



**Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências da
Saúde**

Celso Murilo Nálio Matias de Faria

**Avaliação de endoprótese nacional em
traquéia de coelhos**

**São José do Rio Preto
2011**

Celso Murilo Nálío Matias de Faria

Avaliação de endoprótese nacional em traquéia
de coelhos

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de São José do Rio Preto para
obtenção do título de Mestre no Curso
de Pós Graduação em Ciências da
Saúde, Eixo Temático: Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Domingos Marcolino Braile

Co-orientador: Prof. Dr. Olavo Ribeiro
Rodrigues

São José do Rio Preto
2011

Faria, Celso Murilo Nálío Matias de Faria

Avaliação de endoprótese nacional em traquéia de coelhos/

Celso Murilo Nálío Matias de Faria

São José do Rio Preto, 2010.

66 p.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo temático: Medicina

Orientador: Prof. Dr. Domingos Marcolino Braile

Co-orientador: Prof. Dr. Olavo Ribeiro Rodrigues

1. endoprótese 2. prótese 3. órtese 4. stent 5. estenose de traqueia
6. Biocompatibilidade

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	i
AGRADECIMENTOS.....	ii
EPÍGRAFE.....	iv
LISTA DE FIGURAS.....	v
LISTA DE TABELAS E QUADROS.....	vii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	viii
RESUMO.....	ix
ABSTRACT.....	xi
INTRODUÇÃO.....	1
OBJETIVO.....	3
REVISÃO DA LITERATURA.....	4
MATERIAL E MÉTODO.....	13
RESULTADOS.....	24
DISCUSSÃO.....	38
CONCLUSÕES.....	46
REFERÊNCIAS.....	47
ANEXOS.....	51

DEDICATÓRIA

À minha família, que proporcionou estrutura emocional e estímulo ao meu desenvolvimento.

À Minha mãe, meu pai e irmãos, minha esposa e filha.

Aos coelhos que morreram neste trabalho.

Aos pacientes que não tinham próteses disponíveis para seu tratamento.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas que contribuíram para minha formação, especialmente ao Dr. Francisco de Assis Cury pelo ensinamento técnico, mas acima de tudo, o moral. Dr. Hélio Minamoto pelo exemplo de doação pelos ideais e a contribuição técnica na minha formação. Dr. Olavo Ribeiro Rodrigues pela paciência e dedicação inesgotáveis na redação deste trabalho.

Aos funcionários do biotério: Edina Maria Gracioli, Luzia Silva Viana, Pedro José de Freitas, Florentino Damaceno Oliveira Júnior e Idallina Falavinha Mota da Silveira pela disponibilização dos materiais cirúrgicos e cuidado com os animais.

À veterinária Debora Aparecida Pies de Campos Zuccare.

Ao Setor de radiologia: Prof. Dr. Antônio Soares de Souza, e os técnicos que possibilitaram a documentação radiológica das aplicações.

Aos patologistas: Patrícia Maluf Cury e José de Mendonça Costa Neto de demandaram seu tempo analisando nossos materiais.

À empresa fabricante das endopróteses (*Braile Biomédica*) e aos profissionais que se empenharam para o bom desenvolvimento deste trabalho

Ao Prof. Dr. Braile com seu entusiasmo para o trabalho e confiança no nosso desempenho.

A Ana Paula Marques de Lima Oliveira na orientação de metodologia científica e como porta-voz com a diretoria.

A Guilherme Agreli e Igor Fiasqui, que se empenharam em produzir a prótese e o aplicador ideal para o modelo experimental.

A Carmo Matias da Silva que nos trouxe sua experiência com anestesia em animais e nos estimulou nos momentos de dificuldade.

Às minhas irmãs: Miriam pela consultoria em inglês inclusive aos sábados, domingos e feriados. Liá que me salvou várias vezes nos momentos em que o “Word” não queria me obedecer. E a Vi que revisou meu bom português, inúmeras vezes.

EPÍGRAFE

“Quem perdeu o trem da história por querer
Saiu do juízo sem saber
Foi mais um covarde a se esconder
Diante de um novo mundo”

(*Canção do novo mundo* - Beto Guedes e Ronaldo Bastos)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: prótese em “T” de silicone – Montgomery.	5
Figura 2: endoprótese de Dumon	5
Figura 3: endoprótese Palmaz – estrutura tubular em aço	9
Figura 4: endoprótese Strecker – filamento único em tântalo	9
Figura 5: endoprótese Gianturco	10
Figura 6: endoprótese Wallstent	11
Figura 7: endoprótese Ultraflex	12
Figura 8: endoprótese de nitinol revestida com poliuretano, utilizada no estudo	14
Figura 9: o aplicador	15
Figura 10: aplicador liberando a prótese	16
Figura 11: coelho sendo submetido a laringoscopia com lâmina número 2	17
Figura 12: aplicador posicionado para liberação. A marca no aplicador está posicionada no incisivo do animal	18
Figura 13: endoprótese liberada. A marca no aplicador retraída alguns centímetros e o bastão interno mantido fixo	18
Figura 14: exposição das vias aéreas antes de serem retiradas do coelho	20
Figura 15: exposição das vias aéreas antes de serem retiradas do coelho	20
Figura 16: abertura da traqueia para estudo dos parâmetros macroscópicos	21
Figura 17: radiografias para estudo do parâmetro “migração”.	27
Figura 18: histologia – reação inflamatória mononuclear	31
Figura 19: histologia – reação inflamatória polimorfonuclear	32
Figura 20: histologia do envolvimento parietal	34

Figura 21: aspecto histológico do revestimento epitelial com metaplasia	35
Figura 22: aspecto histológico do revestimento epitelial com ulceração	36

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 1: Escore utilizado para dilatação, incorporação e granulação	22
Quadro 2: escores das variáveis estudadas na microscopia: inflamação, envolvimento parietal e revestimento.	23
Quadro 3 – desfecho dos coelhos submetidos a aplicação de prótese	25
Quadro 4: motivo do óbito e a característica histológica do pulmão	26
Tabela 1: escore de migração - resultado	27
Tabela 2: escore de dilatação – resultado	28
Tabela 3: escore de incorporação - resultado	28
Tabela 4: escore de granulação - resultado	29
Tabela 5: resultados individuais (cada coelho) quanto a migração, incorporação e granulação.	29
Tabela 6: escore de inflamação traqueal no segmento sem prótese.	30
Tabela 7: escore de inflamação traqueal na região com prótese.	31
Tabela 8: escore de envolvimento parietal sem prótese.	33
Tabela 9: escore do envolvimento parietal com prótese.	33
Tabela 10: escore do revestimento epitelial sem prótese.	34
Tabela 11: escore do revestimento epitelial com prótese.	35
Tabela 12: escore de cada coelho para inflamação, envolvimento parietal e epitelial.	

LISTA DE ABREVIATURAS

RX	radiografia
MN	mononuclear
PMN	polimorfonuclear

RESUMO

Introdução: a utilização de endoprótese tem a principal indicação nas obstruções neoplásicas e nas obstruções não tratáveis cirurgicamente. A dependência da indústria estrangeira é uma das barreiras para utilização ampla destes dispositivos. A relevância deste trabalho é o desenvolvimento de uma prótese nacional de fácil acesso e baixo custo. **Objetivo:** avaliar endoprótese de nitinol revestida com poliuretano, na traqueia de coelhos. **Material e Método:** foram estudados 17 coelhos, da raça Nova Zelândia (*Oryctolagus Cuniculus*). Oito machos e nove fêmeas, com peso médio de 3522g (de 2570 a 4270g). As endopróteses foram aplicadas via oral, por meio de laringoscopia, sob anestesia geral, e liberadas no terço médio das traqueias. Realizou-se estudo radiológico para assegurar a posição da endoprótese que permitiu comparar o índice de migração da endoprótese em milímetros. O tempo proposto de seguimento foi de 30 dias. Procedeu-se ao estudo das variáveis macroscópicas: dilatação, incorporação e tecido de granulação e cortes histológicos dos segmentos traqueais e pulmonares para estudo microscópico. O estudo histológico mensurou o processo inflamatório, as alterações parietais e o tipo de epitélio observado no leito traqueal. **Resultados:** 13 animais foram incluídos no estudo definitivo. O tempo médio de seguimento foi 26 (15 a 35) dias em observação. Em seis animais submetidos a estudo radiológico por ocasião da eutanásia, demonstrou-se deslocamento com migração da prótese para traqueia distal, em cinco; ausência de migração em um. Demonstrou-se que a prótese tinha expansão completa em sete animais e parcial em seis. A incorporação da prótese na luz traqueal foi observada em dois animais, e aderido em 11. Tecido de granulação esteve presente em dez animais e ausente em três. O estudo histológico da mucosa e submucosa demonstrou processo inflamatório com predomínio de polimorfonucleares tanto na região em contato com a prótese quanto na proximal. A profundidade do processo inflamatório na parede traqueal foi maior na área traqueal em contato com a prótese. Das alterações do epitélio respiratório, o parâmetro metaplasia foi o mais frequente na área sem contato com a prótese. Corrosão e ulceração predominaram na área em contato com a prótese. **Conclusões:** A escolha do coelho no desenho do presente estudo prejudicou o resultado. Trata-se de estudo pioneiro tanto na utilização de coelho para

estudo de endoprótese, quanto no desenvolvimento de endoprótese metálica autoexpansível nacional. As dificuldades foram naturais deste pioneirismo, mas prejudicaram o resultado final. A endoprótese autoexpansível de nitinol recoberta de poliuretano, produzida pela *Braille Biomédica Ltda, (Brasil)* e implantada na traqueia de coelhos, demonstrou-se de fácil aplicação e liberação na luz traqueal. Apresentou elevada taxa de migração, boa expansibilidade radial. Verificou-se alta frequência na formação de tecido de granulação e baixa permeabilidade. Observou-se ainda processo inflamatório predominantemente agudo e restrito às porções superficiais da traquéia. As alterações epiteliais mais frequentes em contato com a prótese foram ulceração e hiperplasia regenerativa.

ABSTRACT

AUTO-EXPANSIBLE ENDOPROSTHESIS. BIOCOMPATIBILITY IN RABBITS TRACHEA.

Introduction: the utilization of endoprosthesis has its main indication in the neoplastic obstructions do not surgically treatable. The foreign industry dependence is one of the barriers we found for the broad utilization of such devices. The relevance of this research is the development of a national prosthesis from easy access and low cost.

Objective: to assess the biocompatibility of nitinol endoprosthesis with polyurethane in the rabbits trachea. **Material and Method:** Seventeen rabbits were studied from the New Zealand breed (*Oryctolagus Sylvilagus*), eight male and five female, with an average weight of 3255g (from 2570 to 4270g). The endoprosthesis were applied orally through laryngoscopy, under general anesthesia and released in the middle third of the trachea. Radiological study was made to assure the placement of the endoprosthesis that allowed to compare the index of migration of the endoprosthesis in millimeters. The proposed time segment was 30 days. The microscopic variables study was proceeded: dilatation, incorporation and granulomatous tissue and histological cuts from the tracheal and lungs segments for microscopic study. The histological study measured the inflammatory process, the parietal alterations and the kind of epithelium observed in the tracheal bed. **Results:** Thirteen animals were included in the final study. The average segment time was 26 days (15 to 35 days in observation). Six animals underwent a radiological study during euthanasia and it was demonstrated displacement with migration of the prosthesis for the distal trachea in five animals. There was absence in

one. It was shown the prosthesis had a complete expansion in seven animals and partial expansion in six. The incorporation of prosthesis in the tracheal lumen was observed in two animals and adhered in eleven. Granulomatous tissue was present in ten animals and absent in three. The histological study of the mucosa and submucosa showed inflammatory process predominantly of Polymorphonuclear cells as in the contact region with the prosthesis as in the proximal. The depth of the inflammatory process in the tracheal wall was larger in the tracheal area in contact with the prosthesis. The alterations of the respiratory epithelium: the metaplasia parameter was the most frequent in the area without contact with the prosthesis. Corrosion and ulceration were predominant in the area in contact with the prosthesis. The metaplasia parameter was the most frequent in the area in contact with the prosthesis. **Conclusion:** the nitinol endoprosthesis auto-expandable covered with polyurethane, produced by *Braile Biomédica* and implanted in the trachea of rabbits was easy to apply and liberation in the tracheal lumen. The endoprosthesis recovered with polyurethane showed in radiographic assessment distal migration, good radial expandability and formation of granuloma tissue. It was also observed an inflammatory process predominantly acute and restricted to the superficial portions of the trachea. The most frequent epithelium alterations in contact with the prosthesis were ulceration and regenerative hyperplasia.

I INTRODUÇÃO

A traqueia faz parte da via aérea, com aproximadamente 12cm de extensão e 15mm de diâmetro ântero-posterior, ⁽¹⁾ e permite ao ar ambiente alcançar os pulmões.

Em situações de obstrução (compressão extrínseca, massa intraluminal, retração cicatricial,estenoses e malácia), fístula ou lesão de continuidade, a fisiologia respiratória será alterada proporcionalmente ao grau de alteração do fluxo aéreo. Esta alteração pode ser corrigida por uma endoprótese.

O comportamento das próteses em via aérea, bem como o do tecido biológico exposto à aplicação da endoprótese são assuntos relativamente conhecidos com dados históricos na literatura.(1; 11) As referências iniciais de dispositivos para tornar pérvia a via aérea vieram em 1872 com Trendelemburg (Berlim), que moldou uma estenose traumática com um tubo metálico coberto com borracha.⁽²⁾

Ao longo do tempo vários modelos de próteses e materiais foram estudados para a aplicação nas obstruções por estenoses traqueais, passando por tubos metálicos e silicone, até culminar com próteses autoexpansíveis.

A utilização de endoprótese traqueal tem seu espaço terapêutico relativamente definido. A principal indicação está nas estenoses sem possibilidade cirúrgica decorrentes das características da doença ou pelas condições do paciente, como é o caso de compressões e invasões tumorais avançadas e também em pacientes submetidos a tratamentos paliativos.

No Brasil muitos pacientes nessas condições são impossibilitados de se submeterem a esse tratamento por limitação econômica, uma vez que as endopróteses traqueais disponíveis no mercado são economicamente inacessíveis à maioria da população, e o Sistema Único de Saúde não disponibiliza rotineiramente esse material.

A inexistência de endoprótese nacional é uma das principais limitações na resolução desse problema.

Engajamo-nos, então, no trabalho de disponibilizar uma endoprótese nacional para uso em via aérea, com compatibilidade para uso humano.

Este trabalho avalia uma prótese autoexpansível de nitinol revestida de poliuretana, de baixo custo, utilizando-se um modelo proposto e desenvolvido por indústria nacional.

Justificamos a necessidade de avaliar experimentalmente em coelhos o modelo desenvolvido em parceria com a *Braille Biomédica*, pretendendo-se uma aplicação segura em pacientes. Propomo-nos, então, a fazer um estudo experimental prospectivo em coelhos no laboratório de cirurgia experimental da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP).

II OBJETIVO

1 - Investigar o uso experimental de um modelo de endoprótese autoexpansível de nitinol revestida com poliuretano na traqueia de coelhos, por meio do estudo de parâmetros anatômicos, radiográficos e cirúrgicos (migração, expansibilidade, aderência e granulação).

2 – Investigar por estudo de parâmetros histológicos a celularidade inflamatória, profundidade da inflamação e característica epitelial.

III REVISÃO DA LITERATURA

O emprego de estruturas tubulares sintéticas posicionadas na luz de uma via aérea, com o intuito de restaurar-lhe a permeabilidade pode receber várias denominações como: órteses, próteses, endopróteses, *Stents*, etc. Consideramos o termo “endoprótese” adequado para os dispositivos internos e “prótese” como referência geral, ⁽³⁾, incluindo aqueles com ramos externos como é o caso do tubo em “T” de Montgomery.

As referências iniciais de dispositivos para tornar pérvia a via aérea vieram em 1872, com Trendelenburg (Berlim), que moldou uma estenose traumática com um tubo metálico coberto com borracha.⁽²⁾ Em seguida, 1891 (Leicester, Inglaterra) descreveu um tubo em “T”. ⁽⁴⁾

Em 1915, Bruning e Albecht desenvolveram uma prótese traqueal de borracha.⁽⁵⁾

Harkins relatou o uso de prótese para tratamento de obstrução em via aérea, em 1952, quando tratou estenose benigna pós-trauma com um tubo de metal.

Em 1964, William W. Montgomery usou duas peças de acrílico para evitar estenose pós-operatória, durante uma cirurgia traqueal. ^(6; 7) Com a combinação de uma traqueostomia e um tubo traqueal, este dispositivo foi desenvolvido e transformado em prótese no ano de 1965[®] (**Figura 1**).

[®] Boston Medical Products, Waltham, MA



Figura 1: prótese em “T” de silicone – Montgomery.

Na década de 1980, Dumon produziu uma prótese traqueobrônquica que pode ser inserido através do broncoscópio rígido. Trata-se da primeira endoprótese de uso comercial[®].⁽⁸⁾ É um *Stent* cilíndrico de silicone com pinos externos que aumentam a aderência à parede traqueal, evitando a migração (**figura 2**). Esse dispositivo, assim como o Montgomery, popularizou-se e é extensamente utilizado até hoje. ⁽⁹⁾ A partir de então, surgiram várias propostas com ampla utilização dos *Stents* traqueobrônquicos.



Figura 2: endoprótese de Dumon .

[®] Novatec, Aubagne/Grasse, France

Os dispositivos desenvolvidos nos últimos trinta anos podem ser divididos em plásticos ou metálicos. Os metálicos, por sua vez, em autoexpansíveis ou com necessidade de balão de dilatação e, ainda, há os revestidos ou sem revestimento.

Atualmente estudam-se próteses bioabsorvíveis de poli-l-lactídeo, ⁽¹⁰⁾ que seriam absorvidas com o tempo, podendo ter efeito por período determinado sem necessidade de remoção posterior.

A criação de uma prótese traqueal ideal busca facilidade de aplicação, facilidade de reposicionamento num eventual deslocamento, um diâmetro de luz suficiente para ventilação, umidificação do ar inspirado e passagem do fluxo de ar pela laringe para proporcionar a fonação.

A prótese ideal deve apresentar também: estabilidade para impedir migrações, rigidez para resistir à compressão extrínseca, porém deve ser complacente para evitar a erosão da parede das vias aéreas. Como complemento deve ainda ajustar-se aos contornos irregulares das vias aéreas promovendo baixa incidência de infecção e pouco tecido de granulação.

A facilidade de realizar higiene e limpeza da endoprótese é fundamental, logo deve ter interferência mínima na eliminação das secreções traqueais, evitando seu acúmulo e ressecamento, e o procedimento deve ser realizado de forma simples.

Por fim, a facilidade de remoção de uma endoprótese sem complicações é característica sempre desejável.

Cada tipo de prótese apresenta um perfil específico quanto às características ideais. ⁽¹¹⁾ Veremos a seguir o perfil das principais representantes de cada tipo.

PRÓTESES PLÁSTICAS

Normalmente de silicone, são implantadas por broncoscopia rígida e anestesia geral. Não encurtam durante a aplicação e são facilmente removíveis, mas migram com facilidade.

A relação diâmetro interno/externo não é adequada, pois dependem de uma espessura mínima para não colapsar; não se moldam à via aérea irregular, pois são menos flexíveis.

Entre essas próteses plásticas, merece destaque o Tubo em “T” de Montgomery pela sua eficiência clínica que a torna uma das próteses mais populares.

O tubo de Montgomery é confeccionado em silicone e serve como um *Stent* traqueal com o ramo interno e usa o orifício da traqueostomia para fixação pelo ramo externo. Mantém a permeabilidade da via aérea e permite a aspiração de secreções. É inserido através do orifício de traqueostomia, necessitando frequentemente anestesia geral.

Por ser confeccionado em silicone com formato de “T” impede a migração devido ao ramo externo. Provoca pouca formação de tecido de granulação, uma vez que não necessita de força radial para fixação e tem baixa reação tecidual.

O tubo tem adequada relação entre diâmetro interno e externo com resistência à compressão e flexibilidade pequena.

O ramo que se exterioriza pelo orifício da traqueostomia impede a migração da prótese e deve ser mantido fechado, permitindo assim a fonação e a respiração nasal. Se mantido aberto, a ausência de fluxo aéreo pode permitir o acúmulo de secreção no ramo superior (próximo às pregas vocais) e obstruir a prótese a este nível.

Popular em todo o mundo, o tubo de Montgomery incorporou várias modificações conforme a preferência dos serviços, e a permanência deste dispositivo no mercado, há quase meio século, comprova a resolutividade nas estenoses traqueais.

São descritas outras próteses plásticas como o Dumon, (4;¹²) Hood[®], Reynders[®], e Dynamic Stent[®]: tubo de silicone em “Y” com parede reforçada por metal, ântero-lateralmente e sem reforço posterior, mimetizando a anatomia traqueal.

Cita-se ainda as endopróteses plásticas autoexpansível: Polyflex[®], com malha de poliéster revestidas de silicone.

PRÓTESES METÁLICAS

As próteses metálicas não recobertas, que necessitam de balão para serem expandidas, apresentam pouca migração, pois são incorporadas pela mucosa brônquica, logo têm pouca interferência mucociliar e possuem boa relação entre diâmetro interno/externo, uma vez que são construídas com um único fio

Uma das principais desvantagens é a difícil remoção e o crescimento de tumor ou epitélio no interior. A força radial pode causar necrose parietal e formação de fístula para órgãos adjacentes.

Como não tem memória elástica, pode colapsar conforme a compressão externa. Devem ser usadas em brônquios de menor calibre, onde não há grande variação de pressão na parede da via aérea.

[®] Hood. Pembroke, MA

[®] Reynders Medical Supply, Lennik, Belgium

[®] Rush AG, Deluth, GA

[®] Ruch AG, Deluth, GA

Como representante desse grupo, temos a prótese de Palmaz[®],⁽¹³⁾ (**figura 3**), estrutura tubular de aço com configuração retangular, de 10 a 40 mm, com abertura de 8 a 12 mm. Possui grande força radial e resistência ao encurtamento e dobras.

Esse modelo foi muito utilizado em crianças devido ao pequeno diâmetro e a resistência à deformação. Em decorrência de terem sido observados casos de acidentes vasculares, vem sendo substituída por outras próteses, principalmente em adultos.



Figura 3: endoprótese Palmaz – estrutura tubular em aço.

Outro modelo de prótese metálica é a Strecker[®],⁽¹⁴⁾ constituída de filamento único de Tântalo (**figura 4**). Comprimento de 20 a 40mm com abertura de 8 a 11mm. É pouco flexível e não encurta quando dilatada.



Figura 4: endoprótese Strecker – filamento único de tântalo.

[®] Johson and Johnson Interventional Systems, Warren, NJ

[®] Boston Scientific, Natick, MA

As próteses metálicas autoexpansíveis podem ser aplicadas com broncoscopia flexível, ambulatorialmente. Quando não recobertas, apresentam pouca migração, boa relação entre diâmetro interno/externo e pouca interferência mucociliar, entretanto apresentam elevado grau de dificuldade para remoção. Devido à força externa, podem causar necrose e produzir fistulas para órgãos adjacentes.

A primeira geração de próteses autoexpansíveis foi representada pelo modelo que utiliza figuras em Z de Gianturco[®],¹⁵ (**figura5**), em aço trançado em “Z”, formando o cilindro de 25 a 50 mm por 6 a 35 mm. Fixa-se na mucosa por ganchos na extremidade. Tem força radial, não encurta nem dobra. Não existe um modelo recoberto.

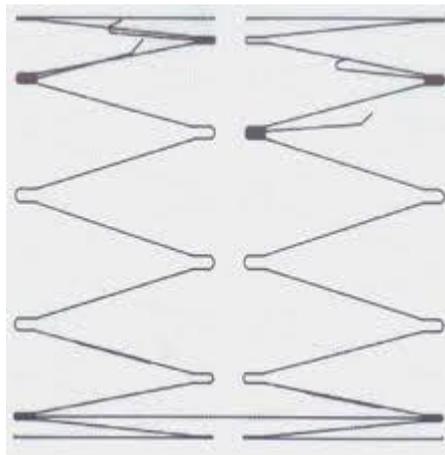


Figura 5: endoprótese Gianturco – aço trançado em “Z”.

A segunda geração de próteses autoexpansíveis é representada pelo modelo Ultraflex[®],⁽¹⁶⁾ com malha de nitinol (liga de titânio e níquel), possui memória de formato na dependência da temperatura. Tecida por um fio único, pode ser liberada pela extremidade proximal ou distal. O nitinol é menos visível à fluoroscopia do que o aço.

[®] William Cook Europe, Bjaeverskov, Denmark

[®] Boston Scientific, Natick, MA

As próteses metálicas autoexpansíveis podem ainda receber cobertura externa, impedindo o crescimento de tumor para o interior. Mantêm boa relação entre diâmetro interno/externo e possibilitam remoção mais fácil do que as não recobertas, entretanto migram e têm interferência no movimento ciliar provocando acúmulo de secreção.

Podem ser colocadas com broncoscopia flexível e, devido à força radial da prótese, há a possibilidade de levarem à formação de fistulas para órgãos adjacentes. Além disso, dependendo da força externa dos tecidos, podem sofrer colapso.

As principais representantes desse grupo são *WallStent*®.⁽¹⁷⁾ de aço cruzado com tamanhos de 8 a 24 mm de diâmetro por 20 a 70mm de comprimento. Com moderada força radial, boa flexibilidade, encurta de 20 a 40% na aplicação. Podem ser aplicadas com broncoscópio flexível. Têm uma porção recoberta por silicone e as extremidades não recobertas, possibilitando aderência à mucosa (**figura 6**).

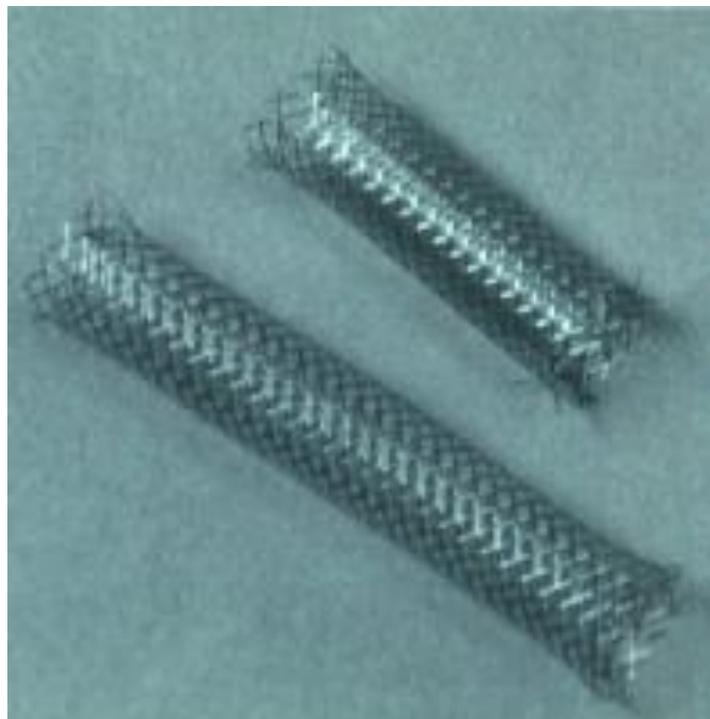


Figura 6: endoprótese WallStent.

Outro modelo revestido, atualmente em uso, é a Ultraflex revestida com silicone e a Nova *Stent*[®],⁽¹⁸⁾ malha de nitinol (níquel e titânio) envolvido por silicone.



Figura 7: endoprótese Ultraflex – revestida de poliuretano no centro.

O modelo de endoprótese autoexpansível, desenvolvido pela *Braille Biomédica* para uso neste estudo, é constituída por uma liga de nitinol revestida com poliuretano.

[®] Novadis, Saint-Victoret, France

IV MATERIAL E MÉTODO

1. AMOSTRA

Foram utilizados coelhos da raça Nova Zelândia (*Oryctolagus Cuniculus*), obedecendo as normas estabelecidas pela Comissão de Ética na Experimentação Animal, sob protocolo FAMERP n° 657007.

Os animais foram fornecidos pelo biotério da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto e mantidos em uma sala ampla, ventilada, com iluminação natural e artificial. Todos foram distribuídos e alojados em gaiolas individuais. A oferta de ração e água era contínua e renovada diariamente.

Os coelhos foram observados diariamente com supervisão de veterinário. Se houvesse intercorrências, os animais eram levados para avaliação.

Foram realizados 8 aplicações em projeto piloto para adequação da prótese, treinamento da técnica de colocação e aperfeiçoamento do aplicador. e aplicado.

Dezessete animais compuseram estudo.

1a. Critérios de inclusão.

Foram incluídos todos os animais submetidos a aplicação efetiva da prótese que sobreviveram no mínimo 15 dias e no máximo 35 dias após o procedimento e que apresentavam a prótese traqueal no momento da eutanásia.

1b. Critérios de exclusão.

Foram excluídos do estudo os coelhos nos quais a aplicação da endoprótese foi inadequada, os que não sobreviveram 15 dias após o procedimento ou aqueles que não apresentavam a endoprótese traqueal ao exame radiográfico pós-procedimento, ou no momento da eutanásia.

2. PROCEDIMENTOS

Os animais foram mantidos em jejum pelo período de 12 horas antes do início dos procedimentos endoscópicos.

2a. A sedação: administrou-se por via subcutânea 30mg/kg de ketamina e 4mg/kg de xilazina. A técnica anestésica facilitou o manuseio do animal por manter a respiração espontânea e a sedação prolongada (mais de uma hora). Entretanto observou-se pouco relaxamento muscular, o que ocasionou certo grau de reação do animal aos estímulos em áreas como a laringe e a mucosa traqueal, o que tornou a laringoscopia um pouco desconfortável nos primeiros casos.

2b. A prótese: foram aplicadas 17 endopróteses autoexpansíveis, confeccionadas com filamento único de nitinol (Níquel/Titânio) e revestidas (banhada) com película de poliuretano. As endopróteses foram projetadas, confeccionadas e fornecidas pela BRAILE-BIOMÉDICA LTDA, (Brasil) e mediam 20mm de comprimento e 8 mm de diâmetro externo. A parede da prótese tinha aproximadamente 0.5mm de espessura, permitindo uma luz com aproximadamente 7,5mm de diâmetro interno (**Figura 8**).



Figura 8: endoprótese de nitinol revestida com poliuretano, utilizada no estudo.

Esse diâmetro foi adotado com base em medidas prévias realizadas em traqueias de coelhos adultos durante o estudo piloto da pesquisa. A traqueia deste animal é cônica e o maior diâmetro é o proximal, em torno de 10mm (extremidade cervical). O menor diâmetro, na extremidade torácica é de aproximadamente 7mm. Como a proposta foi liberar as endopróteses no terço médio, a referência foi a medida de 8mm de diâmetro externo .

2c. O aplicador: as endopróteses foram acondicionadas em um aplicador cilíndrico plástico com aproximadamente 4mm de diâmetro externo, contendo a endoprótese no interior. Um bastão introduzido na luz, completava o dispositivo (**Figura 9**). Foi incluído, no decorrer do experimento, um fio guia no interior do aplicador para tornar mais precisa a aplicação intratraqueal.



Figura 9: o dispositivo aplicador com a endoprótese comprimida na extremidade

2d. A liberação: fixando-se o bastão interno e executando um movimento de deslizamento do cilindro externo (tracionando), promove-se a liberação da prótese que se expande do sentido distal para o proximal (**Figura 10**).



Figura 10: o dispositivo aplicador e a simulação da endoprótese sendo liberada. Seta na extremidade distal do cilindro que “aprisiona” a endoprótese.

A extensão da prótese comprimida no interior do aplicador é maior do que o comprimento após a liberação intraluminal, pois o aumento no sentido radial diminui a medida longitudinal, promovendo seu encurtamento. Esse aumento se completará com o aquecimento da prótese com a temperatura corporal.

Durante o desenvolvimento do estudo, foi incluído neste sistema um fio guia metálico de 0,032 polegadas de diâmetro, flexível, que desliza por dentro do aplicador e da prótese. Tal adequação ocorreu para facilitar o acesso à via aérea, conforme descrição na aplicação.

2e. A aplicação: foram utilizadas dois tipos de aplicadores. Inicialmente posicionou-se o animal em decúbito dorsal e realizou-se a laringoscopia direta com um laringoscópio de lâmina infantil. Essa técnica promoveu uma exposição da laringe limitada latero-lateralmente, por formar um “túnel” orotraqueal longo e estreito. A visibilização da laringe nestas condições foi parcial e exigiu muitas mudanças de posicionamento e acomodação do laringoscópio.

A presença do aplicador nesse “túnel” orotraqueal longo e estreito praticamente impede a visão da glote. Essa condição, associada à sedação utilizada, tornou a aplicação possível, mas imprecisa (**Figura 11**). Dessa forma, passamos a utilizar um

aplicador com um fio guia central, o que tornou o procedimento mais confortável e seguro.



Figura11: animal submetido a laringoscopia direta.

Após a adição do fio guia a técnica da aplicação foi facilitada. Os animais sedados foram fixados à prancha e o local anatômico ideal para a liberação da prótese foi determinado. Este local correspondia a 160 mm, medidos a partir dos incisivos superiores. Seguindo esta medida, a endoprótese foi ancorada no terço médio da traqueia. Cada prótese montada no aplicador recebeu uma marca branca no cilindro externo a 160 mm medidos a partir da extremidade distal da prótese (**Figuras 12 e 13**). Com a orientação dessas medidas e utilização do fio guia endotraqueal, as próteses foram liberadas sem laringoscopia direta.



Figura 12: o aplicador posicionado para liberação da prótese, no terço médio da traqueia. A marca branca no aplicador está posicionada no incisivo superior do animal (seta preta). O dedo fixa o bastão interno (seta azul), enquanto a mão direita traciona o cilindro externo.

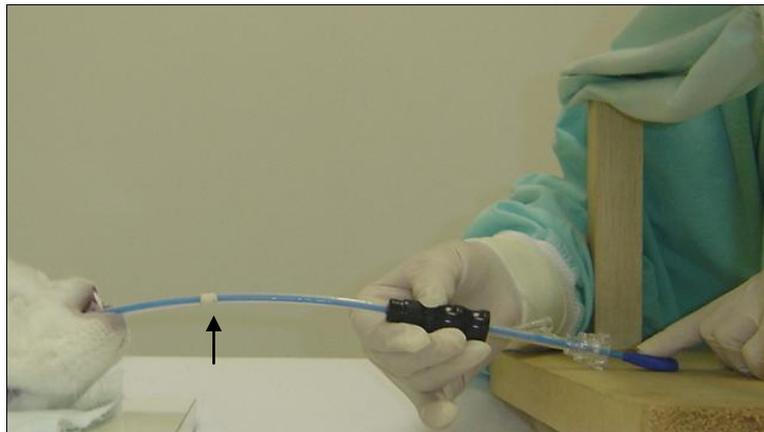


Figura 13: a endoprótese liberada. A marca branca no aplicador cilindro plástico (seta preta), foi tracionada por 10 cm enquanto o bastão era mantido fixo.

2f . Estudo Radiográfico: Imediatamente após a aplicação, foi realizado um exame radiográfico cervicotorácico, em decúbito dorsal, em incidência anteroposterior.

Aguardava-se a recuperação pós sedação e o animal foi encaminhado às suas gaiolas individuais, onde permaneceria até completar o período de observação.

2g. Eutanásia: Após o período de observação , procedeu-se à eutanásia. Foi administrado tiopental endovenoso em dose letal e confirmada a ausência de sinais vitais, cinco minutos após a injeção.

2h. Reavaliação Radiográfica: Confirmado o óbito, procedíamos à reavaliação radiológica cervicotorácica, com incidência anteroposterior em decúbito dorsal.

Os animais que tiveram óbito antes dos 30 dias e foram submetidos a necrópsia quando já se encontravam com rigidez cadavérica, foram excluídos da reavaliação radiográfica para mensurar migração, posto que a rigidez poderia alterar a postura do animal para o exame radiográfico. Por essa razão, não foram avaliados radiograficamente para verificar a migração da endoprótese.

2I. Avaliação macroscópica:

Escore de migração: realizou-se a medida da distância da carina principal à extremidade inferior da endoprótese, em milímetros na radiografia inicial e após o período de observação, para estudar possível migração da endoprótese. A diferença da medida inicial e final corresponde à migração, em milímetros.

Após a radiografia o animal foi posicionado em decúbito dorsal com as patas fixadas por elásticos à mesa cirúrgica. Realizou-se incisão cervicotorácica mediana com esternotomia para dissecação do bloco laringotraqueal e pulmonar (**Figura 14**).



Figura 14: exposição das vias aéreas antes de ser removida do animal.

O bloco visceral foi dissecado desde a laringe até o nível dos brônquios principais. Praticou-se a secção supraglótica na extremidade cervical e a liberação vascular e ligamentar dos pulmões, permitindo assim a remoção em bloco da laringe, traqueia, dos brônquios e do pulmão (**Figura 15**).

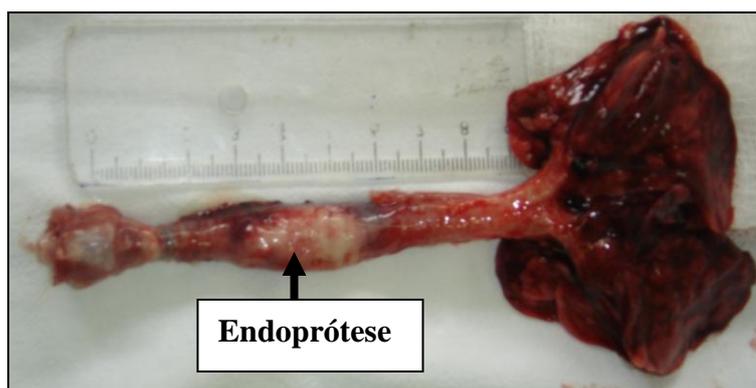


Figura 15: Bloco visceral removido com a laringe, traqueia, brônquios e pulmões. Observar, no terço médio da traqueia, a área dilatada correspondente à localização da endoprótese (seta).

A traqueia foi aberta por incisão longitudinal desde o primeiro anel até a carina para exposição luminal e da endoprótese. (**Figura 16**) Imediatamente após a abertura longitudinal da traqueia mediu-se com paquímetro milimetrado, a extensão radial externa da prótese. Quando a medida correspondia exatamente à mesma medida da especificada antes da aplicação, foi considerada a dilatação total. Se a medida fosse menor, foi considerada dilatação parcial.

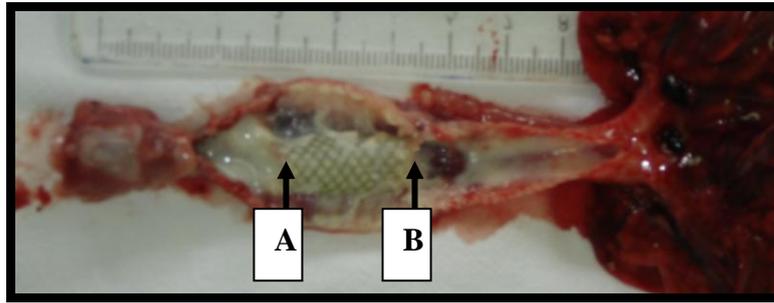


Figura 16: Fotograma da traquéia aberta longitudinalmente para estudo dos parâmetros macroscópicos. Observar a endoprótese localizada no segmento A – B.

Com a traquéia aberta e concluídas as medidas de dilatação, avaliou-se o grau de incorporação ou aderência da endoprótese na parede traqueal. Se a endoprótese era facilmente removível do lúmen traqueal era considerada aderida e se encontrava-se firmemente fixada à mucosa era considerada incorporada.

Utilizando-se do paquímetro, mensurou-se, quando presente, a maior altura do tecido de granulação na traqueia. Para quantificação de granulação, as medidas foram feitas no anel traqueal rente à extremidade onde o tecido de granulação era mais exuberante, podendo estar na “boca” proximal ou na distal da prótese. Mediu-se a altura do tecido de granulação no lúmen traqueal.

Os parâmetros macroscópicos foram quantificados de acordo com escores estabelecidos no quadro a seguir.

Quadro 1: Escores utilizados para avaliação dos parâmetros macroscópicos. Escore de migração, dilatação, incorporação/aderência e de granulação.

Escore migração	Escore dilatação	Escore incorporação	Escore granulação
0 - migração ausente	0 - Dilatação total	0 - totalmente incorporado	0 – Ausente
1 - até 2 mm	1 - Dilatação parcial.	1 – parcialmente incorporado	2 - até 1mm
3 - de 4,1 a 6 mm		2 - aderido sem incorporação	4 - acima de 1mm até 2mm
4 - de 6,1 a 8 mm			6 - maior que 2mm.

2J. Avaliação Microscópica:

Concluída a avaliação dos parâmetros macroscópicos, os blocos viscerais foram fixados em solução de formalina a 10%, por 24 horas e encaminhados para estudo histológico no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto. Realizaram-se cortes histológicos de 5 μ de espessura da traqueia e dos pulmões. As lâminas foram coradas pela hematoxilina – eosina. Procedeu-se à análise das variáveis microscópicas utilizando-se objetivas com aumento de 10x, 20x e 40x.

As variáveis microscópicas foram estudadas no segmento médio da região traqueal em contato com a prótese e, também no segmento traqueal sem contato, a um centímetro aquém da sua extremidade proximal.

Foram analisadas as seguintes variáveis:

- a) Infiltrado inflamatório com o tipo celular e quantificação da celularidade.
- b) a profundidade do processo inflamatório na parede traqueal, decorrente da presença da endoprótese.
- c) o tipo de epitélio e eventuais alterações no revestimento epitelial mucoso.

Essas variáveis foram quantificadas de acordo com escores descritos no

Quadro 2.

Quadro 2: Escores das variáveis estudadas por microscopia: inflamação, envolvimento parietal e revestimento epitelial.

Escore de inflamação	Escore do envolvimento parietal	Escore do revestimento epitelial
0 – ausente	0 - superficial	0 - corrosão
1 - Predomínio de MN	1 - moderado	1 - ulceração
2 - predomínio de PMN	2 – Total	2 - hiperplasia regenerativa
3 – misto		3 - metaplasia escamosa

MN : monomorfonucleares

PMN: polimorfonucleares

2k. Análise Estatística

Foi realizado estatística descritiva.

V - RESULTADOS

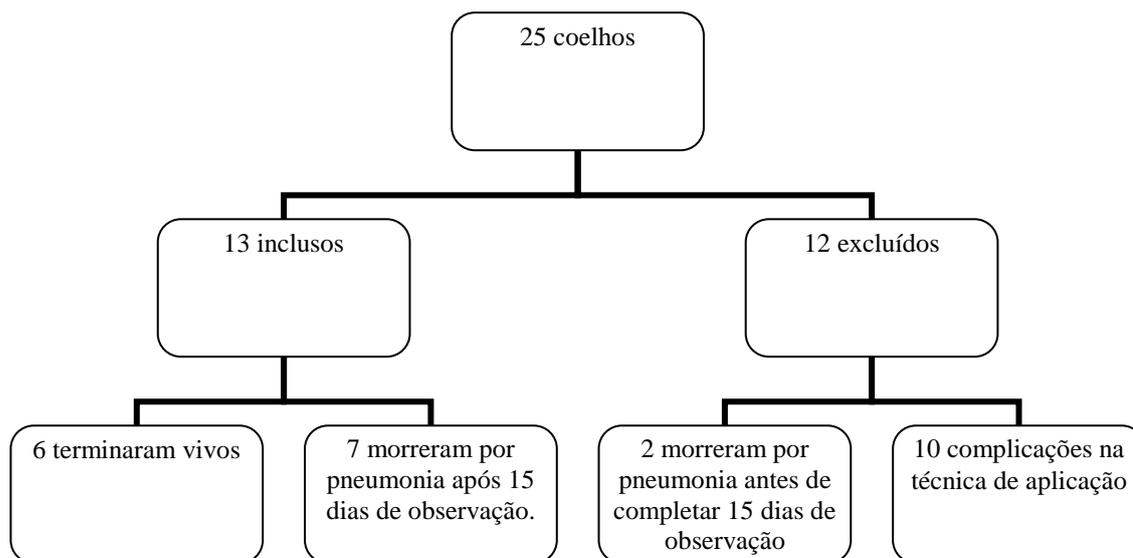
Foram utilizados 25 coelhos adultos da raça Nova Zelândia (*Oryctolagus Cuniculus*), machos e fêmeas, com peso médio de 3,522g.

Oito animais foram utilizados o estudo piloto até adequação da técnica de aplicação e confecção do aplicador ideal para o modelo em coelhos.

Dos 17 coelhos que compuseram o estudo, quatro animais (23,52%) não obedeceram os critérios de inclusão, pois dois morreram de pneumonia antes de completarem 15 dias de observação e dois não foi encontrado a prótese no momento da eutanásia. A explicação para os que não foi encontrado prótese após o período de observação foram: liberação no tubo digestivo ou eliminação pela tosse.

Treze animais (76,47%) obedeceram os critérios de inclusão, e completaram um período de observação. Desses treze, seis um tempo médio de observação 28 dias e sete animais morreram por complicações, num tempo médio de vida de 24 dias, , sendo todos submetidos a necrópsia e estudo macro e microscópico.

Abaixo organograma da inclusão dos animais:



A sobrevida de cada animal, a *causa mortis* e os motivos de exclusão são listados abaixo. **Quadro 3**

Quadro 3: Sobrevida e desfecho dos 25 coelhos submetidos à aplicação da endoprótese.

Coelho número	Sobrevida (dias)	Desfecho
1	2	pneumonia
2	5	pneumonia
3	16	incluso
4	35	ausência de prótese
5	-	prótese retornou com o aplicador
6	34	ausência de prótese
7	28	incluso
8	21	incluso
9	32	incluso
10	30	incluso
11	eutanásia em 24h	liberado prótese no esôfago
12	30	incluso
13	eutanásia em 24	liberado prótese no esôfago
14	35	incluso
15	-	prótese não liberada
16	-	prótese retornou com o aplicador
17	-	prótese retornou com o aplicador
18	15	incluso
19	-	aplicador não passou pela glote
20	27	incluso
21	25	incluso
22	26	incluso
23	28	incluso
24	25	incluso
25	-	prótese não liberada

Incluso : refere-se aos animais que completaram um período mínimo de observação de 15 dias.

A identificação dos 13 coelhos incluídos no estudo e o motivo do óbito (diagnóstico), bem como a característica histológica de fragmento do pulmão são apresentados no **Quadro 4**.

Considerou-se para avaliação das variáveis e para análise dos resultados, um grupo único constituído por 13 animais sem comparações entre os que tiveram desfecho

diferente quanto à *causa mortis*. O tempo médio de vida de toda a amostra incluída foi de 26 dias (16 a 32).

Quadro 4: Característica histológica do pulmão em 13 animais incluídos no estudo e causas de óbito.

Número do coelho	causa do óbito	histologia do pulmão	sexo
3	óbito por pneumonia	pneumonia	macho
7	eutanásia	pneumonia	fêmea
8	eutanásia	inalterada	fêmea
9	eutanásia	pneumonia	fêmea
10	eutanásia	inalterada	macho
12	eutanásia	inalterada	fêmea
14	óbito por rolha de secreção	pneumonia	macho
18	óbito por pneumonia	pneumonia	macho
20	óbito motivo indeterminado	inalterada	macho
21	óbito por pneumonia	pneumonia	macho
22	óbito motivo indeterminado	inalterada	fêmea
23	eutanásia	pneumonia	macho
24	óbito motivo por pneumonia	pneumonia	macho

A avaliação macroscópica e a análise histológica foram realizadas nos 13 animais incluídos neste estudo. Oito eram machos e cinco fêmeas, 61% e 39% respectivamente, com peso médio de 3522g.

Escore de Migração:

O escore de migração, avaliado por estudo radiográfico, foi realizado em seis animais, dos treze incluídos. Os seis animais que foram sacrificados eletivamente foram submetidos a radiografia pré e pós-procedimento. Sete animais que tiveram óbito com tempo médio de 20 dias e foram necropsiados em fase de rigidez cadavérica, não se avaliou a possível migração dos *Stents*.

Dos seis animais com exame de imagem pré e pós-sacrifício, obtivemos os seguintes resultados:

Tabela 1: escore de migração.

Escore de migração	Migração em cm	Frequência
0	migração ausente	16%
1	até 0,2 cm	0%
2	de 0,21 a 0,4 cm	33%
3	de 0,41 a 0,6 cm	0%
4	de 0,61 a 0,8 cm	16%
5	maior que 0,81 cm	33%

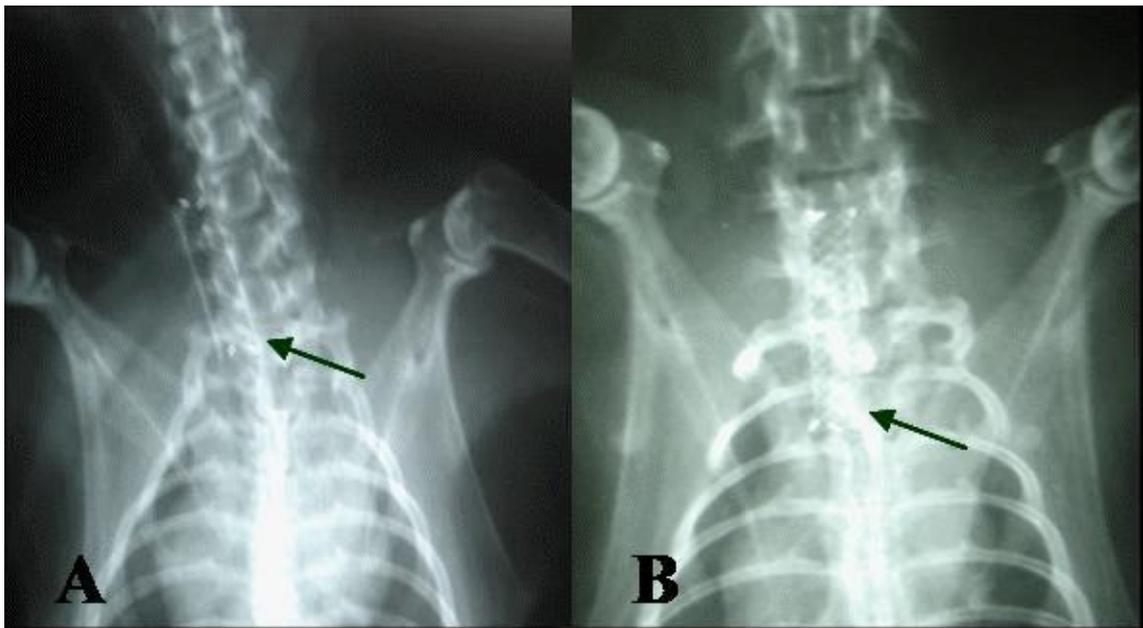


Figura 17: Radiografia cervicotorácica de coelho no momento da liberação (em A) e em 30 dias após a aplicação da endoprótese (em B). Observar o deslocamento caudal da endoprótese na comparação das radiografias.

Os escores de incorporação e aderência e o escore de granulação foram estudados nos 13 animais, tanto os levados a eutanásia após o tempo de observação, quanto os necropsiados após óbito tardio.

Escore de dilatação: esta variável não pôde ser avaliada no primeiro coelho, pois não se obteve a medida do diâmetro externo pós-retirada da prótese. Os outros 12 coelhos foram avaliados. Calculado a porcentagem simples de cada evento em relação ao espaço amostral (12). A dilatação da prótese foi completa em 58% dos animais e, em 42%, a dilatação foi parcial. (**tabela 1**)

Tabela 2 – Escore de dilatação.

Escore de dilatação	dilatação	Frequência
0	Total	58%
1	Parcial	42%

Escore de incorporação:

Tabela 3: escore de incorporação

Escore de incorporação	característica	Frequência
0	totalmente incorporado	8%
1	parcialmente incorporado	8%
2	aderido sem incorporação	84%

Escore de granulação:

Tabela 4: escore de granulação

Escore de granulação granuloma em milímetros		Frequência
0	ausente	23%
2	até 1mm	23%
4	acima de 1mm até 2mm	0%
6	maior que 2mm	54%

A tabela 5 resume os resultados de todas as variáveis macroscópicas estudadas.

Tabela 5: escores de migração, dilatação, incorporação/aderência e granulação de cada coelho.

Coelho nº	migração	dilatação	incorporação	granulação
3	-	não avaliado	1	6
7	4	1	2	0
8	5	1	2	0
9	5	0	2	0
10	0	1	2	2
12	2	0	0	2
14	-	0	2	6
18	-	0	2	2
20	-	0	2	6
21	-	1	2	6
22	-	0	2	6
23	2	1	2	6
24	-	0	2	6
TOTAL	6	12	13	13

Estudo Histológico.

Escore de inflamação: A presença de inflamação traqueal foi estudada em dois segmentos da traqueia. Verificou-se inflamação na região da traqueia livre do contato com a prótese. Esse local situava-se a 10mm acima do limite superior da endoprótese e denominou-se de segmento sem *Stent*. O mesmo procedimento foi realizado, no centro do segmento traqueal em que a prótese se encontrava incorporada e denominou-se segmento com *Stent* (**Tabelas 6, 7 e figuras 19 e 20**).

Tabela 6: escore de inflamação traqueal no segmento sem prótese.

Escore de inflamação	característica histológica	Frequência
0	inflamação ausente	0%
1	predomínio de mononucleares	25%
2	predomínio de polimorfonucleares	50%
3	misto	25%

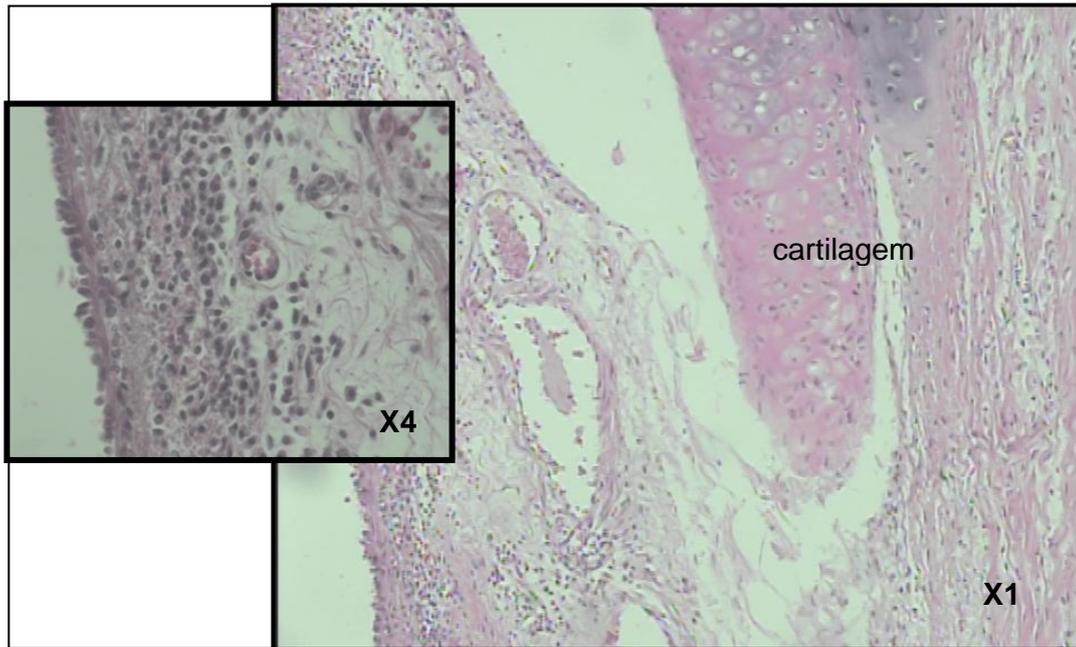


Figura 18: Microfotografia de secção transversal da traqueia em área sem prótese aumento de 10 x direita e 40 x esquerda), caracterizando o predomínio de mononucleares.

Tabela 7: escore de inflamação traqueal na região com prótese:

Escore de inflamação	característica histológica	Frequência
0	ausente	0%
1	predomínio de mononucleares	0%
2	predomínio de polimorfonucleares	67%
3	misto	33%

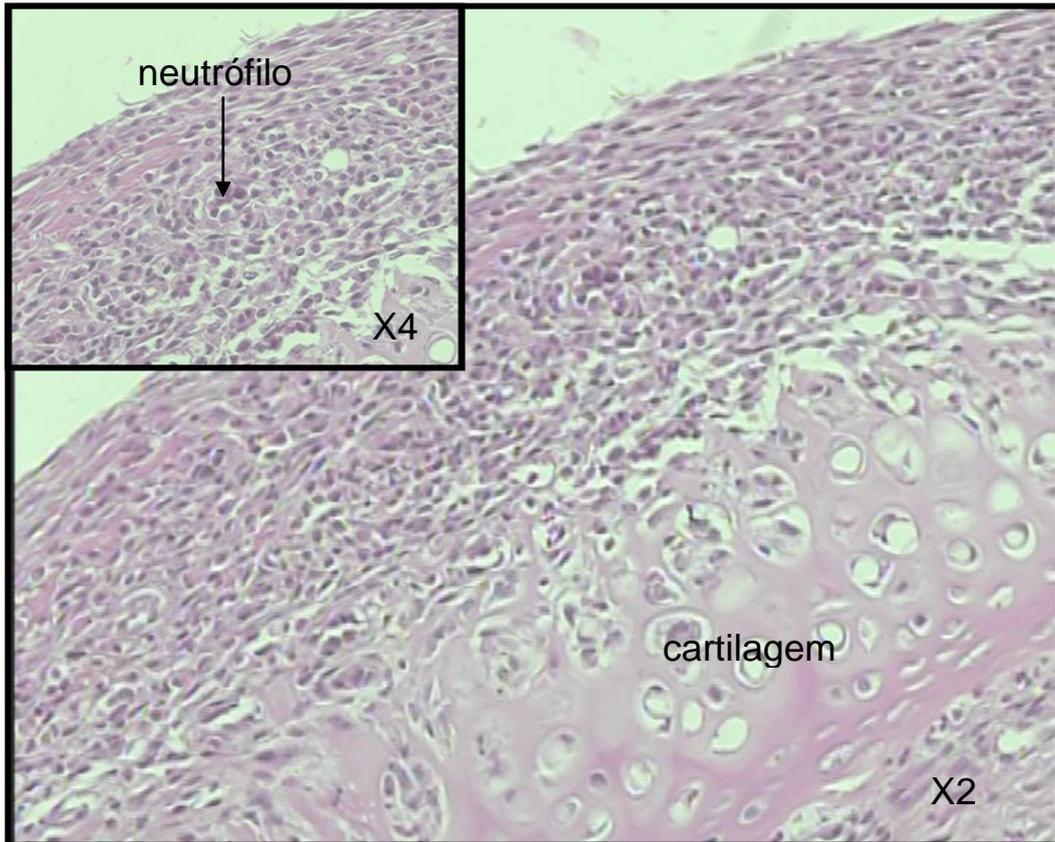


Figura 19: Microfotografia de secção transversal da traqueia no segmento com prótese. Observar o predomínio de polimorfonucleares (neutrófilos). Aumento de 20 x na foto maior e 40 x no detalhe.

Investigou-se também a profundidade do processo inflamatório na parede traqueal, escolhendo-se dois locais para o estudo histológico do envolvimento parietal, seguindo os mesmos critérios adotados para o estudo da mucosa nos segmentos sem e com *Stent* (**Figura 21**).

O escore do envolvimento parietal na região sem contato com o prótese é demonstrado na **Tabela 8**.

Tabela 8: escore de envolvimento parietal no segmento sem prótese.

Escore de envolvimento parietal		Frequência
0	superficial (envolve o terço interno da parede)	75%
1	moderado (envolve dois terços da parede)	8%
2	Total (envolve toda a parede)	17%

O escore do envolvimento parietal na região da traqueia em contato direto com *Stent* é demonstrado na **Tabela 9**.

Tabela 9: escore do envolvimento parietal no segmento com prótese.

Escore de envolvimento parietal		Frequência
0	superficial (envolve o terço interno da parede)	42%
1	moderado (envolve dois terços da parede)	33%
2	total (envolve toda a parede)	25%

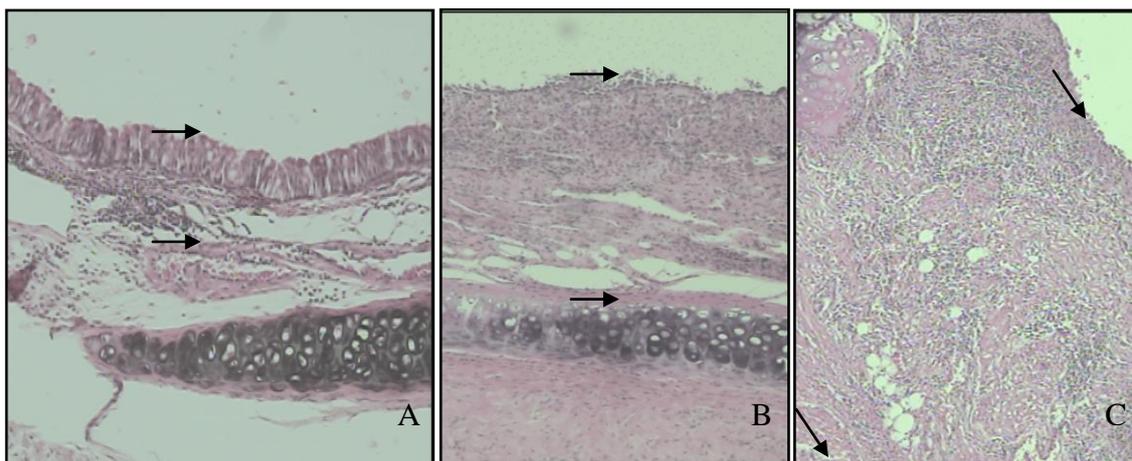


Figura 20: microfotografia no segmento com prótese demonstrando as características histológicas dos três níveis de envolvimento parietal (setas). A. Envolvimento superficial do epitélio e do córion da submucosa (aumento de 10 x). B. Envolvimento moderado com extensão do infiltrado inflamatório até o plano cartilaginoso, porém sem destruição.(aumento de 10 x). C. Envolvimento total com alterações em toda a arquitetura da parede traqueal (aumento 20x).

Revestimento Epitelial: foi estudado o revestimento epitelial da mucosa traqueal nos segmentos sem prótese e com prótese.(**Figuras 22 e 23**).

O escore do revestimento epitelial na região sem prótese é demonstrado na **tabela 10**.

Tabela 10: escore do revestimento epitelial no segmento sem prótese.

Escore	característica histológica	Frequência
0	corrosão (perda do epitélio de revestimento)	8%
1	ulceração (perda do epitélio do córion)	42%
2	hiperplasia regenerativa	33%
3	metaplasia escamosa	17%

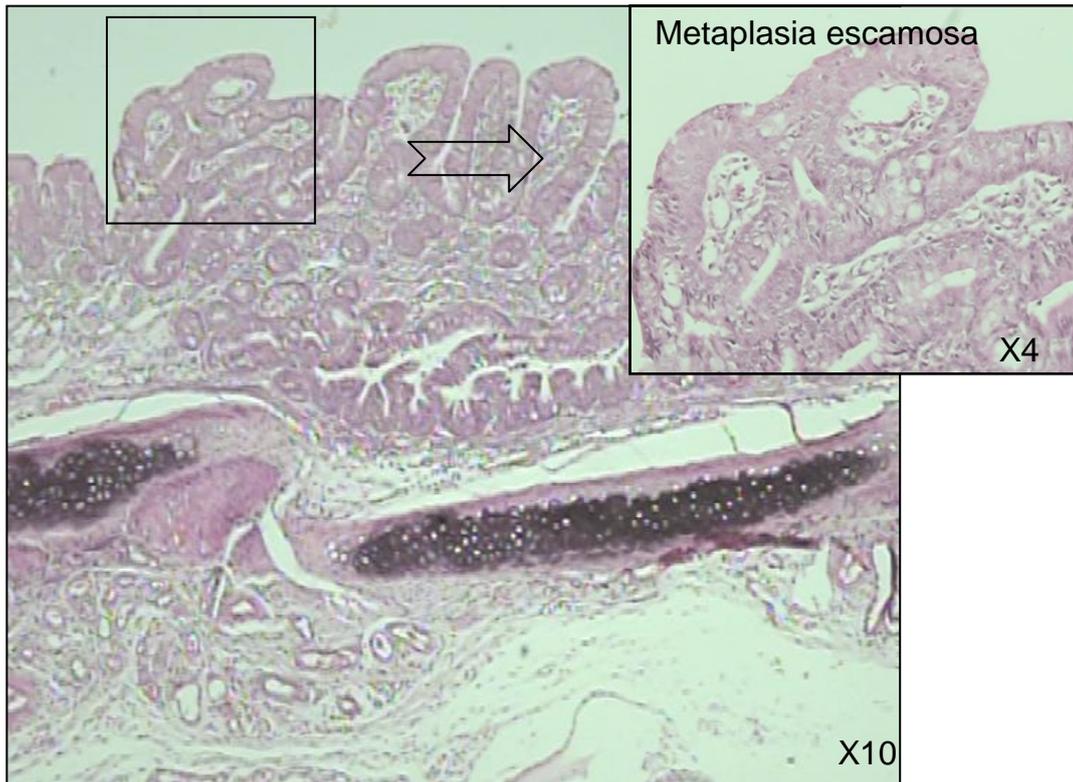


Figura 21: fotomicrografia de secção transversal da traqueia no segmento sem prótese, demonstrando o revestimento epitelial com metaplasia.

O escore do revestimento epitelial na região com prótese é demonstrado na **tabela 11**.

Tabela 11: escore do revestimento epitelial no segmento com prótese.

Escore	característica histológica	Frequência
0	corrosão (perda do epitélio de revestimento)	17%
1	ulceração (perda do epitélio do córion)	17%
2	hiperplasia regenerativa	0%
3	metaplasia escamosa	67%

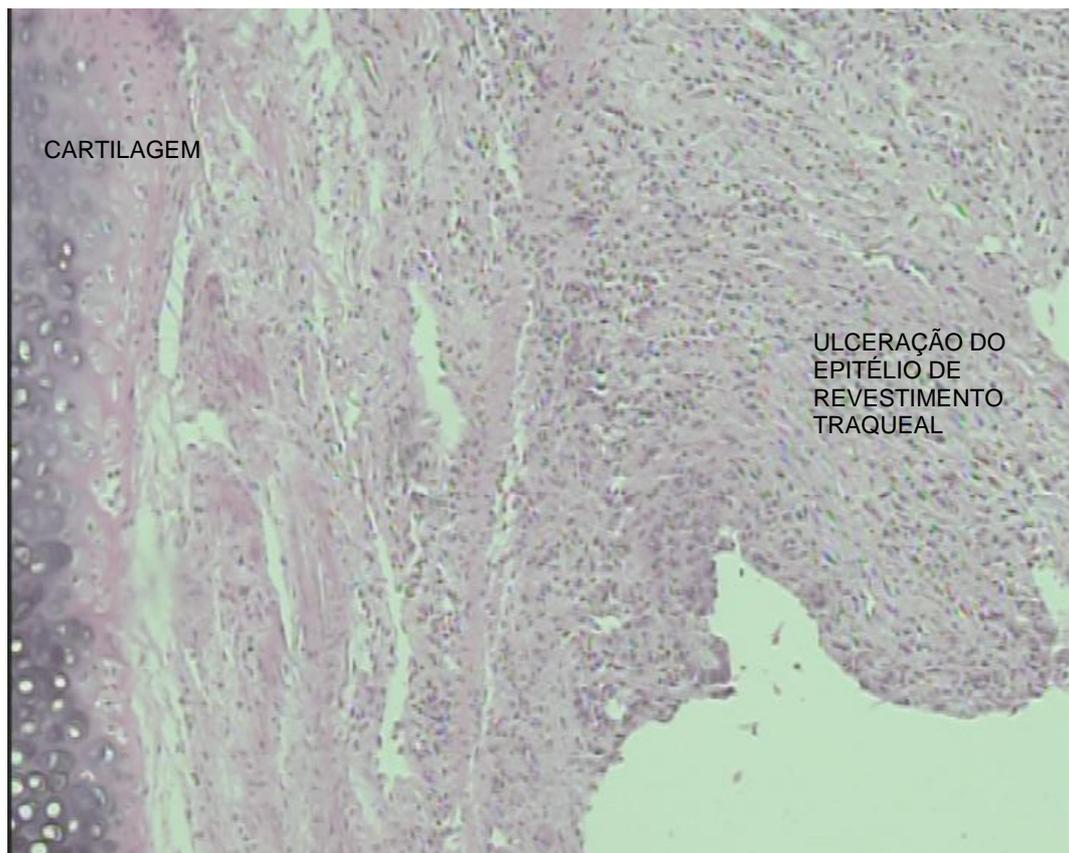


Figura 22: Fotomicrografia de secção longitudinal da traqueia, demonstrando a presença de ulceração no revestimento epitelial mucoso no segmento com *Stent*.

A **Tabela 12** agrupa os escores de inflamação, envolvimento parietal e as características da mucosa traqueal em cada animal nos segmentos com e sem contato da prótese.

Tabela 12: escores de inflamação, envolvimento parietal e característica epitelial nos cortes histológicos de traqueia, sem e com contato da prótese, em cada coelho.

Coelho	inflamação(s/c)*	parede(s/c)	epitélio(s/c)
3	2/3	0/1	2/1
7	2/2	0/0	3/3
8	2/2	0/0	3/3
9	1/2	0/1	2/3
10	-	-	-
12	1/2	0/0	2/3
14	3/3	2/2	1/3
18	3/2	2/1	1/3
20	2/2	0/1	1/0
21	2/2	0/0	1/0
22	3/3	1/2	1/3
23	1/3	0/2	2/3
24	2/2	0/0	0/1

* “s” lâmina de traqueia sem c ontato com o *Stent*, e “c” lâmina de traqueia em contato com *Stent*.

VI DISCUSSÃO

A escolha do coelho neste experimento foi baseada em dois aspectos principais. Primeiro a disponibilização deste animal em nosso biotério, que além de facilitar o acesso ao mesmo, possui grupo de técnicos habituados aos tratos e cuidados necessários. O segundo foi pelo calibre da via aérea que é maior quando comparada com ratos, outro animal disponível. Optou-se então pelo animal de maior porte. Entretanto o coelho demonstrou-se um animal frágil e pouco tolerante à presença de um corpo estranho na via aérea, desenvolvendo reação inflamatória importante e conseqüente hipersecreção e pneumonia. Não se encontrou na literatura nenhum estudo experimental, referente ao modelo animal ideal para aplicação de endopróteses traqueais autoexpansíveis. Não se encontrou trabalhos “irmãos” nos quais utilizou-se endoprotese em traquéia de coelhos. Se encontrou um estudo semelhante a este em ratos. ⁽¹⁹⁾

Fioreli RKA, 2002 comparou dois tipos de revestimento para um *Stent* metálico de aço: o silicone e o PTFE (politetrafluoretileno), que foram aplicados em cães.⁽²⁰⁾ Nesse estudo foram comparados dois grupos com endopróteses de materiais distintos. Em nosso estudo utilizamos apenas um tipo de endoprótese autoexpansível confeccionada de Nitinol revestida de poliuretano, portanto não houve comparação de resultados, mas apenas descrição dos dados obtidos.

O nitinol é uma liga de níquel e titânio que apresenta memória térmica, ou seja: a endoprótese terá um tamanho definido para a temperatura corporal (próximo a 37°), e em outra temperatura não teremos as mesmas dimensões da prótese. Essa característica faz com que, ao ser liberada, a prótese não alcance seu tamanho original. Aos poucos irá

igualar a temperatura da prótese com a corporal, indicando finalmente o formato definitivo.

O poliuretano é um polímero com ligações específicas que recebem o nome “uretano” e constitui um material plástico. A prótese utilizada neste estudo recebe um revestimento fino de poliuretano que a torna um cilindro de parede contínua e fina, o que permite a compactação para ser inserida no aplicador (cilindro de 4mm de diâmetro) e flexibilidade para expandir, acompanhando a memória térmica do nitinol (8mm de raio). A “película” de nitinol, por ser fina dá à prótese uma ótima relação entre diâmetro interno/externo, com uma resistência suficiente para conter o tecido biológico fora da luz.

A prótese oferece força radial moderada, sendo complacente com as estruturas vizinhas e tem boa flexibilidade, permitindo a acomodação às irregularidades das vias aéreas.

No desenho do estudo, utilizou-se 25 animais e oito foram submetidos à aplicação de endopróteses no projeto piloto. Dezesete animais fizeram parte efetivamente do presente estudo mas foram incluídos 13 (52%) na análise de resultados.

Vários problemas técnicos foram observados e superados, como dificuldade de aplicação e liberação das endopróteses; desenvolvimento de um aplicador ideal, adaptação à laringoscopia e administração anestésica ideal. Essa “curva de aprendizado” tornou proporcionalmente grande o grupo de animais excluídos. Dos 12 animais excluídos, 10 (83%) foram por problemas de aplicação e liberação da endoprótese, e dois (17%), foram óbitos precoces devido a complicações respiratórias.

A curva de aprendizado deve ser consideradas, pois os dois óbitos precoces coincidentemente foram os dois primeiros coelhos, e o número de coelhos com aplicações imprecisas (10 animais) foi grande na metade inicial do experimento. Nessa fase houve quatro liberações esofágicas e seis aplicações não efetivas. Em quatro coelhos a prótese retornou com o aplicador, em dois, a prótese não se expandiu totalmente, até a retirada do aplicador. As liberações não efetivas ocorreram por danificação do aplicador, cujo modelo adequado encontrava-se em teste. A laringoscopia no coelho submetido a sedação e não anestesia geral, é tecnicamente difícil, uma vez que expõe um túnel longo e estreito que quando ocupado pelo aplicador impossibilita a visualização da laringe. Para facilitar a intubação, foi necessário fazer um bisel na ponta do aplicador. Tal modificação facilitou a intubação, mas não permitiu a liberação adequada da prótese, que acabava retornando dobrada e aderida ao aplicador. Para resolver esta questão, a empresa colocou um fio guia no canal interno do aplicador. Desta forma a intubação com o fio guia tornou mais fácil o acesso a via aérea do coelho. Após a aplicação do fio guia, deslizava-se o conjunto aplicador/prótese pelo fio guia, acessando a via aérea sem dificuldade.

Após as modificações introduzidas e o domínio da técnica, se obteve um índice de aproveitamento alto e com poucas complicações. Os coelhos excluídos não representam incompatibilidade do dispositivo para sua aplicação clínica, mas apenas curva de aprendizado período para adequações técnicas. Desta forma consideramos o grupo de animais que apresentaram dificuldade na técnica de aplicação, antes dos ajustes que tornaram adequada a aplicação, com um estudo piloto, tornando o trabalho definitivo mais preciso com menos complicações técnicas.

Um número relevante de animais (seis de 13 incluídos no estudo) foi avaliado antes dos trinta dias programados, devido a óbito pela presença da prótese obstruída por secreção ou pneumonia. A análise histopatológica de fragmento de tecido pulmonar nesse grupo diagnosticou infecção bacteriana em sete de 13 coelhos analisados. Estes animais foram incluídos no estudo apesar do óbito conseqüente de complicações do procedimento, e não toleraram aguardar 30 dias para serem estudados. Esse grupo expressa a agressão da prótese ao animal. Possivelmente a administração de antibiótico para tratamento de pneumonia poderia ser utilizada rotineiramente, como o uso de dispositivos para umidificar o ar inalado poderiam também melhorar a higiene traqueobrônquica. ^(21; 22)

Quanto à análise de variáveis Fiorelli, 2002, observou que a dilatação prevista do *Stent* foi obtida na grande maioria dos dispositivos. No presente estudo o *Stent* teve o resultado muito próximo ao esperado. Nos 46% dos *Stents* que não tiveram dilatação completa, esta foi muito próxima à prevista, não variando mais que um milímetro nos casos de menor dilatação. Como esse dado foi avaliado apenas de forma qualitativa e não quantitativa (escore: tudo ou nada), os dados podem aparentar um resultado inferior do observado na prática. Não foi possível realizar uma medida do diâmetro traqueal antes da aplicação. A medida era uma previsão baseada em traquéias previamente avaliadas. Desta forma se, aplicado uma prótese maior que o diâmetro da traquéia, o dispositivo deverá dilatar até os limites traqueais, exercendo uma pressão maior do que a desejada, sem alcançar o tamanho previsto. Este fato não só será tabulado como, não dilatação total, como deverá promover maior reação inflamatória na parede traqueal uma vez que promove isquemia mucosa, submucosa...

As endopróteses vasculares são aplicadas com diâmetro 20% maior do que o vaso alvo, para que a pressão radial promova a fixação. Esta pressão não provoca danos relevantes no endotélio, de forma que uma endoprótese coronariana de 3 mm permanece pérvia e sem erosão vascular por muitos anos. A reação traqueal é absolutamente diferente, logo o ideal é aplicar o dispositivo com tamanho mais próximo possível do diâmetro traqueal, embora não exatamente, conforme justificado acima.

Então é necessário considerar estas questões ao avaliar os números resultantes do escore “dilatação”.

É descrito que as próteses recobertas apresentam o inconveniente do alto índice de migração. (18; ²³; ²⁴; 28) Para o estudo desta variante, é necessária a utilização rotineira de broncoscopia ou radiologia. Não foi disponibilizado um broncoscópio, e a utilização do Raio-X como método de avaliação de posicionamento não estava descrita no protocolo inicial pela indisponibilidade do exame no momento do início da série. Embora o estudo tenha sido programado sem a realização da imagem radiológica, a posterior disponibilização do mesmo fez com que fosse incluída este recurso para se estudar a possível migração da endoprótese.

O radiograma simples pode alterar a real dimensão da estrutura anatômica e a imagem obtida no filme. Tal imprecisão aumenta ao compararmos duas radiografias realizadas em momentos diferentes, com técnicas diferentes, distâncias distintas da ampola ao filme, além de o posicionamento (intensidade da extensão cervical do animal) não ser idêntico nos dois momentos. Mesmo medindo-se com régua milimetrada, a distância na imagem radiológica da extremidade distal da endoprótese à Carina traqueal poderá ser imprecisa com relação à medida real.

Apesar da imprecisão destas medidas, estas dão algum parâmetro de análise, e o estudo demonstra o comportamento dessa variável semelhante ao da prática clínica e de outros estudos. ^(25, 26) Como reportado, as próteses autoexpansíveis recobertas têm alto índice de migração, fato que foi observado no presente estudo. ^(27; 28)

Nos *Stents* não recobertos, a incorporação é muito intensa, evitando a migração, mas por outro lado, dificulta a remoção na maioria dos casos. ⁽¹⁸⁾ O mesmo não ocorre com os *Stents* recobertos que apresentam aderência na maioria dos casos, mas sem incorporação. Como utilizamos próteses recobertas, confirmamos estes achados. ⁽²⁹⁾ Outro problema observado na terapêutica com *Stents* traqueais é a formação de granuloma, devido a sua alta frequência e gravidade em alguns casos. ^(18; 30) Com relação a esta variável, nossos resultados foram semelhantes aos de Fiorelli, ⁽²⁰⁾, que identificou a presença de granulomas. Os granulomas representam uma agressão sofrida pela parede traqueal frente ao *Sten*, entretanto é incomum termos uma endoprótese totalmente obstruída por granuloma. O escore de granulação neste trabalho, traduziu uma medida de zero a dois milímetros de altura do tecido de granulação na luz traqueal para classificação de intensidade. Mais da metade dos animais (54%) apresentaram granuloma maior que 2mm, mas não foram definidos valores maiores que este para quantificar os limites superiores do granuloma nesta situação. O único coelho em nosso estudo que morreu por obstrução total da prótese foi o número 14, que teve a prótese obstruída por secreção e não por granuloma, caracterizando assim a agressividade frequente, mas limitada, dos granulomas na maioria dos casos.

A característica do processo inflamatório descrito por Sara, ⁽³¹⁾ em 1967, para paredes traqueais com traqueostomia é semelhante ao observado nas paredes traqueais com endopróteses e apresentam um predomínio inflamatório crônico (células

mononucleares) mas associados em maior ou menor intensidade com os polimorfonucleares (reagudização), possivelmente devido a agressões sobrepostas como infecções, por exemplo. (32)

Os achados deste trabalho foram semelhantes, com predomínio de reação aguda no segmento com prótese até 30 dias. A reação inflamatória aguda manteve-se presente, embora com menor intensidade, até em segmentos traqueais livres da prótese. A traqueia distante até um centímetro da extremidade proximal da prótese apresenta reação inflamatória até a camada média da parede traqueal, mas quanto mais próximo da prótese, maior a profundidade do envolvimento parietal. O envolvimento de toda a parede traqueal pelo processo inflamatório ocorreu na minoria dos casos.

O epitélio agredido apresenta metaplasia com regeneração e, em alguns casos, ocorrem ulceração e perda completa do revestimento epitelial. É reportado na literatura o predomínio de metaplasia com ou sem regeneração, (32; 33) o que coincidiu com o presente estudo. A única variável estudada que diferiu do esperado e dos achados de literatura, refere-se à área sem prótese. Em nossa casuística, as ulcerações predominaram na área sem a prótese. Não foi possível identificar justificativas para este achado.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao propor este estudo, não se pretendia apenas responder objetivamente se a prótese é tolerada ou não pelo trato respiratório do animal. De grande importância no objetivo desta pesquisa foi estudar as características das alterações que ocorrem na parede traqueal do coelho e o grau de envolvimento, descrevendo parâmetros para futuras observações. Seria improvável um comportamento não reativo da traqueia dos

coelhos bem como a criação de uma prótese totalmente inerte. Entende-se estar diante de uma prótese semelhante aos seus pares. (34)

A curva de aprendizado e as incorporações tecnológicas na endoprótese, salientando-se a adição de um fio guia no aplicador para facilidade do procedimento, foram importantes para o desenvolvimento da técnica

As próximas perguntas parecem ser consequência natural deste trabalho: Qual será o comportamento dessa prótese em humanos? Já temos informações suficientes para iniciarmos o uso em humanos?

VII CONCLUSÕES

1. A endoprótese autoexpansível de nitinol recoberta de poliuretano, produzida pela *Braille Biomédica Ltda, (Brasil)* e implantada na traqueia de coelhos, demonstrou-se de fácil aplicação e liberação na luz traqueal.

2. A endoprótese recoberta de poliuretano apresentou em avaliações radiográficas migração distal, boa expansibilidade radial e formação de tecido de granulação.

3. Observou-se ainda processo inflamatório predominantemente agudo e restrito às porções superficiais da traquéia. As alterações epiteliais mais freqüentes em contato com a prótese foram ulceração e hiperplasia regenerativa.

VII REFERÊNCIAS

-
- ¹ Grillo H C. Surgery of the trachea and Bronchi. 1th ed. London, BC Decker Inc 2004.
- ² Trendelenburg F. Beitrage zu den operationen an den Luftwegen. Langenbecks Arch Chir 1872; 13:335.
- ³ Terra R M, Minamoto H, Jatene F B. Dispositivos intra-traqueais: próteses ou órteses? J Bras Pneumol 2006; 32(6):606-7.
- ⁴ Bond CJ. Note on the treatment of tracheal stenosis by a new t-shaped tracheostomy tube. Lancet 1891; 1:539.
- ⁵ Brunings W, Albecht W. Kirekte Endoskopie der Luft- und Speisewege. Stuttgart. Enke. 1915; 134–8.
- ⁶ Montgomery WW. Reconstruction of the cervical trachea. Ann Rhinol Laringol 1964; 73:1-15.
- ⁷ Montgomery WW. T-tube tracheal Stent. Arch Otolaringol 1965; 82:320-1.
- ⁸ Dumon JF. A dedicated tracheobronchial Stent. Chest 1990; 97(2):328–32.
- ⁹ Dumon JF, Cavaliere S, Diaz-Jimenez J, vergnon J, Ventura F, Dumon M,et al: Seven year experience with the Dumon prothesis. J Bronchol 1996; 3(1):6-10.
- ¹⁰ Korpela A, Aarnio P, Sariola H, Tormala P, Harjula A. Bioabsorbable self-reinforced poly-l-lactide, metallic, and silicone Stents in the management of experimental tracheal stenosis. Chest 1999; 115(2):490–5.
- ¹¹ Minamoto H. Endopróteses nas estenoses de traquéia e brônquios. Syte da Sociedade Brasileira de cirurgia torácica. Livro 1:Tópicos de atualização em cirurgia torácica.

URL:

http://www.sbct.org.br/extra/download/ENDOPROTESES_NAS_ESTENOSES_TRAQUEIA_BRONQUIOS.pdf

¹² Warsemann K, Kopch A, Muller-Ehmsen J, Reuter M, Michel O, Eckel HE. Clinical and laboratory evaluation of a new thin-walled self-expanding thacheobronchial silicone Stent: Progress and pitfalls. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114(4):527-34.

¹³ Fraga JC, Filler RM, Forte V, Bahoric A, Smith C. Experimental trial of balloon-expandable, metallic Palmaz Stent in the trachea. *Arch Otolaryngol* 1997; 123(5):522-8.

¹⁴ Hauck RW, Lembeck RM, Emslander HP, Shomig A. Implantation of AccuFlex and Strecker stens in malignant bronchial stenoses by flexible bronchoscopy. *Chest* 1997; 112(1):134-44.

¹⁵ Wallace MJ, Charnsangavej C, Ogawa K, Carrasco CH, Wright KC, McKenna R, et al. Tracheobronchial tree: Expandable metallic Stents used in experimental and clinical applications. Work in progress. *Radiology* 1986; 158(2):309-12.

¹⁶ Yanagihara K, Mizuno H, Wada H, Hitomi S. Tracheal stenosis treated with self-expanding nitinol Stent. *Ann Thorac Surg* 1997; 63(6):1786-9.

¹⁷ Monnier P, Mudry A, Atanzel F, Haeussinger K, Heitz M, Probst R, et al. The use of the covered WallStent for the palliativ treatment of inoperable tracheobronchial cancers. A prospective, multicenter study. *Chest* 1996; 110(5):1161-8.

¹⁸ Bollinger C, Mathur P. Expandable endobronchial Stents. *Interventional Pulmonology*. New York, McGraw Hill 1999, p 113.

¹⁹ Rodrigues OR e Minamoto H. Comunicação pessoal.

-
- ²⁰ Fiorelli RKA. Histocompatibilidade de Stents Metálicos Auto-expansivos cobertos com silicone e politetrafluoretileno (PTFE) na traquéia de cães. [tese]. Rio de Janeiro: Universidade do Rio de Janeiro; 2002.
- ²¹ Pillow JJ, Hillman NH, Polglase GR, Moss TJ, Kallapur SG, et al. Oxygen, temperature and humidity of inspired gases and their influences on airway and lung tissue in near-term lambs. *Intensive Care Med* 2009; 35(12):2157-63.
- ²² Lu S, Liu H, Farley JM Sr. Macrolide antibiotics inhibit mucus secretion and calcium entry in Swine airway submucosal mucous gland cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011; 336(1):178-87.
- ²³ Saito Y, Imamura H. Airway Stenting. *Surg Today*. 2005; 35(4):265-70.
- ²⁴ Wood D. Airway Stenting. *Chest Surg Clin N Am*. 2003; 13(2):211-29.
- ²⁵ Lehman JD, Gordon RL, Kerlan RK Jr, Laberge JM, Wilson MW, Golden JA, et al. Expandable metallic Stents in benign tracheobronchial obstruction. *J Thorac Imaging* 1998; 13(2):105-15.
- ²⁶ Vanderburgh L, Ho CS. Nonvascular Stents. *Prog Cardiovasc Dis*. 1996; 39(2):187-200.
- ²⁷ Colt HG, Dumon JF. Airway Stents. Present and future. *Clin Chest Med*. 1995; 16(3):465-78.
- ²⁸ Bolliger CT. Stents in pneumonology. *Praxis* 1995; 84(18):518-20.
- ²⁹ Winograd RB, Weisbrode SE, DeHoff WD. Clinical and pathologic effects of spiral and total ring prostheses applied to the cervical and thoracic portions of the trachea of dogs. *Am J Vet Res, Schaumburg* 1989; 50(12):2168-75.
- ³⁰ Fiorelli RKA. Uso de Stent metálico na traquéia: estudo experimental em cães [tese]. Rio de Janeiro. Universidade Federal Fluminense; 1997.

³¹ Sara C. Histological changes in thachea and bronchi with traqueostomy. Med. J Austr: Sydney 1967; 1(23):1174-1177.

³² Loeff DS, Filler R, Gorestein A, Ein S, Philippart A, Bahoric A, et al. A new intratracheal Stent for tracheobronchial reconstruction: experimental and clinical studies. J Pediatr Surg 1988; 23(12):1173-1177.

³³ Mitsuoka M, Hayashi A, Takamoris S, Tayama K, Shirouzu K. Experimental study of the histocompatibility do covered expandable metallic Stent in the trachea. Chest. Nodthbrook 1998; 114(1):110-4.

³⁴ Lund M E, Force S. Airway Stenting for Patients With Benign Airway Disease and the Food and Drug Administration Advisory: A Call for Restraint. Chest 2007; 132(4):1107-1108.

Bibliografia consultada

Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, Ginsberg RJ, HJiebert CA, Patterson GA, et al. Thoracic Surgery. 2th Ed. Philadelphia, Chjuschill Livingstone, 2001.

Jornal Brasileiro de Pneumologia. URL: <http://www.jbp.org.br>

Sociedade Brasileira de Cirurgia torácica. URL: <http://www.sbct.org.br>

VIII ANEXOS



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

Comissão de Ética na Experimentação Animal CEEA

FAMERP Autarquia Estadual – Av. Brig. Faria Lima 5416 CEP 15090 000 FAX 2276404 S.J.R.P – SP

COMISSÃO DE ÉTICA NA EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL

O projeto de pesquisa intitulado "Endoprótese autoexpansível: histocompatibilidade em traquéia de coelhos." (Protocolo FAMERP nº 657007) sob responsabilidade da Profa. Dra. Patrícia Maluf Cury, por cumprir com os princípios éticos exigidos em experimentação animal, foi aprovado pela CEEA-FAMERP.

Lembramos ao senhor pesquisador a necessidade de relatório completo ao final do estudo.

São José do Rio Preto, 18 de Dezembro de 2007.

Profa. Dra. Órfa Nineth Galvis Alonso
Vice-Presidente CEEA - FAMERP