos então a injetar uma diminuta quantidade do monomero (aproximadamente 0.3 cm³), na tentativa de que o mesmo aderindo à parede do aneurisma induzisse à trombose do restante da cavidade.

O monomero, à semelhança do que ocorreu nas artérias periféricas, formava uma massa esponjosa com sangue aprisionado em seus interstícios e aderiu-se à parede do aneurismo, na grande maioria das vezes em seu fundo. Todos os três aneurismas

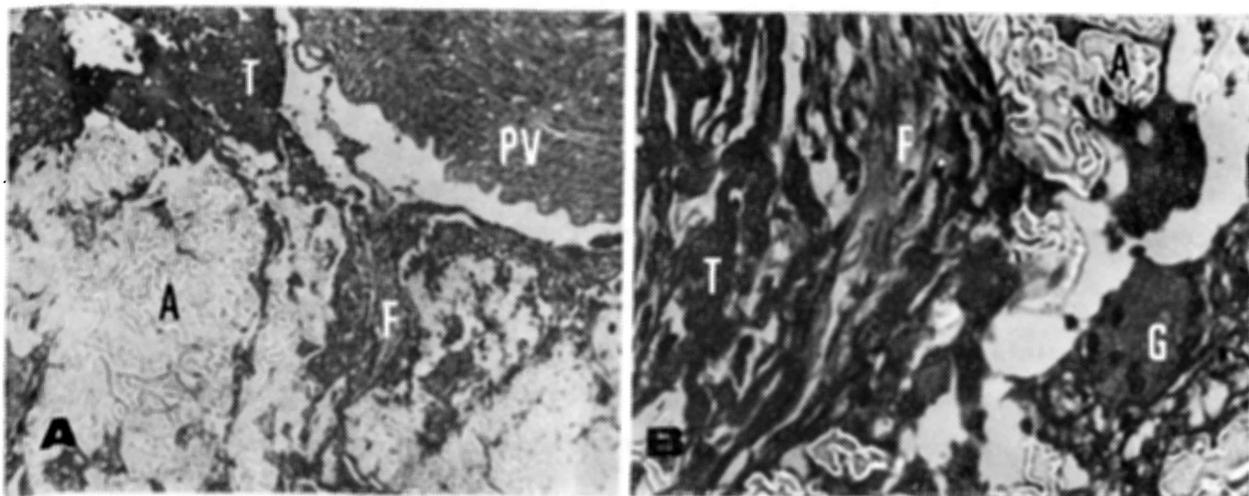


Fig. 3 — Reação tecidual 25 dias após injeção do adesivo em artérias periféricas: em A, o adesivo foi envolvido por trombo organizado e há invasão dos interstícios por tecido fibroso, à partir da periferia (Gomori 100X); em B, célula gigante adjacente ao adesivo (Gomori 400X). Abreviações: A = adesivo tecidual; T = trombo organizado; F = tecido fibroso; G = célula gigante; PV = parede vascular.

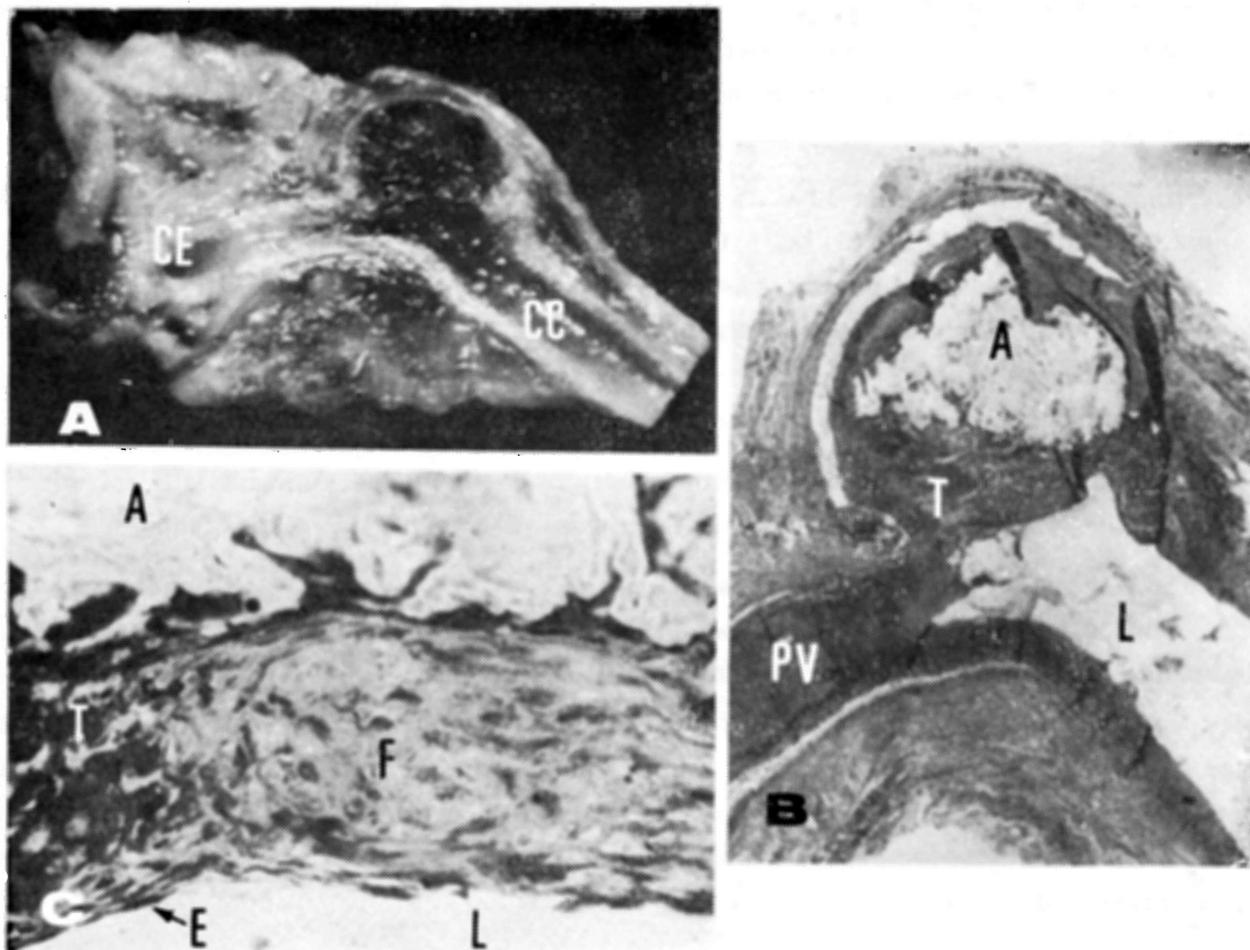


Fig. 4 — Aneurismas analisados 1 mês após o tratamento: em A, corte longitudinal macroscópico de um aneurisma inteiramente trombosado, com preservação da patência vascular; em B, aspecto histológico do mesmo aneurisma, mostrando o fundo da câmara aneurismática ocupado pelo adesivo e o colo por um trombo organizado, sem invadir a luz da artéria (Gomori 10X); em C, evidencia-se uma invasão fibroblástica do trombo organizado que oclui o colo do aneurisma, com formação sobre o mesmo de um néo-endotélio (Gomori 400X). Abreviações: CC = artéria carótida comum; CE = artéria carótida externa; A = adesivo tecidual; T = trombo organizado; L = luz da artéria; F = tecido endotelial; PV = parede vascular.

analisados 6 horas após o tratamento já apresentavam formação de trombo sobre o monomero, tendendo a ocluir o colo do aneurisma.

Nos sete aneurismas trombosados e analisados após 1 mês evidenciava-se a câmara aneurismática totalmente ocluída e a artéria pérvia (Fig. 4A). A histologia demonstrou, na maioria dos aneurismas, que o fundo estava preenchido pelo monomero e o colo ocluído por um trombo organizado, com preservação da patência da luz vascular (Fig. 4B).

A semelhança do que ocorreu nas injeções em vasos periféricos, o trombo organizado foi sendo lentamente invadido por tecido fibroso e na porção do trombo relacionada com a luz do vaso, o mesmo recebeu um revestimento endotelial (Fig. 4C). Esta invasão fibroblástica e a ponte de tecido fibroso endotelializado cruzando o colo do aneurisma parecem indicar o caráter permanente da oclusão dos aneurismas tratados.

COMENTARIOS

Um adesivo tecidual ideal para injeção intra-arterial deve apresentar: (1) ausência de toxidez; (2) polimerização rápida em contato com o sangue, (3) baixa viscosidade, o que facilita a injeção através de pequenos cateteres; (4) disponibilidade em estado estéril; (5) permanência como uma unidade onde for injetado, sem embolia distal²⁴.

Após uma análise crítica dos elementos fornecidos pelos estudos clínicos e experimentais existentes na literatura à respeito de dez adesivos teciduais (Phicon 6500^{10,14,15}, M2C-1 Eastman 910 Monomer^{3,6,19,20,22,23,24}, EDH-Adhesive^{3,20,23,24}, Ioplex^{23,24}, Aron Alpha A "Sankyo"^{3,12,23,24}, Aneuroplastin^{1,3,8,18,20,24}, Selverstone's Mixture^{3,9,20}, Ad/Here²⁰ e Bucrylat^{2,7,11,21,25}), concluímos que o Bucrylat (Ethicon Suturas S.A.) é o composto disponível que mais se aproxima do que seria um adesivo tecidual "ideal" para injeção intra-vascular.

O adesivo tecidual Bucrylat, que é o monomero do isobutil-2-cianoacrilato, tem o seu processo de endurecimento devido à polimerização em bloco com formação de um retículo, que é desencadeada pela humidade⁷. Suas propriedades físicas já estão bem definidas (Quadro 1) e a nosso ver as maiores vantagens que este adesivo apresenta sobre os demais é a baixa viscosidade, a rápida polimerização e a aparente baixa histotoxidez.

De nosso conhecimento existem somente dois trabalhos na literatura referentes ao tratamento de aneurismas, em caráter experimental, com adesivos teciduais por via intra-vascular. No primeiro, Genest⁸ expõe cirurgicamente a artéria carótida comum de seis cães portadores de aneurismas artificiais, introduziu metilmetacrilato nas câmaras aneurismáticas através de punção da artéria carótida adjacente. Os resultados insatisfatórios decorreram principalmente da alta viscosidade e lenta polimerização do adesivo utilizado, o que associado à necessidade da exposição cirúrgica do aneurisma torna o método pouco aceitável para aplicação clínica. No segundo trabalho, Zanetti e Sherman²⁵ através de cateterismo seletivo, introduziram isobutil-2-cianoacrilato em seis aneurismas artificiais produzidos em artérias femurais de cães, alcançando sucesso em quatro casos. Estes autores tentaram sempre a oclusão completa da câmara aneurismática com o adesivo e provocaram uma redução artificial do fluxo sanguíneo através da compressão manual da porção proximal da artéria femoral para facilitar a injeção.

A importância do nosso trabalho reside na comprovação: (1) de que pequenas quantidades de isobutil-2-cianoacrilato induzem a trombose completa do aneurisma, o que minimiza o risco de extravasamento do adesivo além dos limites da câmara aneurismática; (2) de que a oclusão dos aneurismas é de caráter definitivo, o que é indicado pela formação de néo-endotélio sobre o trombo fibrosado; (3) de que o cateterismo super-seletivo e a injeção do adesivo são viáveis nas condições normais de fluxo sanguíneo.

Além da necessidade de maior volume de dados experimentais, ainda existem obstáculos técnicos importantes para a aplicação clínica deste método; contudo,

acreditamos que os constantes avanços nas técnicas de cateterização intracraniana super-seletiva possam em futuro próximo tornar este método uma opção para o tratamento de aneurismas intracranianos.

RESUMO

Visando à avaliar a possibilidade de ocluir aneurismas saculares através da injeção intra-vascular por cateterismo super-seletivo de um adesivo tecidual, os autores injetaram Bucrylat (isobutil-2-cianoacrilato) no interior de quatorze aneurismas produzidos artificialmente em artérias carótidas de cães. Estudos angiográficos realizados imediatamente antes e depois da injeção e 1 mês após o tratamento revelaram uma oclusão progressiva e persistente dos aneurismas. Os exemplares examinados histologicamente 1 mês após a injeção demonstraram a presença de uma faixa fibrosa endotelializada cruzando o colo do aneurisma, o que parece indicar o caráter permanente da oclusão dos aneurismas tratados. Em nosso estudo, a reação tecidual ao adesivo foi discreta e restrita à íntima das artérias. A aplicação clínica deste método dependerá dos avanços nas técnicas de cateterização intracraniana super-seletiva, que irão permitir um cateterismo preciso e seguro da camara aneurismática.

SUMMARY

Saccular aneurysms: experimental evaluation of the efficacy of an intra-vascular therapeutic procedure.

Studies were performed on adult mongrel dogs to evaluate the possibility of occluding saccular aneurysms with an intravascular injection of the tissue adhesive Bucrylat (isobutyl-2-cyanoacrylate). Fourteen surgically constructed carotid aneurysms were occluded by the injection of Bucrylat through a fluoroscopically positioned intra-arterial catheter. Angiography performed immediately before and after injection and up to 1 month following treatment revealed progressive and persistent occlusion of the aneurysms. The specimens examined histologically 1 month after the injection showed an endothelialized fibrous tissue bridge crossing the neck of the aneurysm what appear to indicate a permanent occlusion of the structures treated. A similar approach to treat intracranial aneurysms will depend on advances in the field of selective intracranial catheterization that will permit safe and accurate catheterization of the aneurysm sac.

REFERENCIAS

1. ALKSNE, J. F. & SMITH, R. W. — Iron-acrylic compound for stereotaxic aneurysms thrombosis. *J. Neurosurg.* 47:137, 1977.
2. BANK, W. O.; KERBER, C. W.; DRAYER, B. P.; TROOST, B. T. & MAROON, J. C. — Fistule carotido-caverneuse: occlusion endo-artérielle par cyanoacrylate avec conservation du flux carotidien. *J. Neuroradiol. (Paris)* 5:279, 1978.

3. CHOU, S. N.; ORTIZ-SUAREZ, H. J. & BROWN Jr., W. E. — Technique and material for coating aneurysms. *Clin. Neurosurg.* 21:182, 1974.
4. DAVIS, D. O. & RUMBAUGH, C. L. — Cerebral angiography in the dog: method for consistent results. *Invest. Radiol.* 2:323, 1967.
5. De La TORRE, E.; NETSK, M. G. & MESCHAM, I. — Intracranial and extracranial circulation in the dog: anatomic and angiographic studies. *Am. J. Anat.* 105:343, 1959.
6. DUTTON, J. & YATES, P. O. — An experimental study of the effects of a plastic adhesive, methyl- 2-cyanoacrylate monomer (M2C-1) in various tissues. *J. Neurosurg.* 24:876, 1966.
7. Ethicon Bucrylat: Klebstoff für menschliches gewebe. *In* Ethicon Fortschritte für die Chirurgie. Ethicon GmbH. 2 Hamburg-Norderstedt, 1972.
8. GENEST, A. S. — Experimental use of intraluminal plastic in the treatment of carotid aneurysms: preliminary report. *J. Neurosurg.* 22:136, 1965.
9. HILAL, S. K. & MICHELSEN, J. W. — Therapeutic percutaneous embolization for extra-axial vascular lesions of the head, neck and spine. *J. Neurosurg.* 43:275, 1975.
10. MANAKA, S.; IZAWA, M. & NAWATA, H. — Dural arteriovenous malformation treated by artificial embolization with liquid silicone. *Surg. Neurol.* 7:63, 1977.
11. MARGOLIS, M. T.; FREENY, P. C. & KENDRICK, M. M. — Cyanoacrylate occlusion of a spinal cord arteriovenous malformation. Case report. *J. Neurosurg.* 51:107, 1979.
12. MAZUR, J. B. & SALAZAR, J. L. — Late thrombosis of middle cerebral artery following clipping and coating of aneurysms. *Surg. Neurol.* 10:131, 1978.
13. Method of focal spot image and measurements. Report of the International Commission on Radiological Units and Measurements. *Am. J. Roentgen.* 85:191, 1961.
14. SANO, K.; JIMBO, M.; SAITO, I. & BASUGI, N. — Artificial embolization of inoperable angioma with polymerizing substance. *In* H. W. Pia, J. R. W. Gleave, E. Grote e J. Zierski, ed. — *Cerebral Angiomas.* Springer-Verlag, Berlin, 1975, p. 221.
15. SANO, K.; JIMBO, M.; SAITO, I.; TERAOKA, H. & HIRAKAWA, K. — Artificial embolization with liquid plastic. *Neurol. Med.-Chir. (Tokyo)* 8:198, 1966.
16. SELVERSTONE, B. — Coating of intracranial aneurysms with nontoxic adherent plastics. *In* H. H. Schmidek e W. H. Sweet, ed. — *Current Techniques in Operative Neurosurgery.* Grune & Stratton, New York, 1977, p. 31.
17. SIQUEIRA, M. G.; ROJAS, R. A. G. & STURION, D. J. — Aneurismas experimentais: Proposição de nova técnica. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 38:18, 1980.
18. SMITH, R. W. & ALKSNE, J. F. — Stereotaxic thrombosis of inaccessible intracranial aneurysms. *J. Neurosurg.* 47:833, 1977.
19. TROUPP, H. & RINNE, T. — Methyl 2-cyanoacrylate (Eastman 910) in experimental vascular surgery. With a note on experimental arterial aneurysms. *J. Neurosurg.* 21:1067, 1964.

20. TSUCHIYA, G.; SUGAR, O.; YASHON, D. & HUBBARD, J. — Reactions of rabbit brain and peripheral vessels to plastics used in coating arterial aneurysms. *J. Neurosurg.* 28:409, 1968.
21. VANDER ARK, G. D.; PITKETHLY, D. T.; DUCKER, T. B. & KEMPE, L. G. Repair of cerebrospinal fluid fistulas using a tissue adhesive. *J. Neurosurg.* 33:151, 1970.
22. YASHON, D.; JANE, J. A.; GORDON, M. C.; HUBBARD, J. L. & SUGAR, O. — Effects of methyl 2-cyanoacrylate adhesives on the somatic vessels and the central nervous system of animals. *J. Neurosurg.* 24:883, 1966.
23. YODH, S. B. & WRIGHT, R. L. — Experimental evaluation of four synthetic adhesives for possible treatment of aneurysms. *J. Neurosurg.* 26:504, 1967.
24. YODH, S. B. & WRIGHT, R. L. — Experimental evaluation of synthetic adhesives by intra-arterial injection. *Neurochirurgia (Stuttgart)* 13:118, 1970.
25. ZANETTI, P. H. & SHERMAN, F. E. — Experimental evaluation of a tissue adhesive as an agent for the treatment of aneurysms and arteriovenous anomalies. *J. Neurosurg.* 36:72, 1972.

Rua Cambardá 562 — 86.100 Londrina, PR — Brasil

ERRATA

No trabalho "*Aneurismas saculares: avaliação experimental de procedimento terapêutico por via intravascular*", de autoria do Dr. Mário G. Siqueira e col., publicado no exemplar de Março-1980 desta revista (págs. 24 a 32) ocorreu um deslize editorial de gravidade pois foi incluído, no título principal, o qualificativo *intracranianos* quando, na verdade, se tratava de aneurismas saculares produzidos experimentalmente na bifurcação da artéria carótida comum de cães adultos. Felizmente este deslize editorial não ocorreu no título do trabalho em inglês, não sendo prejudicado, portanto, o indexamento internacional do trabalho.

Assumindo a inteira responsabilidade pelo ocorrido, o Editor da revista pede escusas aos autores.