

7 — REVISÃO E ATUALIZAÇÃO

MODELOS EXPERIMENTAIS DE HIPERPLASIA INTIMAL: EFEITOS DA RADIAÇÃO IONIZANTE¹

Regina de Faria Bittencourt da Costa²
Djalma José Fagundes³

Costa RFB, Fagundes DJ. Modelos experimentais de hiperplasia intimal: efeitos da radiação ionizante. Acta Cir Bras [serial online] 2002 Maio-Jun;17(3). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/acb>.

RESUMO — A hiperplasia intimal ocorre em resposta à lesão vascular, pode complicar significativamente os procedimentos vasculares abertos e endovasculares, levando a diferentes graus de estenose do lume vascular e isquemia. De certo modo, a hiperplasia intimal está presente em todos os tipos de reconstruções vasculares, incluindo enxertos autólogos, homólogos e sintéticos, após angioplastias com ou sem colocação de *stent* e em órgãos transplantados. Um dos maiores desenvolvimentos experimentais nos últimos anos, para prevenção da hiperplasia intimal, é a utilização da radiação ionizante. A radiação ionizante inibe a proliferação de muitos tipos celulares, incluindo fibroblastos e células musculares lisas *in vitro* e a síntese de colágeno em culturas de fibroblastos. Modelos animais de experimentação têm sido utilizados para o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento e entendimento dos mecanismos fisiopatológicos básicos da hiperplasia intimal. Assim, o objetivo desta revisão e atualização da literatura é o de expor os diferentes modelos de animais de experimentação para o desenvolvimento de hiperplasia intimal, o tipo de lesão empregada, as artérias mais utilizadas e os efeitos encontrados com o uso de diferentes tipos de fontes de radiação ionizante.

DESCRIPTORES — Túnica íntima. Modelos animais de doenças. Radiação ionizante. Radioterapia.

INTRODUÇÃO

A reconstituição da parede vascular lesada é uma resposta fisiológica à cicatrização com a formação de um espessamento da camada íntima (hiperplasia intimal, neo-íntima, espessamento da camada íntima, hiperplasia mio-intimal), e envolve a migração de células musculares lisas da camada média para a íntima, com a multiplicação subsequente destas células e a síntese e deposição de matriz extracelular^{1,2,3,4}.

Durante a resposta de cicatrização, as células musculares que migram da camada média para a íntima perdem sua capacidade de contração, adquirem a capacidade de se dividir e aumentam a síntese de matriz extracelular^{1,2}.

A hiperplasia intimal (HI), após lesão da parede do vaso, tem sido estudada clínica e experimentalmente, é

Services on Demand

Article

-  Article in xml format
-  Article references
-  How to cite this article
-  Curriculum ScienTI
-  Automatic translation
-  Send this article by e-mail

Indicators

-  Cited by SciELO
-  Access statistics

Related links

Share

-  More
- More

-  Permalink

uma das características da resposta adaptativa normal das artérias ao estresse hemodinâmico, assim como uma das características da cicatrização das artérias lesadas^{1,2,5,6}.

Porém, a ocorrência de resposta de cicatrização exagerada pode resultar no espessamento da camada íntima vascular, que pode causar estenoses ou reestenoses em graus variados ou mesmo levar à oclusão dos vasos submetidos ao trauma operatório¹⁻⁶.

A hiperplasia intimal na região das endarterectomias, das angioplastias transluminais percutâneas e nos implantes venosos e arteriais é uma das causas de complicações tardias das reconstruções vasculares, podendo levar a estenose (reestenose) ou oclusão, trombose locais²⁻⁶.

Com base nesses princípios, foram desenvolvidos modelos experimentais em animais de laboratório após lesão da parede vascular. Modelos animais de experimentação, em especial ratos, coelhos e suínos, têm sido utilizados para estudar os mecanismos fisiopatológicos do desenvolvimento do espessamento da camada íntima (hiperplasia intimal) após estímulos mecânicos e químicos e avaliar e determinar novas estratégias de tratamento^{7,8,9,10,11}.

Agentes farmacológicos (drogas antiplaquetárias, anticoagulantes, corticosteróides, bloqueadores do canal de cálcio, colchicina), mecânicos e terapia genética têm sido pesquisados com a intenção de controlar, inibir ou tratar esta HI, com resultados precários⁸.

O desenvolvimento de novos tratamentos e dispositivos, tais como o laser, aterectomia direcionada, endopróteses, também tem apresentado resultados precários^{8,12}.

As pesquisas de novas terapias para prevenção desse espessamento intimal continuado e indesejável têm focalizado os efeitos da radiação ionizante na hiperplasia intimal. Assim, um dos maiores desenvolvimentos experimentais nos últimos anos, para prevenção das reestenoses, principalmente pós-angioplastia, é a utilização da radiação ionizante⁸⁻¹⁰.

A radiação ionizante é um potente agente antiproliferativo, utilizado tanto em doenças proliferativas malignas como benignas, e seus efeitos, na resposta cicatricial do sistema vascular, têm sido extensivamente estudados clínica e experimentalmente^{8-10,13}.

A formação e o desenvolvimento do espessamento da camada íntima em resposta à lesão vascular pode ser considerada, em parte, como uma resposta proliferativa, hiperplásica; ou seja, um tipo de cicatrização exuberante^{1,2,4,6}.

A formação de um novo tecido intraluminal (HI), com conseqüente constrição do lume vascular, é similar à formação cicatricial e contração que ocorrem durante o processo de cicatrização após lesão observado em outros tecidos (p.ex., a pele)⁸⁻¹⁰.

As células musculares lisas vasculares, normalmente, não estão se dividindo. Entretanto, a lesão do vaso pode induzir a resposta hiperplásica de células musculares lisas dentro da parede do vaso caracterizada pela proliferação de células musculares lisas, na camada média, e a migração das mesmas para a neo-íntima formada^{2,5,8-10}.

Visto que a radiação ionizante atua, preferencialmente, em células em fase reprodutiva (mitótica), a HI poderia ser inibida ou prevenida com a utilização de diferentes formas de radiação na fase de maior proliferação celular (até 48h após a lesão, trauma operatório)⁸⁻¹⁰.

Da observação de que a radiação ionizante pode ser empregada de forma segura e efetiva na terapia de afecções proliferativas benignas, muitos pesquisadores têm testado os efeitos da irradiação sobre a HI. A utilização da radiação para inibir ou prevenir a HI é baseada no conceito de que o espessamento da camada íntima é uma resposta proliferativa cicatricial e que células em fase proliferativa são mais sensíveis à radiação⁸⁻¹⁰.

MODELOS ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO DE HIPERPLASIA INTIMAL E RADIAÇÃO IONIZANTE

Em 1965, Friedeman e Byers¹⁴ observaram, em lesão induzida em aorta de coelhos hipercolesterolêmicos submetidos à radiação intraluminal de 14Gy (por irídio 192), a inibição do desenvolvimento do espessamento da camada íntima (hiperplasia intimal). Este é considerado o primeiro relato de que a radiação poderia afetar o desenvolvimento da hiperplasia intimal.

Clowes e Schwarz¹² observaram que na parede arterial normal, raramente, se encontra uma célula muscular lisa se dividindo; porém, dentro de 48 horas após a lesão arterial experimental, cerca de 15 a 40% das células

entram em mitose. Estes fatos, também observados à necropsia e obtidos de espécimens de aterectomias de artérias coronarianas de seres humanos com um mês após angioplastia, evidenciaram a ocorrência de proliferação de células musculares lisas, indicando que o período inicial após lesão arterial pode ser crítico na inibição do espessamento da camada íntima.

Esses conceitos foram consubstanciados por Shimotakahara e Mayberg¹⁵, que produziram lesão da artéria carótida comum de ratos por meio de hiperinsuflação de cateter endovascular e ministraram radiação ionizante nas doses de 7,5, 15 e 22,5Gy (em dose única), no primeiro ou segundo dias após a lesão. Esses autores demonstraram inibição da hiperplasia intimal nos vasos submetidos à radiação de 15 e 22,5Gy após um e dois dias da lesão e que entre os animais submetidos à dose de 15Gy no primeiro dia pós-lesão a hiperplasia intimal foi significativamente diminuída. Concluíram que a radiação ionizante poderia ser uma importante terapia coadjuvante para reduzir a incidência de hiperplasia intimal e reestenoses pós-angioplastias e endarterectomias.

Em função dessas observações, deduziu-se que a radiação poderia efetivamente inibir a formação da hiperplasia intimal, atuando na divisão rápida das células musculares lisas, dentro das primeiras 48 horas após a lesão.

Os estudos dos efeitos biológicos da radiação na parede dos vasos têm mostrado que doses entre 14 e 20Gy de fonte endovascular e, mesmo usando diferentes isótopos, retarda o processo cicatricial, resultando na formação de hiperplasia intimal imatura, devido à supressão ou atraso do complexo processo de cicatrização da lesão que ocorre após a lesão vascular⁸⁻¹⁰.

Esses estudos experimentais em animais de laboratório têm demonstrado os efeitos benéficos da radiação na prevenção da proliferação intimal utilizando, principalmente, modelo de lesão vascular por cateter-balão endoluminal hiperinsuflado (angioplastia transluminal percutânea)^{8,9,12,13}.

A lesão endoluminal da artéria carótida comum de ratos tem sido o modelo experimental de doença mais utilizado, principalmente pela sua simplicidade técnica. O procedimento consiste na cateterização da artéria carótida externa para promover a lesão arterial por dilatação endoluminal, com cateter de Fogarty 2F, provocando o desnudamento endotelial^{8-13,15,16,17}.

A resposta à lesão nesse modelo experimental é referida como um padrão de "três ondas"^{8-10,12,13}. A lesão endotelial pelo cateter-balão produz proliferação de células musculares lisas (pico em dois a três dias após a lesão), migração de células musculares lisas da camada média para a camada íntima (quatro dias após a lesão) e espessamento intimal coincidindo com a síntese de matriz extracelular, levando à formação de nova íntima hiperplásica (pico entre uma e duas semanas após a lesão)^{8,12,13}.

A artéria carótida do rato é elástica, ao contrário da artéria coronariana humana, que é muscular. Portanto, esse modelo não reproduz os componentes vasomotores observados clinicamente. Principalmente, porque os estudos realizados com esse modelo experimental visam a transposição para a angioplastia transluminal percutânea de artérias coronarianas. Essas diferenças são menos evidentes em espécies maiores, tais como cães e suínos⁷.

Costa¹⁸ estudou os efeitos da radiação ionizante gama no reimplante da artéria femoral de ratos observados aos dois, sete e 21 dias de pós-operatório. Os ratos foram expostos à dose única de 15Gy emitida de fonte externa, no primeiro pós-operatório do reimplante. Observou que no grupo irradiado, comparado com o grupo controle, a presença de células endoteliais neoformadas e a percentagem da presença de núcleos de células musculares lisas na hiperplasia intimal foram menores, assim como a percentagem de estenose do lume do implante e a presença de núcleos de células musculares lisas na camada média foram significativamente menores. Estes dados sugerem que a radiação ionizante de fonte externa pode inibir o processo de neoformação de células endoteliais e o desenvolvimento de hiperplasia intimal em reimplantes arteriais.

Embora o tamanho do rato, seu custo, facilidade de manipulação e sua resistência sejam grandes vantagens sobre a utilização de outros animais, seu porte constitui uma desvantagem pela necessidade da utilização de técnicas de microcirurgia⁷.

O coelho, à semelhança do rato, é de fácil manuseio e manutenção e de custo relativamente baixo. Pode-se induzir a hipercolesterolemia nesses animais por meio de dietas modificadas ou utilização de coelhos com predisposição genética para desenvolver hipercolesterolemia. Embora as lesões observadas sejam distintas daquelas usualmente observadas em seres humanos, o desenvolvimento desses modelos permite que a lesão por balão seja realizada em vasos doentes, à semelhança do ser humano^{8,14}.

A utilização da artéria central da orelha de coelhos (*New Zealand*) submetida a lesão por esmagamento é modelo desenvolvido recentemente e apresenta a vantagem da facilidade de acesso^{7,9,10,16,19}.

Os cães são reconhecidamente resistentes à formação da hiperplasia intimal após lesão por balão. A parede vascular dos cães, assim como seu metabolismo e sistema de coagulação, é pouco reativa às dietas hipercolesterolêmicas e às lesões vasculares, pois apresenta alta atividade fibrinolítica⁷.

Com a intenção de buscar um animal modelo que represente o comportamento biológico, sequência temporal e atividade trombótica, semelhante ao ser humano, no que concerne ao desenvolvimento de espessamento da camada íntima arterial, pós-lesão por cateter-balão, têm-se utilizado os primatas. Entretanto, o custo excessivo e a manutenção deste animal torna-o pouco acessível aos pesquisadores¹¹.

Os suínos, como modelo experimental de espessamento da camada íntima pós-dilatação de artérias coronarianas por cateter-balão, apresentam similaridades, na anatomia cardiovascular, fisiologia e sistema de coagulação, com o ser humano^{7,15,20,21,22}. Cateteres utilizados em seres humanos podem ser utilizados em suínos, com peso entre 30 e 60kg, não necessitando desenvolvimento de materiais específicos⁷.

Observa-se desenvolvimento completo da hiperplasia intimal em 28 dias. Esta nova íntima formada é semelhante à encontrada em seres humanos em termos de tamanho celular, densidade celular e aparência histopatológica⁷.

Os pesquisadores têm-se voltado para encontrar um modelo animal para entender, estudar e testar novas modalidades de tratamento, em resposta à lesão da artéria coronária por cateter-balão.

Diferenças na intensidade da lesão e variações na resposta cicatricial e metabolismos entre as espécies fazem com que conclusões obtidas de animais de experimentação sejam vistas com cautela na transposição para o ser humano. Os vasos, nos modelos animais, são saudáveis e diferem da doença aterosclerótica presente nas artérias de seres humanos que necessitam ser submetidas a dilatações⁷⁻¹⁰.

Estudos sobre os efeitos da radiação ionizante na lesão vascular induzida têm sido realizados em artérias coronarianas de suínos e artérias carótidas de ratos e, portanto, são a base para o estudo da resposta arterial a lesão^{8,9,18}.

FONTES DE RADIAÇÃO NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

A emissão da radiação ionizante pode ser realizada de fonte intraluminal, utilizando-se cateter endovascular, ou extraluminal, por meio de radiação externa.

A radiação, no sistema cardiovascular, pode ser emitida de fonte⁹:

1)extraluminal (externa — teleterapia) ou

2)endoluminal (endovascular):

—por meio de cateteres utilizando isótopos gama ou beta (¹⁹²Ir emite radiação γ ; ⁹⁰Sr, ⁹⁰Y, ¹⁸⁶Re, ⁹⁰Sr/Y emitem partículas β ; ¹⁸⁸Re, ¹³³Xe emitem β , γ e raios X; ^{99m}Tc emite β e raios X);

—sementes radioativas;

—balões preenchido por líquido ou gás radioativo;

—endopróteses radioativas (³²P)^{7,23}.

A utilização de fonte externa retira a necessidade de cateterização arterial e/ou de prolongar o tempo do procedimento endovascular. Entretanto, não permite a localização da radiação em artéria situada em um órgão em constante movimento, o coração, o que propicia a ocorrência de lesões por radiação em estruturas adjacentes (o miocárdio)⁸.

Tecidos expostos à radiação por via intraluminal apresentam menor sensibilidade à carcinogênese induzida pela radiação. Porém, durante a terapia de radiação intraluminal há um potencial maior de lesão do vaso, desde complicações relacionadas ao local da punção para introdução do cateter (trombose, dissecções, pseudo-aneurismas) como no local de liberação da radiação, seja pelo cateter, como pela colocação da endoprótese⁸.

Há consideráveis dificuldades em determinar a dose de radiação emitida pelas endopróteses, assim como os efeitos biológicos a longo prazo destes dispositivos, devidos, principalmente, à heterogeneidade da dose, aos formatos irregulares das estruturas metálicas das endopróteses (*stents* expansíveis). Devem-se prosseguir as investigações no sentido de esclarecer essas variáveis⁸.

PERSPECTIVAS

Os estudos sobre os efeitos dos diferentes tipos e doses de radiação ionizante, emitidos de diferentes fontes, apresentam resultados conflitantes na observação da hiperplasia intimal. Estas observações podem advir das

dificuldades em estabelecer as doses exatas, das diferenças no volume irradiado e das observadas nas espécies animais utilizadas^{23,24,25,26}.

A dose terapêutica ótima, o tempo e modo de liberação não são conhecidos na clínica. Muitos fatores influenciam os efeitos da radiação na parede dos vasos, tais como a fonte de radiação, o método de aplicação, a distribuição da dose, o tempo de aplicação e a hipoxia tecidual.

Muitas questões devem ser respondidas em estudos experimentais e clínicos; entre elas: qual o isótopo ideal para cada procedimento operatório (radiação β e/ou γ e/ou raios X); qual a importância do sistema de liberação (fonte) de radiação; qual a dose indicada para cada tipo de lesão e artéria.

Da observação de que a hiperplasia intimal também ocorre em segmentos transplantados e implantados no sistema arterial e partindo do mesmo princípio estabelecido para modelos de reestenose, poderia a radiação ionizante ser utilizada em implantes arteriais e transplantes arteriais? Qual animal poderia ser utilizado como modelo experimental?

Algumas das características esperadas são as de que o modelo desenvolvido possa originar hiperplasia intimal em um período de tempo relativamente curto e que seja viável criar dispositivos ou utilizar os já existentes para a emissão da radiação.

Os fenômenos relacionados à hiperplasia intimal são um campo amplo e relativamente inexplorado, que está a espera de novas pesquisas que possam avançar o conhecimento nesta área específica.

REFERÊNCIAS

1. Shoen FJ, Cotran RS. Vasos sanguíneos. In: Cotran RS, Kumar V, Collins R. Robbins patologia estrutural e funcional. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 441-85. [[Links](#)]
2. Davies MG, Hagen PO. Pathology of intimal hyperplasia. Br J Surg 1994;81:1254-9. [[Links](#)]
3. Cain BS, Meldrum DR, Selzman CH, Cleveland Jr JC, Meng XM, Sheridan BC, Banerjee A, Harken AH. Surgical implications of vascular endothelial physiology. Surgery 1997;122:516-26. [[Links](#)]
4. Allaire E, Clowes AW. The intimal hyperplastic response. Ann Thorac Surg 1997;64:38-42. [[Links](#)]
5. Bauters C, Isner JM. The biology of restenosis. Prog Cardiovasc Dis 1997;40:107-16. [[Links](#)]
6. Geary RL, Nikkari SP, Wagner WD, Williams K, Adams MR, Dean RH. Wound healing: a paradigm for lumen narrowing after arterial reconstruction. J Vasc Surg 1998; 27:96-108. [[Links](#)]
7. Bayes-Genis A, Kantor B, Keelan PC, Altman JD, Lubbe DF, Kang JH, Schwartz RS. Restenosis and hyperplasia: animal models. Curr Interv Cardiol Rep 2000;2:303-8. [[Links](#)]
8. Ishiwata S, Robinson K, Chronos N, Croker IR, King 3rd SB. Irradiation and postangioplasty restenosis: a recent overview. Jpn Heart J 2000;31:541-70. [[Links](#)]
9. Waksman R, Croker IR. Radiation for prevention of restenosis where are we? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;36:959-61. [[Links](#)]
10. Waksman R. Response to radiation therapy in animal restenosis models. Semin Interv Cardiol 1997;2:95-101. [[Links](#)]
11. Mayberg MR, Luo Z, London S, Gajdusek C, Rasey JS. Radiation inhibition of intimal hyperplasia after arterial injury. Radiat Res 1995;142: 212-20. [[Links](#)]
12. Clowes AW, Schwarz SM. Significance of quiescent smooth muscle migration in the injured rat carotid artery. Lab Invest 1985;56:139-45. [[Links](#)]
13. Nath R, Robert SKB. Vascular irradiation for the prevention of restenosis after angioplasty: a new application for radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 36:977-9. [[Links](#)]
14. Friedman M, Byers SO. Effects of iridium 192 radiation on thrombo-atherosclerotic plaque in the rabbit aorta. Arch Pathol 1965;80:285-91. [[Links](#)]
15. Shimotakahara S, Mayberg MR. Gamma irradiation inhibits neointimal hyperplasia in rats after arterial injury. Stroke 1994;25:424-8. [[Links](#)]
16. Bundens WP, Wolf Y. The etiology of intimal hyperplasia. Med Hypotheses 1994;43:343-6. [[Links](#)]
17. Libby P, Tanaka H. The molecular bases of restenosis. Prog Cardiovasc Dis 1997;40:97-106. [[Links](#)]

18. Costa RFB. Estudo morfológico do reimplante de artéria femoral de ratos, sob a ação da radiação gama [Tese — Doutorado]. Universidade Federal de São Paulo Escola Paulista de Medicina; 2001. [[Links](#)]
19. Hehrlein C, Stintz M, Kinscherf R, Schlösser K, Huttel E, Friedrich L, Fehsenfeld P, Kübler W. Pure b-particle-emitting stents inhibit neointima formation in rabbits. *Circulation* 1996;93:641-5. [[Links](#)]
20. Wiedermann JG, Marboe C, Amols H, Schwartz A, Weinberger J. Intracoronary irradiation markedly reduces restenosis after balloon angioplasty in a porcine model. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1451-6. [[Links](#)]
21. Wiedermann JG, Marboe C, Almos H, Schwartz A, Weinberger J. Intracoronary irradiation markedly reduces neointimal proliferation after balloon angioplasty in swine: persistent benefit at 6-month follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1451-6. [[Links](#)]
22. Abbas MA, Afshari NA, Stadius ML, Kernoff RS, Fischell TA. External beam irradiation inhibits neointimal hyperplasia following balloon angioplasty. *Int J Cardiol* 1994;44:191-202. [[Links](#)]
23. Böttcher HD, Schopohl B, Liermann D, Kollath J, Adamietz A. Endovascular irradiation: a new method to avoid recurrent stenosis after stent implantation in peripheral arteries: technique and preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:183-6. [[Links](#)]
24. Powers BE, Thames HD, Gillette EL. Long-term adverse effects of radiation inhibition of restenosis: radiation injury to the aorta and branch arteries in a canine model. *Int J Radiat Oncol Phys* 1999;3:753-9. [[Links](#)]
25. Rubin P, Williams JP, Riggs PN, Bartos S, Sarac T, Pomerantz R, Castano J, Schell M, Green RM. Cellular and molecular mechanisms of radiation inhibition of restenosis: Part I. Role of the macrophage and platelet-derived growth factor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:29-41. [[Links](#)]
26. Fortunato JE, Glagov S, Bassiouny HS. Irradiation for the treatment of intimal hyperplasia. *Ann Vasc Surg* 1998;12:495-503. [[Links](#)]

Costa RFB, Fagundes DJ. Experimental intimal hyperplasia models: effects of ionizing radiation. *Acta Cir Bras* [serial online] 2002 May-Jun;17(3). Available from URL: <http://www.scielo.br/acb>.

ABSTRACT — Most complications that may occur in response to vascular injury of endovascular and open vascular procedures are due to intimal hyperplasia. To a certain extent, intimal hyperplasia is present in all types of vascular reconstruction, including autologous grafts, allografts, and prosthetic grafts found in solid organs transplanted, having a substantial role in chronic rejection and following angioplasty with or without stenting. One of the greatest developments in recent years towards prevention of intimal hyperplasia is the use of ionizing radiation. Ionizing radiation inhibits proliferation of many cell types including fibroblasts and smooth muscle cells *in vitro*, and also suppresses the synthesis of collagen by cultured fibroblasts. Animal models have been a cornerstone to develop strategies aimed at understanding the basic physiopathologic mechanisms of intimal hyperplasia and at evaluating novel treatment strategies for clinical conditions. So, the aim of this study was to analyze animals models of intimal hyperplasia, type of injury, artery segments most used, as to the effects of different kinds and sources of ionizing radiation.

KEY WORDS — Tunica intima. Disease models, animal. Radiation, ionizing. Radiotherapy.

Conflito de interesses: nenhum
Fontes de financiamento: nenhuma

Endereço para correspondência:
Regina de Faria Bittencourt da Costa
Praça Santa Terezinha, 54/91-B
03308-070 — São Paulo SP
e-mail: costara@uol.com.br

Data do recebimento: 25/10/2001
Data da revisão: 15/11/2001
Data da aprovação: 03/01/2002

1. Baseado no Anexo da Tese de Doutorado apresentada no Programa de Pós-Graduação em Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da Universidade Federal de São Paulo Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).
2. Doutora em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação em Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da UNIFESP-EPM.
3. Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da UNIFESP-EPM.



Al. Rio Claro, 179/141
01332-010 São Paulo SP Brazil
Tel./Fax: +55 11 3287-8814



sgolden@terra.com.br