

José Maria Pereira de Godoy

Desenvolvimento e Avaliação de Filtro para Veia Cava Inferior

Stent-Filtro

São José do Rio Preto

2002

José Maria Pereira de Godoy

Desenvolvimento e Avaliação de Filtro Para Veia Cava Inferior

Stent-Filtro

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina
de São José do Rio Preto, para obtenção do
Título de Doutor Ciências da Saúde.-Eixo
temático Medicina Interna.**

Orientador: Prof. Dr. Domingo Marcolino Braile

São José do Rio Preto

2002

Godoy, José Maria Pereira de.

Desenvolvimento e Avaliação de Filtro para Veia Cava Inferior. Tipo *Stent*
Filtro / José Maria Pereira de Godoy.-- São José do Rio Preto, 2002
75p.

Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Eixo temático: Medicina Interna.

Orientador: Prof. Dr. Domingo Marcolino Braile

1.Desenvolvimento / Avaliação. 2. Filtro de Veia Cava

Dedicatória

Ao meu pai Perceu e a minha mãe Olívia que com simplicidade em suas vidas me ensinaram a acreditar e lutar pelos meus objetivos.

Aos meus filhos, Ana Carolina, Lívia Maria e Henrique José, que foram punidos com a minha ausência durante a realização deste trabalho. Entretanto, me deram muito carinho e apoio.

À minha esposa Fátima, pelo estímulo, compreensão e apoio na realização deste trabalho nesta etapa de minha vida.

Aos meus irmãos Valmir, Terezinha e Maria Regina pelo estímulo e apoio.

Aos meus cunhados Francisco e Manoel, cunhadas Ângela e Ivana pelo estímulo e apoio.

À minha sogra Aparecida pelo seu estímulo e apoio.

Agradecimentos

Agradeço a Deus que iluminou a minha mente e guiou os caminhos na execução deste trabalho.

Ao Hospital de Base e a Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto que propiciaram as condições para execução deste trabalho.

Agradeço a “Braille Biomédica” pelo suporte técnico que gentilmente me ofereceram.

À Pós-Graduação que tem propiciado e fortalecido o desenvolvimento científico e a pesquisa da instituição.

Ao meu grande mestre e amigo Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy que me ajudou a desenvolver o interesse pela pesquisa e que tem contribuído na minha formação.

Ao Prof. Dr. Reinaldo Azoubel que me orientou e estimulou os meus primeiros passos rumo a pesquisa.

À Profa. Dra. Dorotéia R. S. Souza pelos constantes estímulos, apoio e sugestões dadas a esta tese.

A Profa. Dra. Patrícia Cury pela avaliação histológica e pelas sugestões dadas.

Ao Prof. Dr. José Liberato Ferreira Caboclo que foi um dos meus primeiros mestres e que contribui na minha formação médica.

Ao Marco Maurício Ferreira da Braille Biomédica pelo suporte técnico no desenvolvimento dos materiais utilizados nesta pesquisa.

Ao engenheiro Adalberto Sebastião Comin, Braile Biomédica, pelo suporte técnico no desenvolvimento dos materiais utilizados nesta pesquisa.

Ao colega Dr. Fernando Batigália pelo grande companheirismo e colaboração prestada em todas as etapas da evolução deste trabalho. V

Ao Prof. Dr. Gilberto Goissis pelas agradáveis conversas e sugestões dadas ao estudo.

Aos colegas Prof. Adinaldo M.Silva, Profa. Selma R.O. Raimundo, Dr. Luís Fernando Reis, Dr. Adelino Parra, Dr. Luís Carlos Silveira e Dr. Luís Nagato pelo apoio durante este trabalho.

Aos residentes Daniel Miquelin, Marcelo Ioss, Marcelo Casagrande, Juliana Correia, Patrícia Terra, Lussandra Sardinha e Marcos Figueiredo pelos seus estímulos.

A Dra. Selma Bauab pela colaboração durante a documentação deste estudo.

Aos técnicos Domingos Zanqueta e Francisco Carlos Capeletto pela confecção das lâminas do material histológico.

A técnica Fabiana Contieiro pela colaboração durante os experimentos.

Aos técnicos do Biotério da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, Pedro José Freitas e Florentino Damaceno Junior que colaboraram nos cuidados dos animais utilizados no experimento.

Ao Prof. Dr. Sebastião Taboga do Instituto de Biociências, UNESP, pelas colaborações prestadas.

Agradecimento Especial

Ao meu orientador Prof. Dr. Domingo Marcolino Braile.

É extremamente prazeroso quando estamos chegando ao fim de mais uma etapa em nossa vida, onde concluímos que crescemos.

Melhor ainda é poder agradecer alguém que contribuiu para meu crescimento.

Primeiro deve-se agradecer a Deus que iluminou os caminhos a serem percorridos.

Agora, agradeço ao meu orientador de modo especial pelos seus ensinamentos.

O Prof. Dr. Domingo Braile é um ser privilegiado por Deus, que o presenteou com o dom de um grande professor.

Apreendi com ele a enxergar caminhos diferentes, e que devemos acreditar e valorizar tudo aquilo que fazemos, ter perseverança e realizar nossos objetivos.

Por toda esta experiência e aprendizado eu agradeço ao Prof. Dr. Domingo Marcolino Braile.

Sumário

Dedicatória.....	iv
Agradecimentos.....	v
Listas de figuras.....	ix
Listas de tabelas.....	xi
Listas de abreviaturas e símbolos.....	xii
Resumo.....	xiii
Abstract.....	xv
1 INTRODUÇÃO.....	01
1.1 Objetivos.....	08
2 MÉTODOS.....	09
2.1 Fase I- Desenvolvimento do <i>Stent</i> -filtro.....	09
2.2 Fase II- Avaliação da eficácia do filtro <i>in vitro</i>	10
2.3 Fase III- Avaliação <i>in vivo</i> do filtro.....	13
2.4 Fase IV- Avaliação microscópica da parede dos vasos.....	15
3 RESULTADOS.....	18
4 DISCUSSÃO.....	30
5 CONCLUSÕES.....	35
6 REFERÊNCIAS.....	36
7 ANEXOS.....	41
Bibliografia Consultada.....	74

Lista de Figuras

Figura 1. Fotografia mostra trombos <i>in vitro</i> de 3mm e de 9 mm de diâmetro, com comprimentos variáveis.....	10
Figura 2. Esquema mostrando o circuito utilizado para avaliação <i>in vitro</i> do filtro de veia cava.....	11
Figura 3. Fotografia mostrando a montagem do <i>stent</i> -filtro no sistema em tubo de PVC transparente de 2,2 cm de diâmetro interno com a captura de vários embolos pelo filtro.....	12
Figura 4. Fotografia mostrando a porção da veia cava de ovelha de onde foram removidos os <i>stents</i> -filtros, após sua fixação no formol.....	15
Figura 5. Fotografia mostrando as hastes parcialmente removidas da parede dos vasos de ovelha com implante dos <i>stents</i> - filtros.....	16
Figura 6. Esquema ilustrando a configuração do <i>stent</i> com “Z” de Gianturco.....	
Figura 7. Esquema ilustrando o filtro confeccionado em forma de cone com seis hastes unidas por meio de uma ogiva.....	18
Figura 8. Esquema ilustrando a configuração final do <i>stent</i> -filtro com suas respectivas medidas.....	19
Figura 9. Esquema gráfico detalhando o mecanismo de união entre o <i>stent</i> e o filtro.....	20

Figura 10. Esquema mostrando a distância entre as extremidades das hastes (14mm), comprimento e diâmetros da ogiva de 3mm do filtro.....	21
Figura 11. Fotografia mostrando a captura de vários êmbolos pelo <i>stent</i> -filtro, sem oclusão total da luz do tubo de PVC transparente no experimento <i>in vitro</i>	23
Figura 12. Fotografia mostrando a veia cava inferior de ovelha com secção longitudinal e transversal da parede da veia na altura do <i>stent</i> -filtro, com o seu vértice centralizado em relação à luz do vaso.....	24
Figura 13. Fotografia mostrando detalhe da inclusão de hastes do filtro na parede da veia de cava ovelha.....	25
Figura 14. Fotografia mostrando a presença de uma trave de fibrosa na parede da veia de ovelha submetida ao implante do <i>stent</i> -filtro. A pinça enfatiza a presença de referida trave fibrosa.....	26
Figura 15. Fotografia panorâmica (aumento de 40X) da parede da veia cava de ovelha na região do <i>stent</i> , corada com hematoxilina eosina. Observa-se a presença de discreto processo inflamatório próximo ao local do filtro.....	
Figura 16. Fotografia panorâmica (aumento de 200X) da parede da veia cava de carneiro na região do <i>stent</i> , corada com hematoxilina eosina. Foi observada a presença de da neointíma em toda parede venosa.....	28

Lista de Tabelas

Tabela 1. Porcentagem de captação dos êmbolos pelo <i>stent</i> -filtro em avaliação <i>in vitro</i> após 50 lances no sistema.....	23
---	----

Lista de abreviaturas e símbolos

L/min – unidade litro por minuto

ml – unidade de mililitro

mm – unidade de milímetro

mg/ml – unidade miligrama por mililitro

mg/kg – unidade miligrama por quilograma

Kg – unidade quilograma

PVC – Cloreto polivinila

TVP – trombose venosa profunda

EP – embolia pulmonar

FDA – Food and Drug Administration

EUA – Estados Unidos da América do Norte

RESUMO

A implantação do filtro de veia cava inferior é indicada na prevenção da embolia pulmonar quando a heparinização falhou ou foi contra indicada. O objetivo do presente estudo foi desenvolver e avaliar um novo modelo de filtro para veia cava inferior. Na realidade trata-se de um filtro de cava associado a um *stent* vascular. O filtro tem 48 mm de comprimento, sendo que 18 mm constituem o *stent* e 30 mm tem o filtro propriamente dito. O diâmetro, é de 28mm sendo as partes unidas por anéis existentes nas extremidades das hastes. Os materiais utilizados na confecção do *stent*-filtro foram aço inoxidável AISI-302 com 0,4 mm e aço inoxidável de 0,35 mm de diâmetro. O filtro foi avaliado *in vitro* e em *in vivo* em experimento animal. *In vitro* avaliou-se a sua eficácia utilizando um circuito semiaberto com fluxo pulsátil, no qual o filtro foi inserido. Os trombos foram produzidos com sangue de ovelha em tubos de silicone de 3 mm de diâmetro, por 30 mm de comprimento. O circuito de teste foi perfundido com fluido isosmótico constituído por solução salina (0,9%) com adição 40% de glicerina. Os êmbolos foram lançados em 150 eventos, divididos em três estágios com 50 eventos cada, nos quais ocorreram variações dos fluxos, entre 1,0, 1,5 e 2,0 L/min para cada estágio. Para validação estatística foi utilizada a porcentagem na captação dos êmbolos. *In vivo* foram utilizados cinco carneiros adultos, da raça Merino australiano, sendo três fêmeas e dois machos, com peso entre 32 a 40 kg. Foram realizadas avaliações macroscópicas da parede da veia e do filtro *in loco* após sacrifício dos animais. Fragmentos das paredes das veias foram inclusos em parafina, cortados com cinco micrômetro de espessura, fixados em lâminas e corados com hematoxilina e eosina para avaliação histológica.

In vitro o filtro capturou 92% dos êmbolos em eventos isolados. Na avaliação macroscópica o filtro estava pérvio, fixado e limitado às paredes das veias, sem sinais de perfuração ou fraturas na sua estrutura. A histologia demonstrou endotelização completa nas regiões dos *stents* e áreas de ausência de endotélio nas regiões dos filtros com hiperplasia da íntima. Em conclusão foi possível o desenvolvimento de um *stent*-filtro, de baixo custo e eficaz na captura de êmbolos de 3 mm. Sua fixação mostrou-se satisfatória nas paredes das veias. O maior volume de material que o constitui foi compensado pela endotelização presente na região do implante do *stent*. Foram contudo observadas algumas áreas desendotelizadas na região do filtro, sugerindo trauma mecânico do filtro na parede dos vasos.

ABSTRACT

Implantation of an inferior cava vena filter is recommended for the prevention of pulmonary embolism when anticoagulation fails or is contra-indicated. The aim of this study was to develop and evaluate a new low-cost model of inferior cava vena filter. In reality in this case it is a combination of a inferior cava vena filter with a vascular stent. The material utilized in the fabrication of the stent-filter was AISI-302 stainless steel with both 3.5 mm and 4.0 mm of diameter. The filter was tested in vitro and in vivo in an experiment involving animals. In vitro the efficiency of the stent-filter was assessed using a semi-open circuit with pulsating flow, into which it was positioned. Thrombi of sheep blood of 3 mm of diameter and 30 mm of length were produced within a silicon tube. The test circuit was filled with isosmotic fluid comprising of 0.9% saline solution with 40% glycerin. The a total of 150 emboli were introduced into the circuit divided in three stages with 50 each. In the first stage the flow rate of the solution in the circuit was 1.0 L/min, in the second 1.5 L/min and in the third 2.0 L/min. In the live experiment, stent-filters were implanted in three female and two male adult Australian Merino Sheep with weights between 32 and 40 kg. Macroscopic evaluations were made of the vein walls adjacent to the stent-filters after sacrificing the sheep. After portions of the vein walls were embedded in paraffin, sliced with a thickness of 5 microns, fixed on slides and stained using hematoxylin and eosin for histologic examination. For statistical evaluation, the percentage of emboli captured in the circuit was considered. The total length of the stent-filter is 48 mm, 18 mm being the stent and 30 mm the filter. The diameter is 28 mm with the parts of the filter joined using rings located at the end of the individual arms _{xv} tro the filter captured a total of 92% of the

emboli in all the events. The macroscopic evaluation demonstrated that the filter was pervious, fixed into and restrained by the vein walls without any signs of perforations or fractures of the structure. The histologic examination showed complete formation of the endothelium in the region of the stents and areas lacking endothelium in the region adjoining the filter with hyperplasia of the intima. In conclusion, it was possible to develop a new low-cost stent-filter efficient in the capture of 3-mm emboli. The anchoring of which, in the vascular walls, was satisfactory. The greater quantity of material used in its production can be compensated for by the advantage of formation of endothelium seen in the region of the stent. However regions of injured endothelium in the region of the filter were observed suggesting a mechanical trauma caused by the filter on the vessel walls.

1. INTRODUÇÃO

Os eventos trombóticos constituem um dos grandes desafios da Medicina neste início de milênio. As pesquisas que buscam sua resolução trazem diariamente descobertas e, conseqüentemente, novas perspectivas. Os avanços na identificação dos mecanismos fisiopatológicos têm permitido efetuar, uma abordagem terapêutica curativa e preventiva mais adequada em quase todas as áreas da medicina. Apesar destas conquistas a trombose continua apresentando uma série de desafios tanto na sua prevenção e tratamento, bem como nas suas conseqüências.

A descrição da tríade de Virchow em 1856, caracterizada por hipercoagulabilidade, estase venosa e lesão vascular, constituiu-se num marco histórico para a compreensão dos fenômenos trombóticos, permanecendo válida até os dias atuais ⁽¹⁾.

O isolamento da heparina em 1915, por James McLean representa a primeira grande conquista em termos de terapia e profilaxia da trombose, tornando-a uma das principais drogas utilizadas até hoje nesta doença ⁽²⁾.

A identificação das trombofilias congênitas e adquiridas mais recentemente tem esclarecido alguns dos principais mecanismos trombogênicos ⁽³⁾. Entretanto, após o desenvolvimento do quadro trombótico resta apenas prevenir as suas complicações.

Uma das principais complicações das trombofilias é a trombose venosa profunda (TVP), cuja incidência nos EUA é de 159 casos para cada 100.000 habitantes ou

398.000 novos casos por ano. A complicação mais temida da TVP é a embolia pulmonar (EP) que afeta 139 pessoas para cada 100.000 habitantes, com eventos fatais de 94 para cada 100.000 habitantes, totalizando 347.000 casos, com incidência 235.000 mortes por ano nos EUA ⁽³⁾. Estes dados confirmam a importância e a necessidade da prevenção da embolia pulmonar após a instalação da TVP, bem como a utilização de todos métodos possíveis na sua prevenção.

É inquestionável que a principal arma no controle da embolia pulmonar é a prevenção da TVP. Entretanto, após sua instalação a embolia pulmonar representa uma ameaça à vida do paciente. Assim sendo, sua prevenção é fundamental ⁽⁴⁾.

O tratamento de escolha é a anticoagulação, e se caso houver contra indicação ou falha nesta, a opção do uso de filtros de veia cava inferior ou superior impõem-se. As duas opções permitem proteção semelhante, com sucesso em torno de 95% ⁽⁴⁻⁸⁾.

As tentativas de se impedir mecanicamente o tromboembolismo pulmonar surgiram antes do descobrimento da heparina. Já em 1784, John Hunter ⁽⁹⁾ realizou a ligadura da veia femoral sendo a interrupção cirúrgica da veia cava inferior, com o objetivo de prevenir-se à embolia pulmonar, sugerida por Trousseau em 1868 ⁽¹⁰⁾. Em 1893, Bottine realizou a primeira ligadura da veia cava inferior, tornando-se marco inicial da interrupção mecânica desta veia ⁽¹¹⁾. Tal conduta, apesar das possíveis complicações, é usada em alguns casos até os dias atuais.

A interrupção parcial da veia cava inferior com o objetivo de manter-se o fluxo sangüíneo e reduzir as complicações da ligadura, tornou-se uma nova opção. Entre os anos de 1950 e 1960, a utilização de técnicas de plicaturas da veia por sutura ou por

grampos e grades, bem como de cliques externos, tornaram-se freqüentes ^(12,15). Spencer preconizou a plicatura da veia cava inferior em 1960 realizando três a quatro pontos de sutura transfixantes em segmentos da veia, subdividindo a sua luz em três ou quatro partes ⁽¹⁵⁾. Os cliques de teflon de Moretz, Miles e De Weese também foram muito utilizados ^(12,14).

A introdução de uma “peneira” por via transvenosa por Eichelter e Schenk em 1968 marcou o início da interrupção da veia cava inferior sem laparotomia ⁽¹⁶⁾. Os primeiros protótipos de introdução transvenosa foram, o balão desenhado por Hunter *et al.*⁽¹⁷⁾, cliques intracaval descrito por Pate *et al.*⁽¹⁸⁾ e o guarda-chuva da Mobin-Uddin *et al.*⁽¹⁹⁾. As experiências adquiridas com o filtro de Mobin-Uddin permitiram definir os critérios para um filtro seguro e eficaz : a) facilidade de introdução sob anestesia local, b) proteção contra novos surtos tromboembólicos, c) manutenção da perviedade da veia cava, d) permeabilidade do filtro no local de implantação, e) ausência de qualquer tipo de dano à parede do vaso ⁽⁵⁾.

Em 1972 surgiu o filtro de Greenfield (Medi-tech, Watertown, Mass) de aço inoxidável que passou a servir como padrão de comparação aos demais dispositivos de interrupção intravenosa ⁽²⁰⁾. Este apresenta o formato de cone com 4,6 cm de comprimento e base de 2,8 cm de diâmetro. Seis hastes de aço inoxidável projetam-se do ápice e se abrem, formando a base do filtro. Nas extremidades são localizados pequenos ganchos recurvados com a intenção de promover a fixação do mesmo na parede da veia. À distância entre as hastes no ápice, quando aberto numa veia de 28 mm, é de 2mm; e 6mm na base do cone. Este mecanismo permite capturar a maioria dos êmbolos com mais de 3mm ⁽²⁰⁾. O formato cônico permite o enchimento vertical progressivo e central

mantendo-se o fluxo sanguíneo circunferencial, evitando-se assim trombose a longo prazo ⁽²⁰⁾.

Outros filtros surgiram nesses últimos anos, porém nenhum atingiu o estágio de filtro ideal. Filtros como o de Roehm *et al.* ⁽²¹⁾, denominado de “ninho de pássaro” (Cook, Bloomington, Ind.) e o filtro de Amplatz em formato de cone ilustram bem os novos modelos desenvolvidos com o aço inoxidável ⁽²²⁾.

Em 1977 surgiu o *Simon Nitinol Filter* (Nitinol Medical Technologies, Woburn, Mass), um filtro fabricado com nitinol, (uma liga de níquel-titânio). Este é maleável quando resfriado transformando-se rapidamente em estrutura rígida ao atingir a temperatura corporal ⁽²³⁾.

Na realidade, as técnicas endovasculares alcançaram grande sucesso nas ultimas décadas na prevenção dos acidentes tromboembólicos venosos, tornando a filtração transvenosa da veia cava uma opção quando for contra indicada a anticoagulação. Atualmente, são utilizados em vários centros médicos em todo mundo; entretanto, os custos inviabilizam a sua instalação nas populações mais carentes, que permanecem, muitas vezes impossibilitadas de receber este tratamento.

A necessidade de viabilizar um filtro igualmente eficaz, porém com custo compatível com a realidade brasileira fez-se necessário. A primeira etapa desse desafio foi investigar as condições locais para este desenvolvimento. A existência de uma empresa nacional, cuja tecnologia permite a produção de próteses autoexpansíveis endovasculares, possibilitou criar um modelo de *stent* filtro.

O *stent* é constituído de uma estrutura que utiliza o “Z” de Gianturco em forma hexagonal, que associado ao filtro em formato de cone “tipo Greenfield” foi o escolhido devido a disponibilidade nacional e pelos seus conhecidos bons resultados ⁽²⁴⁾ .

A evolução dos *stents* foi semelhante à dos filtros, tendo passado por fases, assim também como o desenvolvimento dos introdutores percutâneos e da angioplastia transluminal. Seldinger em 1953, iniciou uma nova era para a radiologia vascular por meio do aprimoramento do cateterismo arterial percutâneo ⁽²⁵⁾ . A angioplastia transluminal percutânea foi relatada pela primeira vez em 1964 por Dotter & Judkins que propuseram os seus resultados benéficos no tratamento de oclusões de artéria femoral superficial ⁽²⁶⁾ . Surgiu assim, o conceito de introdução por via percutânea de dispositivo vascular, com um cateter-guia sob orientação fluoroscópica ⁽²⁵⁾ . As limitações técnicas na época e a falta de interesse relativo pela angioplastia transluminal prorrogaram o seu aperfeiçoamento técnico.

Em 1969, Dotter relatou em experimento animal os resultados com enxertos tubulares intraluminares do “tipo molas espirais” em artérias poplíteas de cão ⁽²⁷⁾ . Entretanto, foi só em 1983 que Cragg & Dotter *et al.* ^(28, 29) proporcionaram novo impulso ao desenvolvimento das endopróteses .

Os *stents* vasculares foram originalmente desenvolvidos para melhorar os resultados da angioplastia transluminal que usava apenas balões para dilatar as artérias. O uso dos *stents* parece ser um eficaz método para manter-se a abertura de vasos sanguíneos. Tratados pela angioplastia. Esta técnica foi descrita fundamentalmente para uso em artérias, porém a utilização da mesma no sistema venoso, embora limitada, tem mostrado também numerosos benefícios ⁽³⁰⁾ .

De acordo com os mecanismos de implantação as endopróteses podem ser classificadas como aquelas autodilatáveis e a serem dilatadas com o uso de balões. As autodilatáveis apresentam dois mecanismos distintos de funcionamento: o mecanismo de mola e o de memória térmica. Quanto às características desejáveis deve-se tentar obter: a) menor área superficial de exposição de material, b) força radial elevada, c) baixo efeito trombogênico, d) radiopacidade adequada, e) disponibilidade em vários tamanhos, f) baixo custos, g) ausência de mobilização ou migração, h) flexibilidade e i) boa patência do vaso ^(32,33). Uma das sugestões no implante dos *stents* é que seu diâmetro seja necessariamente maior que o do vaso considerado, para evitar a migração do mesmo, admitindo que idealmente que ele seja 1 a 2mm mais largo ⁽³⁰⁾.

Em 1986, foram utilizados com sucesso os *stents* com objetivo de fixação de filtros para estudo animal, entretanto, não foram desenvolvidos em escala comercial ⁽³¹⁾. Foi também demonstrado em avaliação histológica que as paredes da aorta e da veia cava se comportam de maneira diferente em relação aos *stents* de Gianturco ⁽³²⁾. Os implantes na posição infra-renal das veias foram completamente recobertos por neointima, enquanto que sua implantação na aorta resultou em formação apenas parcial da intima. Foi observada hiperplasia da camada média nas veias e hiperplasia da íntima na aorta ⁽³²⁾. Em outro estudo, observou-se na análise de *stent* venoso a formação quase completa de neointima com quatro semanas e preenchimento total com 12 semanas ⁽³¹⁾.

Durante anos, vários tipos de materiais e de formatos de próteses e *stents* foram desenvolvidos e utilizados, entretanto, sem atingir uma condição biomecânica ideal ⁽³³⁾. Além desses o filtro de *titanium* de Greenfield foi aprovado em 1989 pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para avaliação clínica ⁽³⁴⁾. Os *stents* geralmente são utilizados

no sistema arterial, sendo em sua maioria aprovados pelo FDA. No sistema venoso a utilização é menos freqüente do que no sistema arterial, tendo sido aprovado pelo FDA apenas para casos especiais ⁽³⁵⁾.

1.1 Objetivos

Este estudo teve como objetivos: 1- desenvolver um novo modelo de filtro de veia cava inferior de boa qualidade, seguro e de baixo custo;

2-avaliar o filtro de veia cava inferior , submetendo-o a testes *in vivo* e *in vitro*, visando verificar sua eficácia na captura de êmbolos e avaliar seus aspectos macroscópicos e microscópicos da parede do vaso

2. MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi desenvolvido em quatro fases:

Fase I- Desenvolvimento do *Stent*-filtro.

Fase II- Avaliação da eficácia do filtro *in vitro*

Fase III- Avaliação *in vivo* do filtro.

Fase IV- Avaliação microscópica da parede dos vasos.

2.1 Fase I- Desenvolvimento do *Stent* –filtro

O material utilizado na confecção do suporte do filtro (*stent*) é auto-expansível e fabricado em aço inoxidável AISI-302 com 0,4 mm de diâmetro, na “Braille Biomédica” em São José do Rio Preto-SP. Este suporte dá sustentação ao filtro e foi desenvolvido com fio único dando-se o formato de “Z” de Gianturco, cujas extremidades foram unidas por meio de um tubo de aço inox clampeado.

O filtro foi desenhado de modo a formar uma “teia” para restringir a passagem de êmbolos maiores que 3.0mm de diâmetro. O projeto foi desenvolvido com computação gráfica AUTO CAD Autodesk. Foram utilizados seis fios de aço AISI-302 com o diâmetro de 0.35mm. As ogivas foram confeccionadas com tubos de aço inoxidável 316L com diâmetros de 1/8 “, cujo processo foi o torneamento mecânico. Estes fios foram fixados em uma “ogiva“ obtendo-se assim o formato de um cone. Para montagem final as partes foram unidas por meio de anéis existentes nas extremidades do filtro.

Foi utilizados o politetrafluoretileno (teflon), Alumínio 6361, policloreto de vinila (PVC) e policarbonato para a confecção de um introdutor para o filtro.

2.2 Fase II- Avaliação *in vitro* da eficácia do filtro

Para avaliação *in vitro* foi coletado sangue em veias do pescoço de ovelhas adultas, com seringas de 20 mL e agulhas tamanho 25x8mm, duas e 18 horas antes do experimento para confecção dos trombos. O sangue coletado foi imediatamente injetado dentro de quatro tubos de silicone de 3mm de diâmetro com dois metros de comprimento, cujas extremidades foram clampeadas com pinças “tipo Kelly” e mantidos em temperatura ambiente. Antes do experimento os trombos foram liberados, após secção do tubo com tesoura a cada 3cm, com ajuda da ponta de uma seringa de 20 mL, como mostra a Figura 1.



Figura 1. Fotografia mostrando trombos de 3mm e 9 mm de diâmetro, com comprimentos variáveis.

O *stent*-filtro foi introduzido e fixado no interior de um tubo de PVC transparente de 2,2cm de diâmetro interno, em posição vertical, e conectado com um sistema pulsátil de fluxo (bomba peristáltica- Braille Biomédica). Um dispositivo paralelo com uma conexão de tubo, válvula e seringa permitiu a introdução dos êmbolos no circuito. Um reservatório para a solução completou a montagem, conforme ilustra a Figura 2. Solução salina (0,9%) com 40% de glicerina foi utilizada como veículo, sendo mantida em temperatura ambiente.

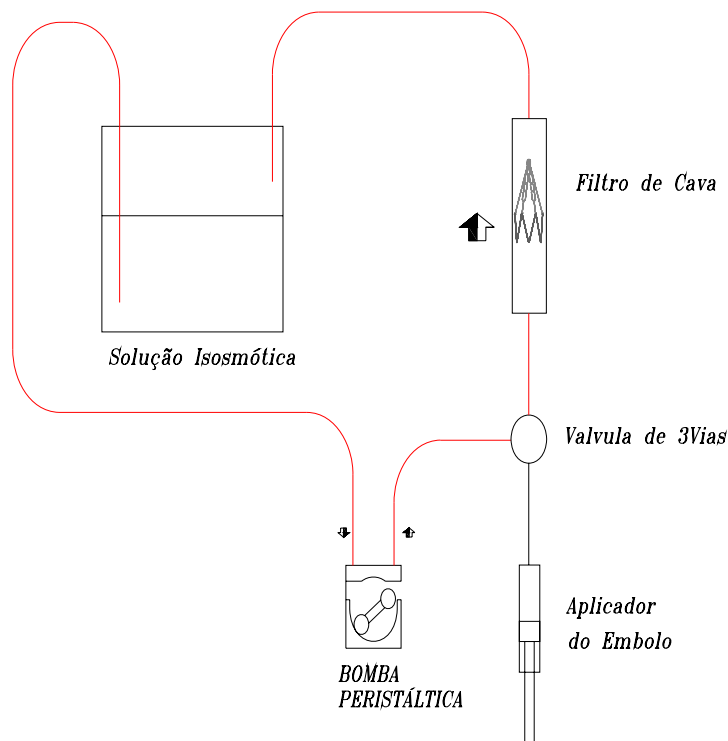


Figura 2. Esquema mostrando o circuito utilizado para avaliação *in vitro* do filtro de veia

cava.

Foram realizadas 150 liberações de trombos isoladamente com verificação das suas captações pelo filtro, conforme Figura 3. As liberações dos êmbolos ocorreram em três estágios, com variações nos fluxos. Foram realizadas 50 liberações para fluxo de 1,0 L/min, 50 para 1,5 L/min e 50 para 2,0 L/min. Os trombos eram lançados isoladamente e verificando-se o aprisionamento para cada evento. Após o aprisionamento do trombo pelo filtro foram lançados outros simultaneamente. A observação visual direta foi usada para avaliar os impactos dos trombos, formados em 2 horas e em 18 horas, como descrito anteriormente.



Figura 3. Fotografia mostrando a montagem do *stent*-filtro no sistema em tubo de PVC transparente de 2,2 cm de diâmetro interno com a captura de vários embolos pelo filtro.

2.3 Fase III- Avaliação *in vivo* do filtro

Os filtros foram implantados em veia cava inferior de carneiros. Foram utilizadas cinco ovelhas adultas da raça Merino australiano, sendo três fêmeas e dois machos com peso de 32 a 40 kg. Os animais foram mantidos no pré-operatório em dieta zero durante 12 horas.

Para a cirurgia os animais foram anestesiados com cloridrato de s(+)
cetamina, (Ketamin Cristália produtos químicos farmacêuticos)* na concentração de 50 mg/mL de solução injetável. A dose inicial administrada por via intramuscular, em cada animal, foi de 10 mg/kg complementada quando necessário. Associou-se como sedativo, analgésico e relaxante muscular xilazina a 2% Coopazine[®] (Coopers Brasil Ltda.) na dose de 0,3mg/kg de peso. Após anestesia foram realizadas tricotomias com lâminas tipo “Gillete” nas faces internas das coxas e regiões do abdome correspondentes. A anti-sepsia foi realizada com tintura de polivinilpirrolidona 2% .Seguiram-se incisões de 10 cm na região da prega inguinal com dissecação e isolamento das veias femorais correspondentes. Incisões de 4 mm com lâmina de bisturi número 11 foram realizadas nas veias, por onde foram introduzidos os cateteres introdutores de teflon-13 F, até a veia cava, mantendo uma distancia entre 12 a 15 cm a partir da incisão. Em seguida foram introduzidos os cateteres de liberação dos filtros de 12-F e com o seu acionamento os mesmos foram implantados no local adequado. As veias femorais foram suturadas com polipropileno 6-0, seguido do fechamento das paredes com fio monofilamentar 5-0. Os animais foram mantidos no Biotério da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

FAMERP, recebendo alimentação semelhante à preconizada para as ovelhas. Não ocorreram óbitos.

Os filtros foram removidos 78, 84, 87, 129 e 246 dias após sua implantação. Os animais aumentaram de peso em 5, 8, 11, 10 e 10kg cada, respectivamente. Foram submetidos novamente à anestesia geral, utilizando os mesmos anestésicos e técnica anteriormente empregados. A assepsia e antiassépsia foram semelhantes. Realizaram-se incisões para laparotomia abdominal (pararectal à direita) com abertura das cavidades abdominais e visualização direta das veias cavas inferiores nas regiões de implantação dos filtros. Por inspeção visual e palpação manual foi possível avaliar localmente as veias cavas e os filtros. As porções das cavas envolvendo os *stents*-filtros foram removidas, com margens de 3 cm em cada uma das extremidades, por secção com tesoura para estudo histológico macroscópico e documentação fotográfica. Os animais foram então sacrificados por exsanguinação. O estudo foi submetido e aprovado pela comissão de ética em animal.

2.4 Fase IV - Avaliação microscópica da parede do vaso

A porção removida da veia cava inferior das ovelhas, foi fixada em formol a 10% inclusa em parafina no máximo em 72 horas. Os *stents* foram removidos das paredes das veias utilizando a dissecação, de parte das paredes externas das veias que estavam em contato com suas hastes. Em seguida as hastes foram seccionadas com alicate e removidas das paredes das veias, com lâminas de bisturi número 11, conforme Figuras 4 e 5. Fragmentos das paredes localizados na região dos *stents*-filtros e a 2 cm das extremidades foram obtidas para inclusão em parafina. Após a inclusão foram realizados

cortes a cada 5 μm para confecção das lâminas, seguindo-se coloração com hematoxilina eosina e análise por patologista.

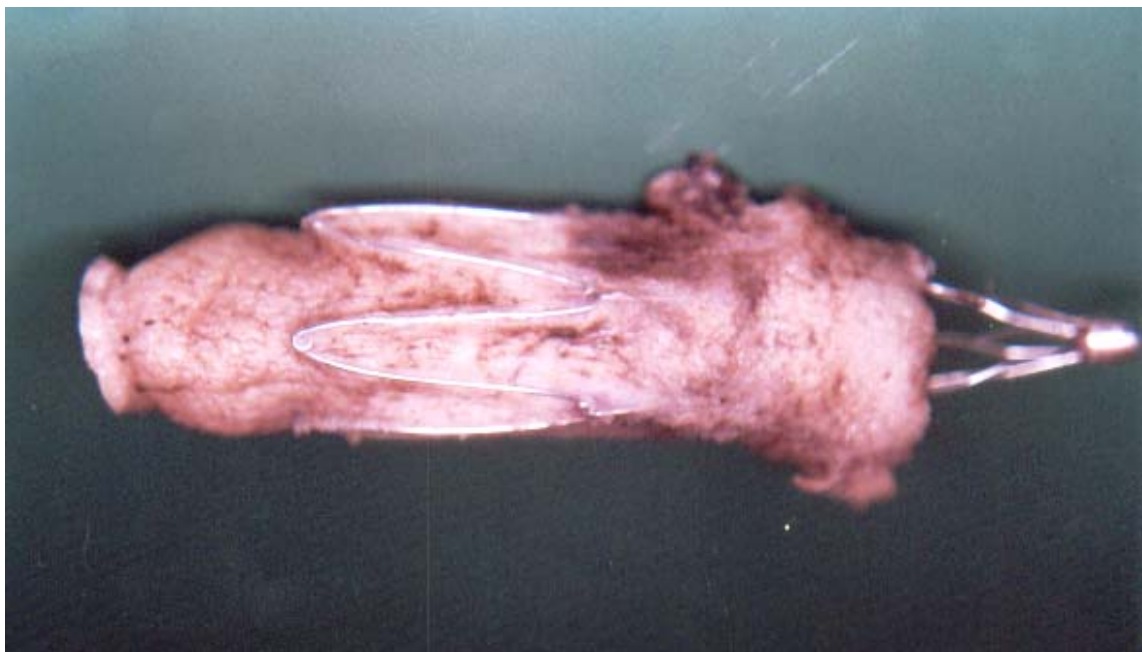


Figura 4. Fotografia mostrando a porção da veia cava de ovelha onde foram removidos os *stents*-filtros, após sua fixação no formol.



Figura 5. Fotografia mostrando as hastes parcialmente removidas da parede das cavas de ovelhas com implante dos *stents*- filtros

3. RESULTADOS

Fase I- Desenvolvimento do *Stent* –filtro

O filtro foi desenvolvido com as seguintes características:

O suporte (*stent*) constituído pela junção de “Z” de Gianturco, mede 28x18mm (diâmetro e comprimento, respectivamente), conforme Figura 6.

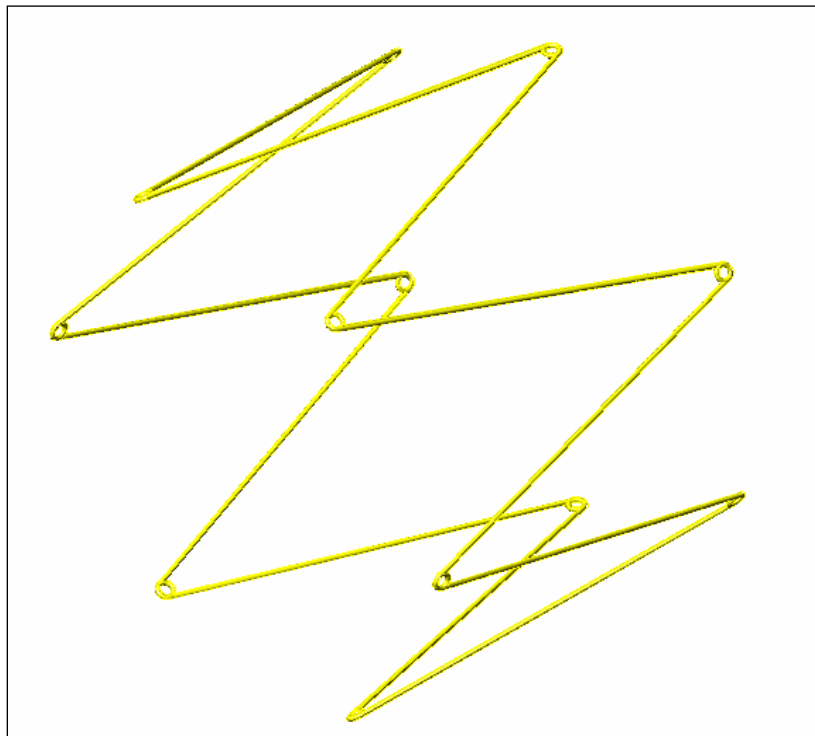


Figura 6. Esquema ilustrando a configuração do *stent* construído com “Z” de Gianturco.

O filtro, composto de seis hastes, mede 0,35x28mm (diâmetro e comprimento, respectivamente). As hastes são unidas a uma ogiva, a ogiva foi confeccionada com tubo de aço inoxidável 316L com diâmetro de 1/8, cujo processo foi o torneamento mecânico, conferindo a forma de cone, como ilustra a Figura 7.

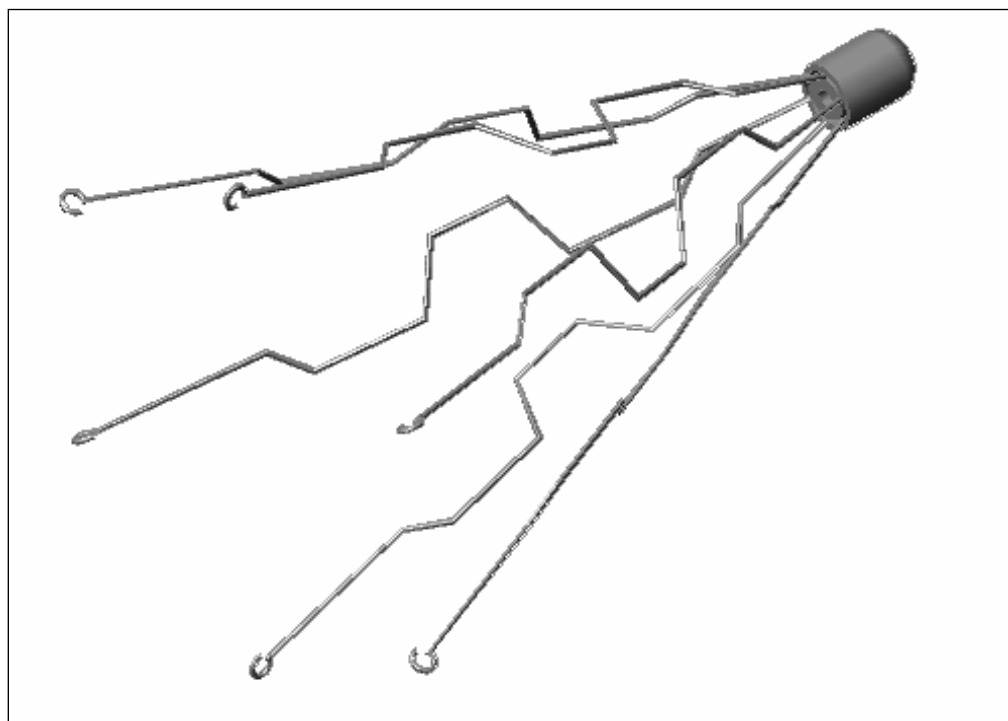


Figura 7. Esquema ilustrando o filtro confeccionado em forma de cone com seis hastes unidas por meio de uma ogiva.

As extremidades opostas do filtro conectam-se com as do suporte (*stent*), formando-se o *stent-filtro*, conforme Figura 8. O comprimento total do *stent-filtro* é de 48 mm e o diâmetro de 28 mm.

A união do *stent* com o filtro foi feita por meio de anéis conforme mostra a Figura 9.

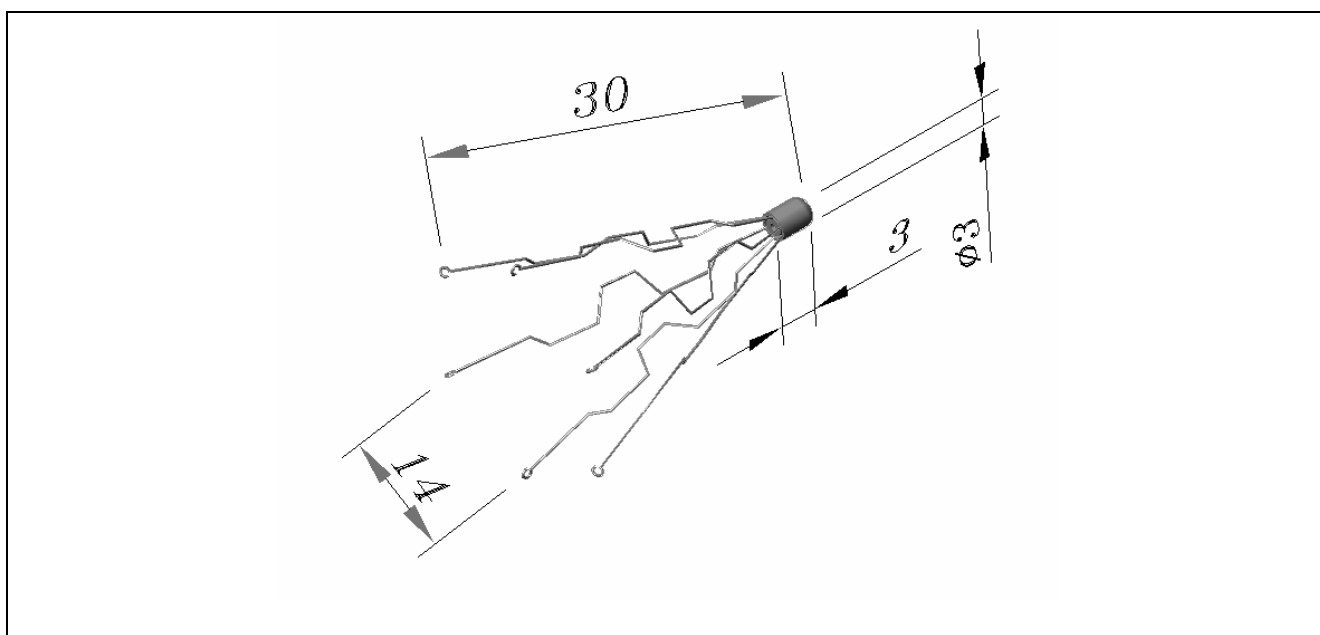


Figura 8. Esquema mostrando a distância entre as extremidades das hastes (14mm), comprimento e diâmetros da ogiva de 3mm do filtro.



Figura 9. Esquema ilustrando em detalhe o mecanismo de união entre o *stent*- filtro.

A distância entre a hastes no ápice, quando aberto numa veia de 28 mm de diâmetro, é de 14mm e na base do cone inferior a 1mm, como mostra a Figura 10.

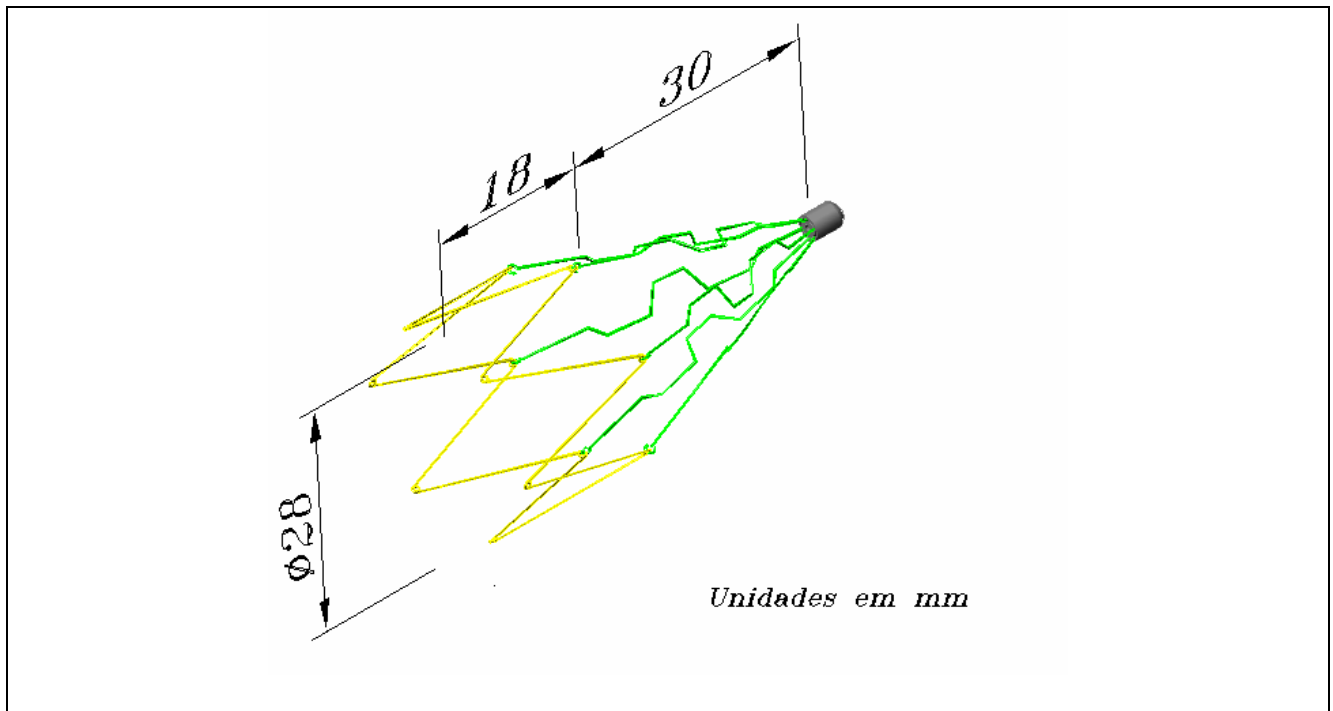


Figura 10. Esquema ilustrando a configuração final do *stent*-filtro com suas respectivas medidas.

Fase II- Avaliação da eficácia do *stent*-filtro

O “*stent*-filtro” foi eficiente na captura em 90%,92% e 94% dos êmbolos com fluxos de 1,5 L/min, 2,0L/min e 1 L/min, respectivamente, quando foram lançados êmbolos de 3mm isoladamente, conforme Tabela 1.

Tabela 1. Porcentagem de captação dos êmbolos pelo *stent*-filtro em avaliação *in vitro* após 50 lances no sistema.

Fluxo L/min	Captura dos êmbolos	
	Número de sucesso	%
1	47	94%
1,5	45	90%
2,0	46	92%

A eficácia do filtro mostrou-se reduzida após o aprisionamento dos primeiros êmbolos. Oclusão total do filtro não foi observada mesmo lançando vários êmbolos simultaneamente, conforme Figura 11. Também não foi observada fragmentação macroscópica dos êmbolos, formados com duas ou 18 horas, durante os impactos com o filtro.



Figura 11. Fotografia mostrando a captura de vários êmbolos pelo *stent*-filtro, sem oclusão total da luz do tubo de PVC transparente.

Fase III- Avaliação *in vivo* do filtro

Na avaliação *in vivo* foi realizadas a inspeção macroscópica das paredes dos vasos, região perivaso e área de implante do (filtro). Em inspeção visual detectaram dois filtros implantados acima das veias renais e três abaixo. Todos pérvios. Quatro dos cinco filtros estavam com seus ápices centralizados em relação à luz das veias cava, conforme Figura 12.



Figura 12. Fotografia mostrando a veia cava inferior de ovelha com secção longitudinal da parede da veia e transversal na altura do *stent*-filtro, mostrando que o seu vértice encontra-se centralizado em relação à luz do vaso.

Um dos filtros, implantado em posição supra-renal apresentou incorporação de hastes na parede da veia cava, interferindo com a sua centralização, conforme Figura 13.



Figura 13. Fotografia mostrando detalhe da inclusão de hastes do filtro na parede da veia cava de ovelha, acima das veias renais

Além da porção dos *stents* partes das hastes dos filtros foram incorporadas na parede das veias, adaptando-se aos seus diâmetros, conforme mostra a Figura 14. Nota-se em um dos casos uma pequena trave fibrosa na altura do filtro incorporado na parede da veia.

Os filtros estavam limitados à parede da veia cava em posição retroperitoneal. Não se tendo observado em avaliação macroscópica (visual) fratura de qualquer parte dos filtros. Além disso todos estavam bem fixados nas paredes das veias.



Figura 14. Fotografia mostrando a presença de uma trave de fibrosa na parede da veia de ovelha submetida ao implante do *stent*-filtro. A pinça enfatiza a presença e uma trave fibrosa.

Fase IV- Avaliação microscópica da parede dos vasos

A avaliação histológica detectou que os filtros estavam incorporados em plano profundo (camada média) das veias, conforme Figura 15. Foi observada a formação da neointíma nas áreas dos *stents* em todas as veias, conforme Figura 16. Detectaram-se ainda proliferações e hiperplasias da íntima nas áreas dos *stents* e dos filtros.

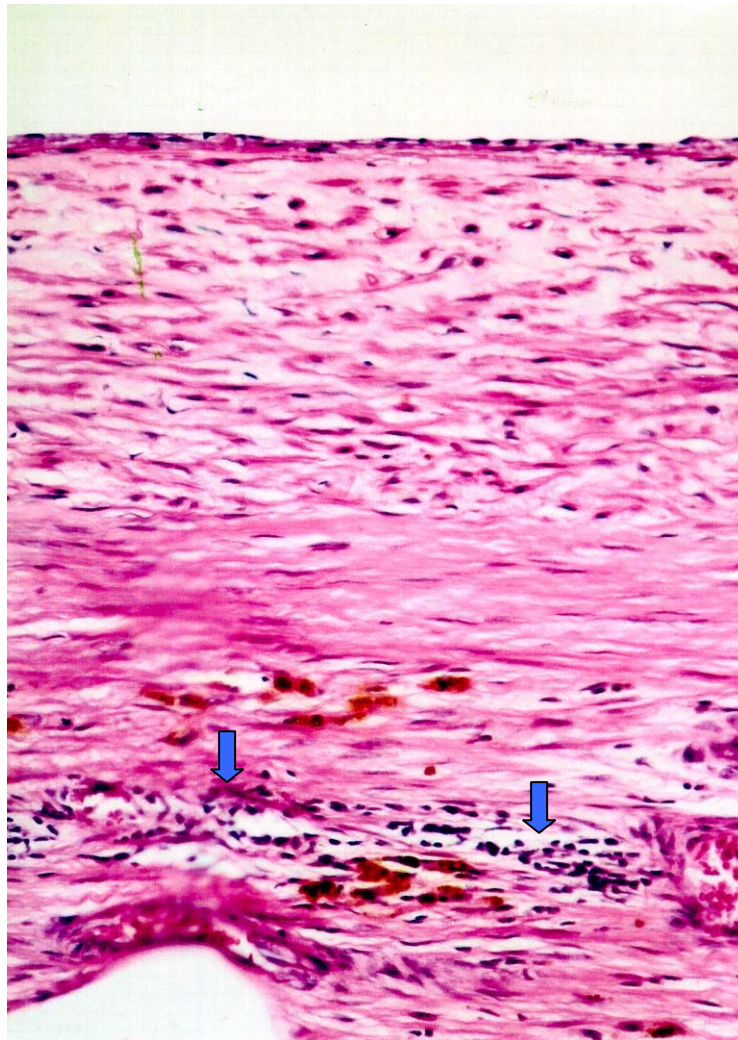


Figura 15. Fotografia mostrando panorâmica com 40X de aumento da parede da veia cava de ovelha na região do *stent*, corada com hematoxilina eosina. Observa-se a presença de discreto processo inflamatório próximo ao local do filtro.



Figura 16. Fotografia panorâmica da parede da veia cava de ovelha na região do *stent*, corada com hematoxilina eosina com aumento de 200X . Observa-se a presença de da neointíma em toda parede venosa.

4. DISCUSSÃO

O presente estudo teve como proposta o desenvolvimento e avaliação de um novo modelo de filtro de veia cava inferior, utilizando a associação de um *stent* com um filtro. A idéia de associação de alguns modelos de filtros com *stent* ocorreu em 1986 ⁽³⁰⁾, quando foi avaliado, em estudo animal, cinco tipos diferentes de "stent-filtros". Concluíram que era uma opção viável. Entretanto, esta idéia foi abandonada posteriormente. Os motivos não foram detectados, porém sabe-se que a associação aumenta o custo do produto.

Neste estudo, utilizou-se um modelo de filtro que apresenta algumas características do filtro de Greenfield com um *stent* em constituídos por "Z" de Gianturco ⁽²⁴⁾. Uma das modificações do filtro em relação ao de Greenfield foi o encurtamento das hastes do filtro, o que não comprometeu a sua eficácia na captura dos êmbolos, pela avaliação *in vitro*.

Os filtros de veia cava inferior começaram a ser utilizados em 1968 ⁽¹⁹⁾, e até setembro de 2001 foram detectados 934 estudos na MEDLINE envolvendo os termos "vena", "cava" e "filter". Este volume de pesquisa, que tem aumentado nos últimos anos, reforça a necessidade de novas buscas, tanto na avaliação destes filtros, como no desenvolvimento de modelos mais seguros. Assim como filtros de custos menores, e que viabilizem o seu uso acessível a um maior número de pacientes. O preço de um filtro de veia cava inferior tipo Greenfield está em torno de 1500 a 2500 dólares. Enquanto a

perspectiva de preço para o filtro por nós desenvolvido não deve ultrapassar os 500 dólares.

Surgiram vários filtros, porém nenhum atingiu o *status* de filtro ideal. O filtro mais avaliado foi desenvolvido por Greenfield em 1972 e tornou-se modelo para o desenvolvimento dos novos filtros ^(4,21,36).

A constituição deste novo filtro basicamente reproduziu os mecanismos de um filtro extensamente avaliado e aprovado durante anos. Uma crítica desfavorável ao novo filtro é a não aprovação generalizada dos *stents* no sistema venoso pelo FDA e o aumento do volume de material. Os *stents* são mais utilizados no sistema arterial do que no sistema venoso, e necessitam de uma aprovação mais ampla pelo FDA ⁽³⁵⁾. Estes dados sugerem a necessidade de novos estudos sobre os *stents*, nos vários seguimentos venosos, bem como nas diferentes indicações.

A literatura demonstra que os *stents* são incorporados pelas veias ^(30,31). A incorporação do *stent* pela parede venosa pode eliminar o maior volume de material do “*stent-filtro*”, que é exposto ao sangue e isto pode eliminar essa desvantagem. As implicações na implantação de *stents* maiores que os diâmetros das veias, são pouco abordadas. No presente, estudo ocorreu essa desproporção e serviu para demonstrar o comportamento dos *stents* nessas condições extremas. Nesse caso permaneceram bem fixados nas paredes dos vasos, limitando-se as mesmas. Os vértices dos filtros mantiveram-se centralizados em relação à luz dos mesmos em quatro casos. Os filtros adequaram-se às dimensões da luz destes vasos, sendo que partes deles foram incorporadas a suas paredes.

Uma das vantagens do *stent-filtro* desenvolvido relaciona-se a incorporação na parede dos vasos, que praticamente tornou impossível o deslocamento do implante. A

limitação do filtro ao retroperitônio não afetou as estruturas intra-abdominais. O formato dos *stents* com maior área de apoio, teoricamente, é menos agressivo do que o extravasamento de uma haste pontiaguda.

Neste estudo, destacou-se entre as funções dos *stents*, seu papel na fixação dos filtros nas paredes dos vasos e a manutenção dos vértices centralizados em relação à luz destes. O fluxo sanguíneo é central e o deslocamento da base de qualquer *stent* teoricamente poderia interferir na sua eficácia, o que não foi comprovado na prática. Em um dos casos ocorreu a incorporação da haste de um dos filtros na parede do vaso. Provavelmente, este fato ocorreu devido à localização do filtro na região hepática o que conduz à hipótese de compressão da veia cava pelo fígado contra o filtro, desencadeando lesão epitelial com formação de traves fibróticas e aprisionamento da haste pela parede da veia. A presença de trave fibrótica em um dos filtros pode ser associada à lesão endotelial, desencadeada pelos traumas mecânicos destes sobre as paredes das veias.

A avaliação macroscópica inicial dos filtros sugeriu sua quase extrusão das paredes dos vasos, devido à desproporção entre o *stent* e o diâmetro da cava das ovelhas, mas essa não ocorreu. Na avaliação histológica estes dados foram confirmados. A possibilidade de extrusão tardia dos filtros pelas paredes sugeriu que se deixasse um deles por mais tempo em posição, mas mesmo com a sua remoção tardia, não houve alteração da morfologia em relação aos demais.

A endolização das veias nas regiões dos *stents* detectada pela histologia no presente estudo é relatada também em outros trabalhos que avaliaram *stents* venosos^(28,29). As lesões endoteliais detectadas no presente estudo, localizadas nas regiões dos filtros, podem ser explicadas pelos constantes traumas do mesmo sobre as paredes das veias. Uma possibilidade que deve ser reavaliada na tentativa de evitar estes traumas é a

incorporação do filtro na porção interna dos *stents*. Assim, a manutenção da veia aberta constantemente poderia evitar tais traumas.

A hiperplasia da íntima, detectada tanto na região dos *stents* como na porção dos filtros, poderia ser explicada pela reação inflamatória decorrente ao trauma provocado pelo material. A progressão desta hiperplasia poderá representar uma causa de oclusão tardia do *stent*. Portanto, novos estudos devem ser conduzidos para avaliar este fenômeno, uma vez que trabalhos têm sugerido esta possibilidade, quando os *stents* são implantados em veias previamente alteradas ⁽³⁵⁾.

As complicações como deslocamento, fratura e perfurações do filtro não foram detectadas no presente estudo. A forte incorporação do filtro na parede do vaso parece dificultar estes fenômenos, necessitando-se contudo de experiências mais específicas para comprovar estas observações.

Em relação ao diâmetro, o filtro poderá ser utilizado em veias cavas entre 15 a 25 mm . As veias de menor diâmetro provavelmente provocarão maior incorporação dos filtros. Sugere-se que os filtros ou *stents* tenham seus diâmetros em torno de 10 a 20% maiores que os dos vasos onde serão implantados, para prevenir deslocamentos ⁽³⁰⁾.

Acreditava-se que os trombos mais recentes, com duas horas de formação, poderiam estar mais propensos a fragmentação no impacto com o filtro que os tardios, porém isto não aconteceu no nosso experimento *in vitro*. Tal fato pode conferir eficácia aos filtros desde as primeiras horas de trombose.

Os trombos de 3 a 30mm foram introduzidos isoladamente no sistema, demonstrando alta capacidade de aprisionamento pelos filtros, em torno de 92%. Entretanto, após a captura de um trombo o sistema começa a perder a sua eficácia devido ao preenchimento pelos êmbolos na região apical do mesmo ,o que teoricamente aumenta

o tamanho do espaço de escape para os novos êmbolos. Contudo, a oclusão total do filtro é dificultada pelo formato de cone. A literatura relata que a posição do filtro, vertical ou horizontal, diâmetro do trombo e do filtro, tipo de fluxo e os diferentes tipos de filtro podem interferir nos resultados da captura dos embolos ^(37,38). Lembremos também que o tamanho dos trombos geralmente relacionam-se com o diâmetro dos vasos em que se originam.

A implantação do filtro foi possível com o desenvolvimento de um introdutor de 12-F semelhante ao do filtro de Greenfield. Seria conveniente contudo o desenvolvimento de introdutores com diâmetros menores, permitindo reduzir a lesão na parede dos vasos. Porém temos que considerar que, o introdutor por nós desenvolvido e utilizado preenche os critérios considerados ideais atualmente ⁽³⁴⁾.

Os diversos locais de implantação do filtro na ovelha são os mesmos usados na prática diária nos pacientes, acima ou abaixo das veias renais. Sendo a implantação mais comum aquela realizada abaixo das veias renais. Todos filtros estavam pérvios na avaliação intra-operatória, fato que não exclui a possibilidade de tromboes recanalizadas.

5. CONCLUSÕES

- 1- Foi possível o desenvolvimento de um “*stent-filtro*” que preenche as exigências de um filtro de veia cava inferior, eficaz na retenção de êmbolos de 3 a 30 mm de diâmetro, como foi verificado no experimento *in vitro*,
- 2- O filtro pode ser produzido no Brasil com custos mais baixos, em relação aos existentes.
- 3- A endotelização da parede da veia cava observada na área do *stent* pode conferir proteção trombogênica, evitando o contato do sangue com o material (aço).

6. REFERÊNCIAS

- 1- Virchow R. Neur Fall von todlicher Emboli der Lungerarteries. Arch Pathol Anat 1856; 10:225 apud Lip GY, Blann AD. Circulation 2000; 101(3):218-220.
- 2- Rosenberg RD. Biochemistry and Pharmacology of low molecular weight Heparin. Seminar Hematol 1997; 34(4):2-8. APUD.
- 3- Bick LR, Kaplan H. Syndromes of Thrombosis and hypercoagulability. Genital and acquired causes of thrombosis. Med Clin North Am 1998; 82(3):409-458.
- 4- Greenfield LJ, McCurdy Jr; BrownPP. A new intracaval filter permitting continued flow na resolution of emboly. Surgery 1973; 73:599-605.
- 5- Golueke PJ, Garret WV, Thompson JE, Smith BL, Talkington CM. Interruption of the vena cava by means of the Greenfield filter: expanding the indications. Surgery 1988;103(1):111-117.
- 6- Greenfield LJ, DeLucia A. Terapia endovascular da doença tromboembólica venosa. Clin Cirur Am Nor 1992; 4:985-1008.
- 7- Blebea J, Wilson R, Waybill P, Neumyer MM, Blebea JS, Anderson KM, Atnip RG. Deep venous thrombosis after percutaneous insertion of vena caval filters. J Vasc Surg 1999; 30(5):821-825.

- 8- Streiff MB. Vena caval filter: a comprehensive review. *Blood* 2000; 95(12):3669-3677.
- 9- Hunter JA. Observation on inflammation of internal coat of veins. *Trans Soc Improvement Med Chir Knowledge* 1793; 1:18 apud Greenfield LJ, DeLucia A. Terapia endovascular da doença tromboembólica venosa. *Clin Cirur Am Nor* 1992; 4:985-1008
- 10-Trousseau A. *Clinique médicale de l'Hôtel Dieu de Paris*. Paris: JB Ballière,1868 :652-95 apud Decosus H, Leizorvicz A, Parent F, Page Y, et al. *The New England Journal of Medicine* 1998; 338 (7): 409-15.
- 11-Bottini (1893) apud Becker DM, Philbrick JT, Selby B. Inferior vena Cava Filters. *Arch Intern Med* 1992;152:1985-1994.
- 12-Moretz WH, Still JM Jr, Griffin LH, Jennings WD, Wray CH. Partial occlusion of the inferior vena cava with a smooth Teflon clip: analysis of long-term results. *Surgery* 1972; 71(5):710-719.
- 13-Miles RM, Elsea PW. Clinical evaluation of the serrated vena caval clip. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 132(4):581-587.
- 14-Adams JT, De Weese JA. Partial interruption of the inferior vena cava with a new plastic clip. *Surg Gynecol Obstet* 1966; 123(5):1087-1088.
- 15-Spencer FC. An experimental evaluation of partitioning of the inferior vena cava to prevent pulmonary embolism. *Surg Forum* 1960; 10:680-692.

- 16-Eichelter P, Shenk WG Jr. Prophylaxis of pulmonary embolism: a new experimental approach with initial results. *Arch Surg* 1968; 97(2):348-356.
- 17-Hunter JA, Session R, Buenger R. Experimental balloon obstruction of the inferior vena cava. *Ann Surg* 1970; 171(12):315-320.
- 18-Pate JW, Melvin D, Cheek RC. A new form of vena caval interruption. *Ann Surg* 1969;169(6):873-880.
- 19-Mobin-Uddin K, McLean R, Jude JR. A new catheter technique of interruption of the inferior vena cava for prevention of pulmonary embolism. *Am Surg* 1969; 35(12):889-894.
- 20-Greenfield LJ, McCurdy JR, Brown PP. A new intracaval filter permitting continued flow and resolution of emboli. *Surgery* 1973; 73(4):599-606.
- 21-Hicks ME, Middleton WD, Picus D, Darcy MD, Kleinhoffer MA. Prevalence of local venous thrombosis after transfemoral placement of a Bird's Nest Vena Cava Filter. *J Vasc Interv Radiol* 1990;13(1):63-68.
- 22-Epstein DH, Darcy MD, Hunter DW, Coleman CC, Tadavarthy SM, Murray PD, Castaneda-Zunga WR, Amplatz K. Experience with the Amplatz retrievable vena cava filter. *Radiology* 1989;172(1):105-110.
- 23-Rose SC, Miller FJ. Iced saline perfusion of Simon Nitinol Filters: improved control during transfemoral delivery: technical note. *Cardiovascular Intervent Radiol*. 1990; 13(2):111-112.

- 24-Gianturco C (inventor); Cook, In (assignee). Percutaneous endovascular stents and method for insertion thereof. U.S. patent 4,580,568,1984.
- 25-Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography. *Acta Radiol* 1953; 39:368-376.
- 26-Dotter CT, Judkins MP: Transluminal treatment of arteriosclerotic obstructions: Description of a new technic and a preliminary report of its application. *Circulation* 1964; 30:654-670.
- 27-Dotter CT. Transluminally-placed coilspring endarterial grafts: Long term patency in canine popliteal artery. *Invest Radiol* 1969; 4(5):329-332.
- 28-Cragg A, Lund G, Rysavy J, et al. Nonsurgical placement of arterial endoprotheses: A new technique using Nitinol Wire. *Radiology* 1983;147:261-263.
- 29-Dotter CT, Buschmann RW, McKinney MK, Rosch J. Transluminal expandable nitinol coil stent grafting: Preliminary report. *Radiology* 1983;147(1):259-260.
- 30-El Feghaly M, Rousseau H, Chaiban F, Otal P, Joffre F, Cerene A. Endovascular retrieval of migrated venous stents by means of balloon catheters. *J Vasc Surg* 1998; 28(3):541-546.
- 31-Wallace MJ, Ogawa K, Wright K, Carrasco CH, Richli W, Charnsangavej C. Inferior vena caval stent filter. *Am J Roentgenol* 1986;147(6):1247-1250.

- 32-Miyazaki K, Nishibe T, Manase H, Ohkashiwa H, Takahashi T, Watanabe S, Katoh H, Morita Y. Gianturco stents for the venous system: a detailed pathological study. *Surg Today* 1998; 28(4):396-400.
- 33-Herdy CDC, Castro LS. Angioplastia e Stents. In: Thomaz JB, Herdy CDC. *Fundamentos de Cirurgia Vascular e Angiologia*. São Paulo: BYK; 1997. p.213-229.
- 34-Greenfield LJ, Proctor MC, Cho kJ, Cutler BS, Ferris EJ, McFarland D, Sobel M, Tisnado J. Extended evaluation of titanium Greenfield vena caval filter. *J Vasc Surg* 1994; 20(3):458-465.
- 35-Ward CJB, Mullins CE, Nihill MR, Grifka RG, Vick W. Use of Intravascular Stents in Systemic Venous and Systemic Venous Baffle Obstructions. Short-term Follow-up Results. *Circulation* 1995,91:2948-2954.
- 36-Araujo AP, Espinosa G. Doença tromboembólica e filtros de veia cava. *Rev Angiol Cir Vasc* 1997; 6(3):172-183.
- 37-Simon M, Rabkin DJ, Kleshinski S, Kim D, Ransil BJ. Comparative Evaluation of Clinically Available Inferior Vena Cava Filters With an in Vitro Physiologic Simulation of the Vena Cava. *Radiology* 1993; 189:769-774.
- 38-Greenfield LJ, Proctor MC. Experimental embolic capture by asymmetric Greenfield filters. *J Vasc Surg* 1992;16(3):436-43.

Anexo 1

CURVA DE APRENDIZAGEM

O projeto de desenvolvimento de um novo filtro de veia cava passou por várias fases desde a hipótese do novo modelo até a sua execução.

A proposta de desenvolvimento exigiu o levantamento na literatura: Medline e Lilacs sobre os objetivos almejados nos filtros bem como dos modelos já existentes. As críticas e as vantagens dos principais modelos foram analisadas e serviram de base para o desenvolvimento do novo projeto.

A idéia de associar um *stent* a base modificada de um filtro foi à opção adotada.

O primeiro passo foi analisar as condições locais para o desenvolvimento do projeto. O segundo foi à utilização da técnica já conhecida . A existência de um modelo de *stent* já confeccionado abreviaria essa etapa, entretanto a conexão do filtro com o *stent* acabou exigindo novos projetos.

Optou-se pela construção do filtro isolado que passou por vários modelos, nos quais várias opções foram estudadas, desde a utilização de três hastes para a formação do filtro até o modelo atual com seis hastes. A união destas hastes exigiu o

desenvolvimento de um modelo de ogiva e de uma estrutura na forma de cone para sua montagem.

Uma vez desenvolvido o filtro e estabelecidas as mudanças em relação ao comprimento das hastes, passamos para o desenvolvimento de um modelo de conexão do filtro com o *stent*. Decidiu-se por um modelo de articulação do filtro com o *stent* que permitisse a transformação do mesmo em dois modelos, pela simples dobra do filtro sobre o *stent*.

Concluída a etapa de construção do filtro o passo seguinte foi o desenvolvimento do sistema de introdução do mesmo. Esse projeto seguiu as diretrizes dos introdutores vigentes, onde o maior desafio foi relacionado com o diâmetro do filtro, em relação ao diâmetro da bainha de introdução.

Todo projeto passou por modelos artesanais e projetos de computação gráfica até a definição do sistema ideal a ser utilizado. Como podemos observar na Figura 1. vários projetos que foram abandonados .

Após o desenvolvimento do filtro que correspondeu à primeira fase passamos para a segunda que foi sua avaliação *in vitro*. Adaptou-se um sistema de fluxo pulsátil, desenvolvido anteriormente na Bioengenharia, no qual foi introduzido o novo filtro para avaliação de sua performance. Essa fase foi muito ilustrativa porque permitiu a visualização do mecanismo de captura dos trombos e de eventuais falhas do filtro.

A terceira fase do projeto foi à avaliação em animal de experimentos, tendo sido escolhida as ovelhas como modelo. As dificuldades nessa fase foram relacionadas a dados como o diâmetro da veia cava do animal e a documentação do local de implante do filtro. Optou-se após observação em estudo piloto, no qual foi feita observação direta da liberação do filtro na veia, que o diâmetro do filtro era maior do que a veia ficando os

mesmos bem posicionados no local da liberação. O grande desafio foi relacionado à avaliação histológica devido à carência de material especial para o corte do filtro (aço) na veia. Esse procedimento foi tentado de várias formas sem sucesso. Outras idéias como documentação tomográfica, ultra-sônica e por transiluminação foram analisadas porém, não aprovadas. Decidiu-se pela remoção da camada externa da parede do vaso com lâmina de bisturi e secção das hastes com alicate. O objetivo primordial foi avaliar a endotelização do vaso nos locais dos *stents* .

A quarta fase foi realização das avaliações histológicas do material e para tal foi necessária à participação de especialistas.

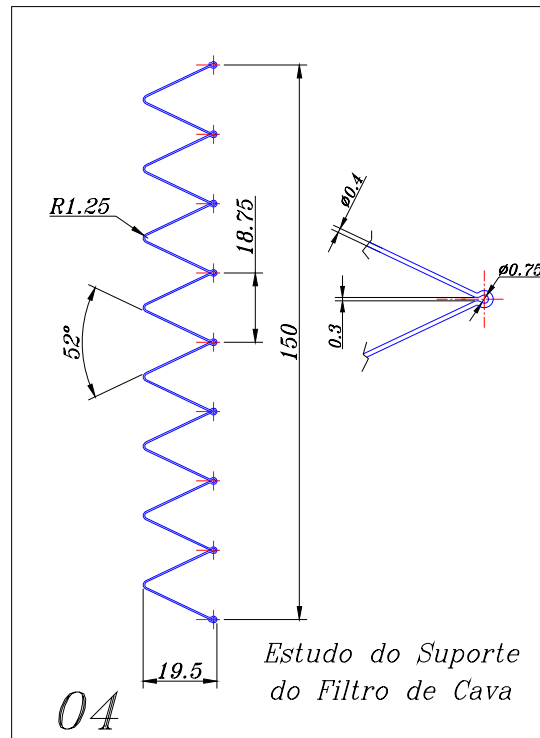
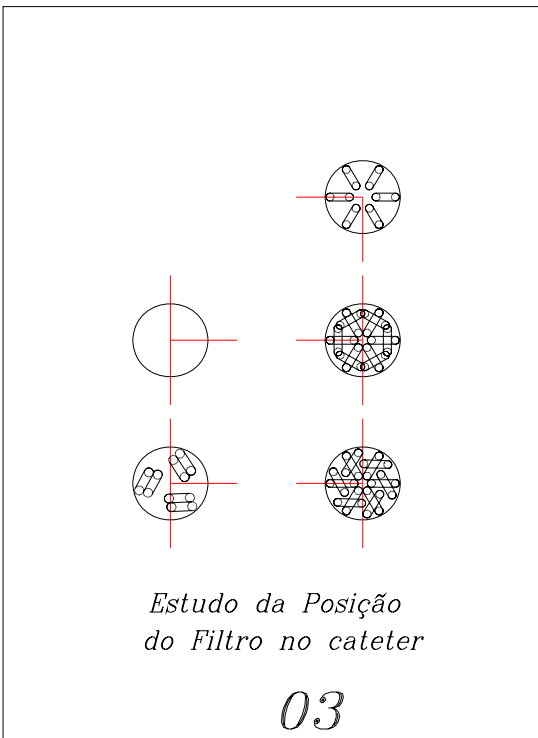
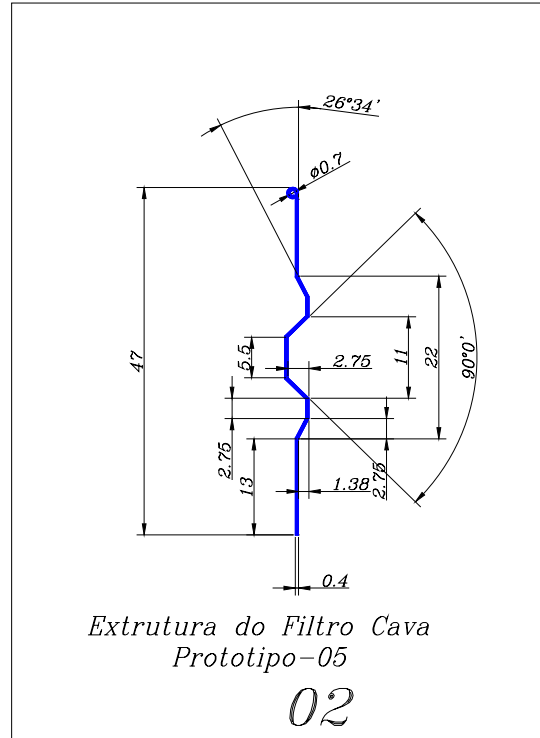
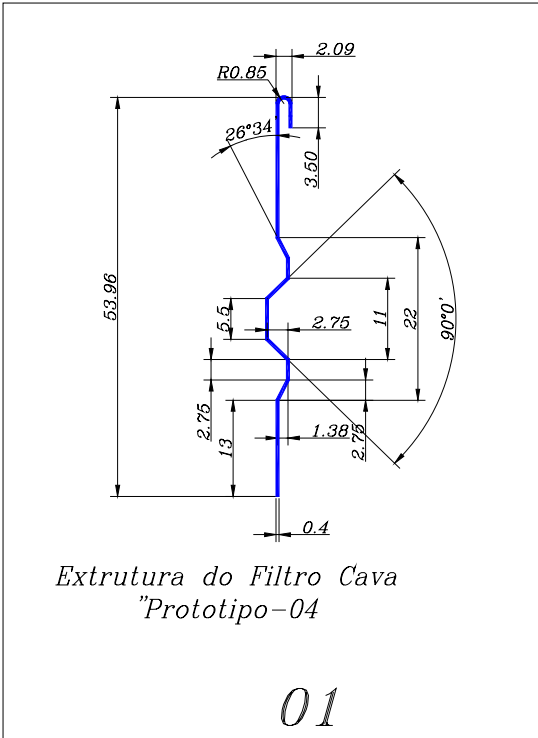


Figura 1. Esquemas mostrando vários projetos das estruturas dos filtros que foram desenvolvidas durante a curva de aprendizagem, porém não foram aprovadas.

Anexo 2

Consentimento do Comitê de Ética e Pesquisa da FAMERP

<p>Comissão de Ética na Experimentação Animal</p> <p>CEEA</p> <p>FAMERP</p>	<p>Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto FAMERP</p> <p><i>Comissão de Ética na Experimentação Animal CEEA</i></p>
---	---

Após avaliação do projeto intitulado "**Desenvolvimento de um novo filtro de veia cava inferior. -Stent- Filtro**" de autoria de José Matria Godoy, emitimos o seguinte.

PARECER

Projeto aprovado para execução.

São José do Rio Preto, 24 de abril de 2001.


Comissão de Ética na Experimentação Animal CEEA-FAMERP

Anexo 3

Artigo enviado para publicação referente ao estudo de pesquisa.

1. Medical Scienc, 6/2002

Develop and evaluate in animal experiments a new filter for the inferior vena cava.

Authors: José Maria Pereira de Godoy, MD*

Domindo Marcolino Braile, MD., PhD*

Titulation: * Prof. of the Cardiology and Cardiovascular Surgery of

Department of University School Medicine of São José do Rio

Preto- São Paulo- Brazil

Adress of author: José Maria Pereira de Godoy, MD

Rua Floriano Peixoto, 2950

São José do Rio Preto, SP – Brazil

Zip Code: 15010-020

E-mail: godoyjmp@riopreto.com.br

Abstract

Inferior vena cava filters are indicated for the prevention of pulmonary embolism when heparin therapy has failed or is not recommended. The objective of this study was to develop and evaluate, in live experiments, a new filter for the inferior vena cava.

The material used for the manufacture of the stent-filter combination was 0.4 mm stainless steel wire. The filters were implanted via transvenous percutaneous in five live adult Australian Merino sheep. Three of the sheep were female and two were male with weights between 32 and 40 kg. Visual evaluations of the wall of the vein and of the implantation site of the filter were made one month after implantation.

The total length of the stent-filter is 48 mm (18 mm stent and 30 mm filter) and the diameter is 28 mm. The stent and filter were connected using existing rings at the end of wire arms. In the macroscopic evaluation, the filter was seen to be permeable, anchored in and limited by the wall of the vein without signs of perforation or fractures.

In conclusion, the stent-filter was implanted in the inferior vena cava and did not demonstrate any type of complication evidenced in the macroscopic evaluation.

Keywords: stent-filter, inferior vena cava, evaluation

Introduction

Thrombotic events constitute one of the great challenges of medicine at the start of this millennium. In spite of all the conquests, thrombosis continues to present a series of challenges in its prevention and treatment as well as its consequences.

The identification of congenital and acquired thrombophilias during the last years has helped to better understand some of the main thrombogenic mechanisms ⁽¹⁾. However, after the evolution to a thrombotic event the only remaining therapy is to prevent further complications.

Pulmonary embolism (PE) is the principal complication of Deep Venous Thrombosis (DVT) and it is a serious threat to the life of the patient. For this its prevention is of fundamental importance and any possible mechanism to achieve this must be considered.

The gold standard treatment is anticoagulation, but when there is contra-indication or this approach is not effective, an available option is using an inferior or superior vena cava filter. These last two options provide similar protection with a failure rate at about 5% ^(2,3).

Attempts to mechanically impede pulmonary thromboembolism appeared before the discovery of heparin.

The introduction of a transvenous 'sieve' by Eichelter and Schenk in 1968 marked the start of the interruption of the inferior vena cava without using laparotomy ⁽⁴⁾. The first transvenous prototypes were: the balloon designed by Hunter et al. ⁽⁵⁾, caval clips described by Pate et al. ⁽⁶⁾, and the umbrella of Mobin-Uddin et al. ⁽⁷⁾.

Experience acquired with the use of the Mobin-Uddin filter permitted definition of criteria for a safe and effective filter: simplicity of introduction under local anaesthetic procedure; protection against new thromboembolic events; maintenance of the permeability of the vena cava vein and of the filter at the site of implantation and the absence of any type of damage to the wall of the vessel ⁽²⁾.

In 1972 Greenfield's filter appeared (Medi-Tech, Watertown, Mass) made of stainless steel which became the standard for comparing all other intravenous interruption devices ⁽⁸⁾. Other filters have been developed in the last few years, although none have achieved the standard of the 'ideal' filter. In 1986, Stents started to be successfully used in animal experiments with the objective of securing filters in position, however, they were not produced in a commercial scale ⁽⁹⁾.

In reality, endovascular techniques in the prevention of venous thromboembolic accidents only achieved great success in the last few decades. This made the possibility of vena cava filtration an option when anticoagulation is contra-indicated. Nowadays, this is used in several medical centers around the world; although the cost makes the procedure less feasible in poorer populations, which means that these communities frequently remain without an adequate treatment.

The aim of this study was to develop and evaluate in living animals a new filter for the inferior cava vena.

Materials and Method

The filter's support, the stent, is self-expanding, and is made from stainless steel wire with a diameter of 0.4 mm available from the biotechnology company 'Braile Biomédica' (São José do Rio Preto). The stent supports the filter which was developed in the shape format of a Gianturco Z where the ends are united by means of a "clamped" stainless steel tube.

The filter was designed to form a net to restrict the passage of emboli greater than 3 mm in diameter. The project was developed with the help of the CAD software.

Six 3.5 mm stainless steel wires were used for the arms. These arms were arranged and fixed in an acute-angled arch giving the format of a cone. The final structure is obtained uniting the parts by means of the existing rings at the extremities of the filter.

The animal experiment consisted of filter implantation in five live adult sheep, three female and two male, of the Australian Merino breed with a weight range from 32 to 40 kg.

The animals were maintained on a pre-operative diet for a period of 12 hours.

They were anaesthetized with Ketamin (Cristália productos químicos farmacêuticos) in the proportion of 50 mg/ml of injectable solution. The initial dose administered via intermuscular in each animal was 10mg/kg body weight and it was supplemented as necessary. It was also associated with a sedative, an analgesic and a muscular relaxant of 2% Crorpazine (Coopers Brasil Ltda.) at 30 mg/100kg of body weight. After anesthesia trichotomy was performed using razor blades on the internal faces of the thighs and the corresponding abdomens. Antisepsis was achieved with 2% polyvinylpyrrolidone. Incisions of 10 cm were then made in the region of the inguinal fold

with dissection and isolation of the corresponding femoral veins. An incision of 4 mm using a number 11 scalpel blade was made, through which the teflon-13 French catheter sheaves were introduced and it was maintained between 12 and 15 cm from the incision. Following this the filter was delivered by means of a 12-French catheter. The femoral veins were sutured using 6-0 polypropylene and after the wall was closed using 5-0 monofilament threads. The animals were maintained in the laboratory of the Medical School of Sao Jose do Rio Preto, receiving standard feed prepared for all the sheep. There were no mortalities.

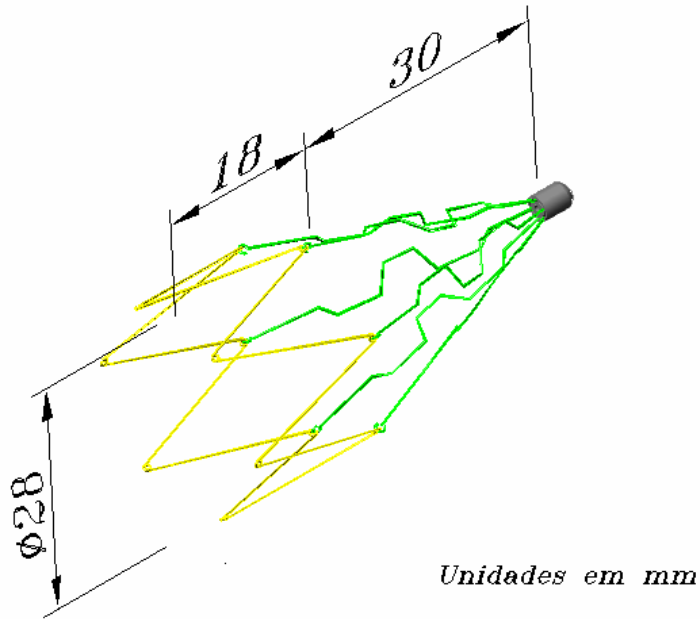
The filters were macroscopically inspected after removal at 78, 84, 87, 129 and 246 days from implantation. The animals increased their weights in 5, 8, 11, 10 and 10 kg respectively. They underwent general anesthesia identical to the procedure utilized for the implantation of the filter. Asepsis and antisepsis were similar. Incisions for abdominal laparotomy were made with openings to the abdominal cavity, with good direct visibility of the inferior vena cava vein at the site of the implantation of the filters. A visual inspection of the vena cava and of the filters was performed. Sections of the vein including the filters and stents having 3 cm margin at each end were made using scissors. These were used for histological evaluation and photographic documentation. The animals were slaughtered by bleeding.

The study was approved by Ethical Committe on animal research in the Medical I School.

Results

The developed filter presented the following characteristics:

The support (stent) is in the form of a Gianturco Z, measuring 28 mm of diameter by 18 mm of length. The filter is composed of six arms measuring 0.35 mm diameter by 28 mm of length joined at an acute-angled arch to obtain the format of a cone. The opposite ends of the arms of the filter are connected to the stent forming a stent-filter with a diameter of 28 mm and a total length of 48 mm (see figure 1).



Units in mm

Figure 1: Demonstrates the final configuration of the stent-filter with relative measurements, and parts yellow stent and green filter.

A macroscopic inspection of the walls of the vessels and the perivascular region around the filter were made in the live animal experiment.

The visual inspection showed that two of the filters were implanted above and three below the renal veins. All were pervious.

Four of the five filters had their apexes centralized in respect to the inside diameter of the cava veins.

One of the filters implanted in the supra-renal position exhibited incorporation of the filter arms in the wall of the vena cava vein, thus interfering with its centralization.

The filters were limited in the walls of the cava vein in the retroperitoneal position.

No fracture of any of the filters was visible.

All were well anchored in the walls of the vessels.

Discussion

The aim of this study was to develop and evaluate a new model of filter for the inferior vena cava, utilizing the association of a stent and a filter.

Stents are more commonly used in the arterial system than in the venous system, and require broader approval by the FDA ⁽¹⁰⁾. These data suggest the necessity of further studies about stents, mainly in respect to different venous procedures but also for different goals.

Inferior vena cava filters started to be used in 1968 ⁽⁷⁾, and until September 2001, 934 studies involving a combination of the three keywords 'vena', 'cava' and 'filter' were detected on MEDLINE. These data reinforce the necessity of further research, both in the evaluation of the filters and in the development of safer models. Also filters at a lower cost would improve access for a greater percentage of the population.

In these last decades several filters have appeared, however not one can be considered the 'ideal' filter. The most documented filter is the one developed by Greenfield in 1972 which became the model for the development of later filters ^(11,12).

The idea of associating some models of filters with stents occurred in 1986⁽¹³⁾, and since then five different types of stent-filters were tested in animal experiments. The conclusion was that this is a viable alternative. However, it seems that this idea was afterwards abandoned. The reason for this was never published but it is known that this association increases the cost of the product.

This study associated a model of a filter with characteristics of the Greenfield filter with a Gianturco Z stent⁽¹⁴⁾. One of the modifications in relation to the Greenfield filter was a shortening of the arms of the filter, which did not compromise its efficiency to capture the emboli in the final phase of the in-vitro evaluation.

The format of this new filter basically reproduced the mechanisms of a filter which has been extensively evaluated and approved during many years.

Unfavorable criticisms of this new filter could be that stents have not been generally approved for use in the venous system by the FDA and the increased quantity of materials used in the manufacture of the filter.

Publications have demonstrated that stents are incorporated by the veins^(9,13). The incorporation of the stent by the walls of the vein can eliminate the greater quantity of material of the stent-filter exposed to the blood and this could eliminate this disadvantage. The implications of the implantation of stents with diameters much greater than those of the veins have been little studied. In this experiment this situation occurred which served to demonstrate the behavior of the stents under this condition. They become well anchored in and limited by the walls of the veins. The vertices of the filters stayed centralized in relation to aperture of the vessels in four of the five cases. The filters

acquired the dimensions of the veins, that is, they expanded as far as the walls and parts of them were actually incorporated.

One of the greatest advantages was that the filter was well anchored by incorporation in the walls of the veins which made drifting impossible. The limitation of the filter to the retroperitoneal did not affect the intra-abdominal structures. The format of the stents are theoretically less aggressive when compared with the possible effect of a isolated pointed arm of same filter.

The functions of the stent were to anchor the filter in the walls of the vein and to ensure the centralization of the vertices in relation to the aperture of the vein. The blood flow is central and movement from this base could interfere with its efficiency, however in practice this was not proven. In one of our cases, the arm of one of the filters was incorporated in the wall of the vessel. Probably this happened due to the position of the filter in the region of near liver. This suggests that compression of the vein by the liver against the filter caused a epithelial lesion with the formation of fibrotic tissue securing the filter arm to the wall of the vein. One possibility which needs to be re-assessed to attempt to avoid this type of trauma is to embody the filter inside the stent itself, thus the vein will be maintained open constantly and thus preventing these incidents.

The diameter of this filter permits its use in vena cava veins with calibers of from 15 mm to 25 mm. Smaller veins would probably evidence a greater incorporation of the filters. It has been suggested that filters and stents diameter should be 10% to 20% bigger than the vessels in which they are implanted in order to avoid drifting within the vessel (13).

The varying locations of implantation of the filters in the sheep are the same used in the day to day practice, that is, above and below the renal veins.

In relation to the permeability, all of the filters were proved to be pervious in the intra-operative evaluation, a fact which did not exclude the possibility that thrombosis had not re-canalized previously.

Fractures of the filter, a situation which can occur with this type of product, were not visible.

Conclusion

The stent-filter did not present evident complications during the visual inspection suggesting that continuing evaluations would be advantageous.

References

- 1- Bick LR, Kaplan H. Syndromes of Thrombosis and hypercoagulability. Genital and acquired causes of thrombosis. Med Clin North Am 1998; 82(3):409-458.
- 2- Greenfield LJ, DeLucia A. Terapia endovascular da doença tromboembólica venosa. Clin Cirur Am Nor 1992; 4:985-1008.
- 3- Blebea J, Wilson R, Waybill P, Neumyer MM, Blebea JS, Anderson KM, Atnip RG. Deep venous thrombosis after percutaneous insertion of vena caval filters. J Vasc Surg 1999; 30(5):821-825.

- 4- Eichelter P, Shenk WG Jr. Prophylaxis of pulmonary embolism: a new experimental approach with initial results. Arch Surg 1968; 97(2):348-356.
- 5- Hunter JA, Session R, Buenger R. Experimental balloon obstruction of the inferior vena cava. Ann Surg 1970; 171(12):315-320.
- 6- Pate JW, Melvin D, Cheek RC. A new form of vena caval interruption. Ann Surg 1969;169(6):873-880.
- 7- Mobin-Uddin K, McLean R, Jude JR. A new catheter technique of interruption of the inferior vena cava for prevention of pulmonary embolism. Am Surg 1969; 35(12):889-894.
- 8- Greenfield LJ, McCurdy JR, Brown PP. A new intracaval filter permitting continued flow and resolution of emboli. Surgery 1973; 73(4):599-606.
- 9- Wallace MJ, Ogawa K, Wright K, Carrasco CH, Richli W, Charnsangavej C. Inferior vena caval stent filter. Am J Roentgenol 1986;147(6):1247-1250.
- 10-Hicks ME, Middleton WD, Picus D, Darcy MD, Kleinhoffer MA. Prevalence of local venous thrombosis after transfemoral placement of a Bird's Nest Vena Cava Filter. J Vasc Interv Radiol 1990;13(1):63-68.
- 11-Araujo AP, Espinosa G. Doença tromboembólica e filtros de veia cava. Rev Angiol Cir Vasc 1997; 6(3):172-183.
- 12-Gianturco C (inventor); Cook, In (assignee). Percutaneous endovascular stents and method for insertion thereof. U.S. patent 4,580,568,1984.

13-Simon M, Rabkin DJ, Kleshinski S, Kim D, Ransil BJ. Comparative Evaluation of Clinically Available Inferior Vena Cava Filters With an in Vitro Physiologic Simulation of the Vena Cava. *Radiology* 1993; 189:769-774.

14-Greenfield LJ, Proctor MC. Experimental embolic capture by asymmetric Greenfield filters. *J Vasc Surg* 1992;16(3):436-43.

Anexo 4

Artigo enviado para publicação referente ao estudo de pesquisa.

Journal Vascular and Endovascular Surgery- 6/2002

An In-Vitro Evaluation of a new filter for the Inferior Vena Cava - The Stent-Filter

Authors: José Maria Pereira de Godoy, MD*

Domingo Marcolino Braille, PhD*

Affiliation: Department of Cardiology and Vascular Surgery, São José do Rio Preto
University School of Medicine, São Paulo - Brazil

Correspondence address: Rua Floriano Peixoto, 2950

São José do Rio Preto – São Paulo- Brazil

Zip Code: 15010-020

E-mail: godoyjmp@riopreto.com.br

Abstract

Inferior vena cava filters are indicated for the prevention of pulmonary embolism when anticoagulation using heparin has failed or is counter indicated. The aim of this study was to assess in an in-vitro setting the efficiency of a new inferior vena cava filter to intercept emboli.

The new filter, stent-filter, was inserted into a pulsating flow circuit. Then thrombi were produced by introducing sheep's blood into silicon tubes with 3 mm diameter. A combination of 9% saline solution with 40% glycerol was used as the isosmotic fluid in the circuit.

A total of 150 thrombi were introduced into the circuit in three stages of 50 events each. The flow rate in each of the three stages was altered, initially a rate of 1.0 liter per minute was chosen, after this, it was increased to 1.5 liters and finally 2.0 liters per minute. The percentage of interceptions was used for statistical analysis.

In the in-vitro experiment, the filter captured 94, 90 and 92% of the thrombi at flow rates of 1.0, 1.5 and 2.0 liters per second respectively.

In conclusion the new filter was effective in the interception of the thrombi when it was evaluated in in-vitro conditions.

Keywords: Stent-filter; emboli interception; in-vitro evaluation.

Introduction

The identification of congenital and acquired thrombophilias over recent years has helped to better understand some of the main thrombogenic mechanisms ⁽¹⁾. However, after a thrombotic event nothing can be done except to prevent further complications.

Pulmonary embolism is the most feared complication of deep venous thrombosis (DVT) ⁽²⁾. The treatment of choice for DVT is anticoagulation, but in cases where there is contra-indication or when anticoagulation fails, the option is an inferior or superior vena cava filter. Both options give similar protection with failure rates at about 5% of the cases ^(2,3).

The introduction of a transcutaneous intravenous 'sieve' by Eichelter and Schenk in 1968 marked the start of interruption of the inferior vena cava without the use of laparotomy ⁽⁴⁾. The first transvenous prototypes were: 'the balloon' designed by Hunter et al. ⁽⁵⁾, intercaval clips described by Pate et al. ⁽⁶⁾, and the umbrella of Mobin-Uddin et al. ⁽⁷⁾. Experience acquired with the filter of Mobin-Uddin permitted the definition of the criteria for safe and effective filters: facility of introduction using local anesthesia; protection against further thrombotic events; maintenance of the permeability of the vena cava; the permeability of the filter at the implantation site and the absence of any type of damage to the wall of the vessel ⁽²⁾.

In 1972 the Greenfield's filter emerged (Medi-tech, Watertown, Mass) made from stainless steel which came to serve as the standard for comparison of all other devices for intravenous interruption ⁽⁸⁾. This mechanism permits the interception of the majority of the thrombi with diameters of greater than 3mm ⁽⁸⁾. The conical format permits a centrally progressive vertical filling maintaining the blood flow perimeter and thereby

avoiding progressive thrombosis ⁽⁸⁾. Other filters have appeared in the last few years although none of them could be considered the perfect filter.

In 1986 stents were used successfully in animal experiments with the objective of anchoring the filters, however the combination was not developed at a commercial scale ⁽⁹⁾.

The aim of this present study was to evaluate the efficiency in-vitro of a new inferior vena cava filter, the stent-filter, to intercept emboli.

Materials and Method

The filter utilized is a self-expanding stent-filter (figure 1) developed of 0.4-mm diameter stainless steel in the biotechnology company of Braile Biomedica in São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil.

For the in-vitro evaluation of the filter, blood was collected from the veins of adult sheep's necks. The blood, for the creation of the thrombi, was collected at two hours and 18 hours before the experiment using 20 ml syringes with 25 X 8 needles. The blood was immediately injected into four 3-mm diameter silicone tubes with lengths of two meters. The ends were clamped using Kelly type tweezers and left at room temperature. Before the experiment, the thrombi were liberated with the help of the point of a 20 ml syringe, after the tube had been sectioned at 30 mm intervals by the means of scissors.

The stent-filter was fixed on the inside of a transparent 22 mm PVC tube in a vertical position, which was then included in a pulsating flow system. (Peristaltic pump – Braile Biomedica). A parallel connection, including a tube, valve and syringe, permitted the introduction of the emboli into the circuit, as can be seen in figure 2.

A combination of 0.9% saline solution with 40% glycerin, maintained at room temperature previous to the experiment, was introduced as the transportation medium.

A total of 150 thrombi were liberated in isolated events and verification of interception was made visually (figure 3).

The introduction of the thrombi to the circuit was made in three stages with variations of the flow rates. In the first stage, 50 thrombi were introduced with a flow rate of 1.0 liter per minute. In the second a rate of 1.5 liters per minute was used and in the third a rate of 2.0 liters per minute.

The thrombi were individually introduced and were checked for capture. After interception by the filter other thrombi were introduced simultaneously.

A direct visual observation was used to evaluate the effect of the impact of the 2-hour and 18-hour thrombi with the filter.

Results

The efficiency of the stent filter was evidenced in 94%, 90% and 92% of the events with flow rates of 1.0, 1.5 and 2.0 liters per minute respectively when emboli with 3 mm diameters were introduced into the system (see table 1).

The efficiency of the filter was reduced after the interception of one or more emboli. Total occlusion of the filter was not observed even when several emboli were introduced to the system simultaneously (see figure 4).

Fragmentation of neither the 18-hour nor the 2-hour emboli was evidenced during impact with the filter.

Discussion

Inferior vena cava filters started to be utilized in 1968 ⁽⁷⁾, and by September 2001 a total of 934 studies were localized on MEDLINE searching on the keywords “vena”, “cava” and “filter”. This amount of publications has obviously increased over the latter years reinforcing the need for new research, in the evaluation of these filters, in the development of safer models and also in the development of lower cost filters which makes the access to a greater number of patients more feasible.

Over these decades several filters have appeared, however not one could be considered the “perfect” filter. The best known and tested is the filter developed by Greenfield in 1972 which became the standard for development of new products ^(10, 11). The idea to combine filters with stents occurred in 1986 ⁽²⁸⁾, when five different types of stent-

filters were evaluated in animal models. The researchers concluded that they were valid options. However the idea was soon abandoned. The motives for this remain unclear, although it is known that the association of stent and filter increases the final cost of the product.

This study combined a filter with some characteristics of the Greenfield's filter with a Gianturco "Z" stent ⁽¹²⁾. One of the modifications of the filter in respect to the Greenfield's filter was a reduction of the length of the arms which did not compromise the efficiency of interception of the emboli as was evidenced in this study.

It was expected that the 2-hour emboli would suffer more fragmentation on impact with the filter than the 18-hour emboli, although this was not actually confirmed in this experiment. This fact helps to confirm the efficiency of the filter even from the start of the thrombotic process.

In this experiment the 3 mm X 30 mm thrombi were individually introduced to the circuit demonstrating the high level of capture by the filters of about 92%. After the interception of the first emboli, the system begins to lose its efficiency due to the filling of the apical region of the filter which theoretically increases the space between the arms of the filter where the emboli can escape. However, total occlusion of the filter is unlikely due to the conical format of the filter. Published works report that the position of the filter, vertically or horizontally, the diameter of the thrombi and of the filter, the flow type and the different types of filters can interfere with the interception results of the emboli ^(13, 14). The sizes of the thrombi generally relate to the diameter of the vessels.

Conclusions

In conclusion the new filter was effective in the interception of 3-mm diameter thrombi when it was evaluated in an in-vitro experiment.

References

- 1- Bick LR, Kaplan H. Syndromes of Thrombosis and hypercoagulability. Genital and acquired causes of thrombosis. *Med Clin North Am* 1998; 82(3):409-458.
- 2- Greenfield LJ, DeLucia A. Terapia endovascular da doença tromboembólica venosa. *Clin Cirur Am Nor* 1992; 4:985-1008.
- 3- Blebea J, Wilson R, Waybill P, Neumyer MM, Blebea JS, Anderson KM, Atnip RG. Deep venous thrombosis after percutaneous insertion of vena caval filters. *J Vasc Surg* 1999; 30(5):821-825.
- 4- Eichelter P, Shenk WG Jr. Prophylaxis of pulmonary embolism: a new experimental approach with initial results. *Arch Surg* 1968; 97(2):348-356.
- 5- Hunter JA, Session R, Buenger R. Experimental balloon obstruction of the inferior vena cava. *Ann Surg* 1970; 171(12):315-320.
- 6- Pate JW, Melvin D, Cheek RC. A new form of vena caval interruption. *Ann Surg* 1969; 169(6):873-880.

- 7- Mobin-Uddin K, McLean R, Jude JR. A new catheter technique of interruption of the inferior vena cava for prevention of pulmonary embolism. *Am Surg* 1969; 35(12):889-894.
- 8- Greenfield LJ, McCurdy JR, Brown PP. A new intracaval filter permitting continued flow and resolution of emboli. *Surgery* 1973; 73(4):599-606.
- 9- Wallace MJ, Ogawa K, Wright K, Carrasco CH, Richli W, Charnsangavej C. Inferior vena caval stent filter. *Am J Roentgenol* 1986;147(6):1247-1250.
- 10-Hicks ME, Middleton WD, Picus D, Darcy MD, Kleinhoffer MA. Prevalence of local venous thrombosis after transfemoral placement of a Bird's Nest Vena Cava Filter. *J Vasc Interv Radiol* 1990;13(1):63-68.
- 11-Araujo AP, Espinosa G. Doença tromboembólica e filtros de veia cava. *Rev Angiol Cir Vasc* 1997; 6(3):172-183.
- 12-Gianturco C (inventor); Cook, In (assignee). Percutaneous endovascular stents and method for insertion thereof. U.S. patent 4,580,568,1984.
- 13-Simon M, Rabkin DJ, Kleshinski S, Kim D, Ransil BJ. Comparative Evaluation of Clinically Available Inferior Vena Cava Filters With an in Vitro Physiologic Simulation of the Vena Cava. *Radiology* 1993; 189:769-774.
- 14-Greenfield LJ, Proctor MC. Experimental embolic capture by asymmetric Greenfield filters. *J Vasc Surg* 1992;16(3):436-43.

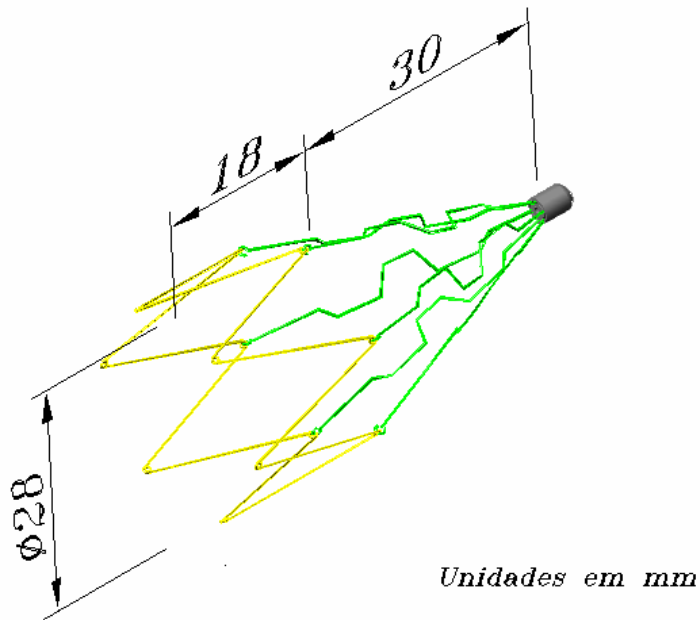


Figure 1. Shows the final graphic configuration of the Stent-filter with its respective dimensions. In yellow is the stent portion and in green the filter portion.

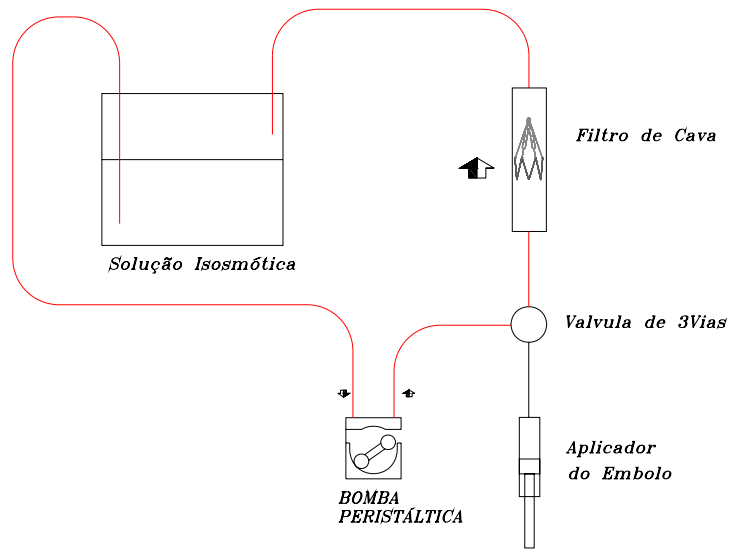


Figure 2. A graphic illustration of the circuit utilized.

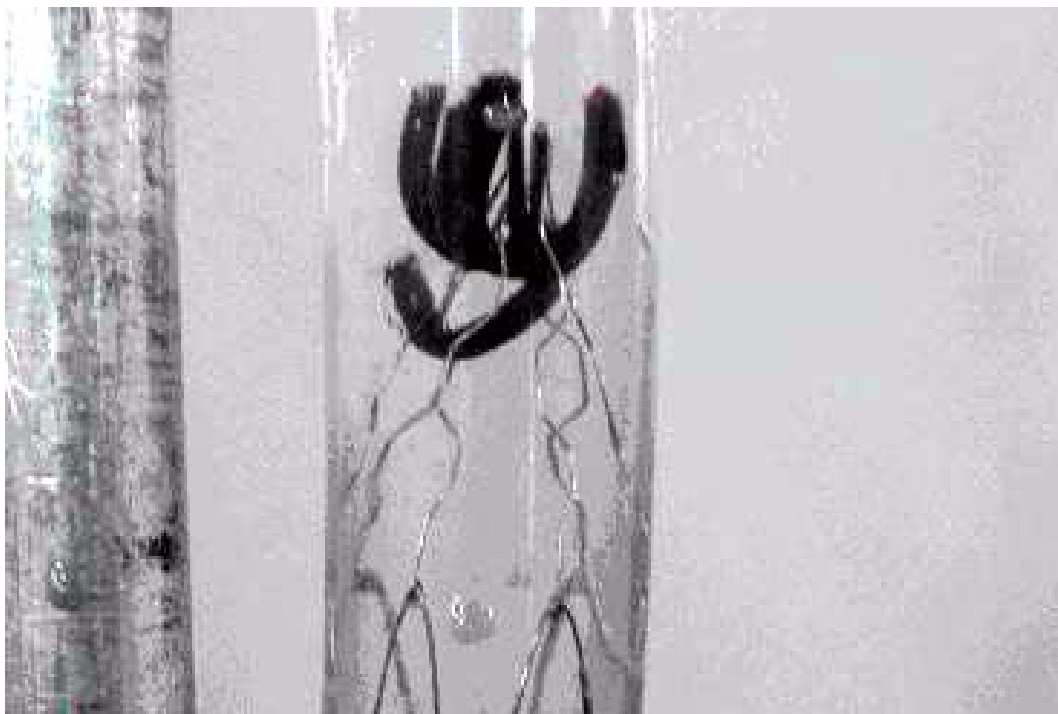


Figure 3. A demonstration of some captured thrombi. The filter can be seen in the PVC tube in the in-vitro experiment.

Flow Rate l/min	Total no of interceptions	Percentage
1.0	47	94
1,5	45	90
2.0	46	92

Table 1. Emboli intercepted by the stent filter.

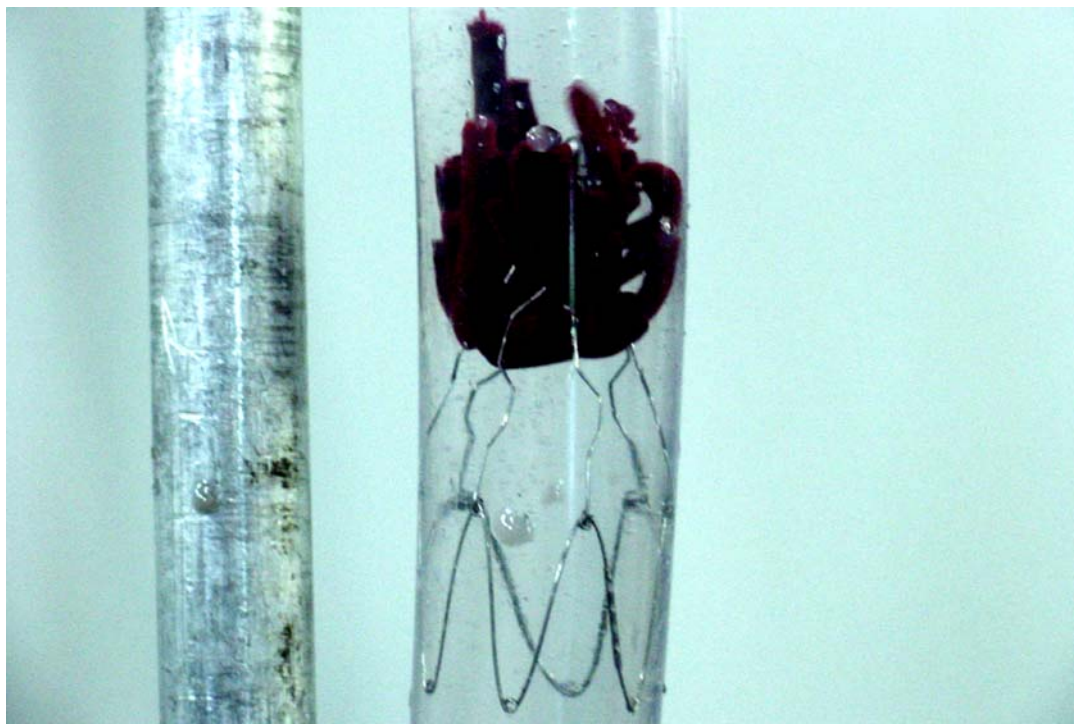


Figure 4: Shows the interception of several emboli by the filter, however total occlusion of the PVC tube was not evidenced.

Bibliografia consultada

Da Fonseca JS, Martins GA. Curso de Estatística. São Paulo: Atlas; 1995. 317p.

De Lima EG, Barbosa CTP. Normas de Apresentação Bibliográfica. Lins: Silcris; 1994. 23p.

Herani MLG. Normas para apresentação de dissertações e teses. São Paulo: Bireme; 1990. 46p.

Rother ET, Braga MER. Como elaborar sua tese: Estrutura e referências. São Paulo: Copyright; 2001. 86p.