

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**BIOCOMPATIBILIDADE DO IMPLANTE 3D DE
ELASTÔMERO TERMOPLÁSTICO (TPE), COMPARADO AO
FLAPE DOS MÚSCULOS ESTERNOCEFÁLICOS NO
REPARO DE DEFEITOS PARCIAIS DE TRAQUEIA EM
COELHOS NOVA ZELÂNDIA (*Oryctolagus cuniculus*)**

Marcelo Carrijo da Costa

Médico veterinário

2023

**BIOCOMPATIBILIDADE DO IMPLANTE 3D DE
ELASTÔMERO TERMOPLÁSTICO (TPE), COMPARADO AO
FLAPE DOS MÚSCULOS ESTERNOCEFÁLICOS NO
REPARO DE DEFEITOS PARCIAIS DE TRAQUEIA EM
COELHOS NOVA ZELÂNDIA (*Oryctolagus cuniculus*)**

Discente: Marcelo Carrijo da Costa

Orientadora: Profa. Dra. Paola Castro Moraes

Coorientador: Prof. Dr. Marcelo Emílio Beletti

Tese apresentada à Faculdade de
Ciências Agrárias e Veterinárias –
Unesp, Câmpus de Jaboticabal, como
parte das exigências para a obtenção do
título de Doutor em Cirurgia Veterinária.

C837b	Costa, Marcelo Carrijo da Biocompatibilidade do Implante 3D de Elastômero Termoplástico (TPE), comparado ao Flape dos Músculos Esternocefálicos no Reparo de Defeitos Parciais de Traqueia em Coelhos Nova Zelândia (<i>Oryctolagus Cuniculus</i>) / Marcelo Carrijo da Costa. -- , 2023 52 p. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal, Orientadora: Paola Castro Moraes Coorientador: Marcelo Emílio Beletti 1. Cirurgia Veterinária. 2. Biocompatibilidade. 3. Prótese 3D. 4. Coelho Nova Zelândia. 5. Traqueia. I. Título.
-------	--

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: BIOCOMPATIBILIDADE DO IMPLANTE 3D DE ELASTÔMERO TERMOPLÁSTICO (TPE), COMPARADO AO FLAPE DOS MÚSCULOS ESTERNOCEFÁLICOS NO REPARO DE DEFEITOS PARCIAIS DE TRAQUEIA EM COELHO (*Oryctolagus cuniculus*)

AUTOR: MARCELO CARRIJO DA COSTA

ORIENTADORA: PAOLA CASTRO MORAES

COORIENTADOR: MARCELO EMÍLIO BELETTI

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em Cirurgia Veterinária, pela Comissão Examinadora:


Profa. Dra. PAOLA CASTRO MORAES (Participação Virtual)
Depto de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV UNESP Jaboticabal


Profa. Dra. ANNELESE CARLA CAMPLESI DOS SANTOS (Participação Virtual)
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV UNESP Jaboticabal


Profa. Dra. LIZANDRA AMOROSO (Participação Virtual)
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal / FCAV UNESP Jaboticabal


Prof. Dr. FRANCISCO CLÁUDIO DANTAS MOTA (Participação Virtual)
Universidade Federal de Uberlândia UFU / Umuarama/MG


Profa. Dra. ARACÊLLE ELISANE ALVES (Participação Virtual)
Faculdade de Medicina Veterinária UFU / Umuarama/MG

Jaboticabal, 03 de fevereiro de 2023

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

MARCELO CARRIJO DA COSTA - Nascido em 16 de junho de 1990, na cidade de Araguari em Minas Gerais, filho de Edlamar das Graças Carrijo Costa e Juarez Antônio da Costa. Graduado em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Uberlândia - UFU (2014). Concluiu Residência em Clínica Cirúrgica em Animais de Companhia no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia – UFU (2017). Realizou mestrado pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias com ênfase na área de cirurgia de animais de companhia da Universidade Federal de Uberlândia (PPGCV-UFU-2019). Atualmente aluno regular do programa de pós-graduação Strictu Sensu em Cirurgia Veterinária, nível doutorado, na Universidade Estadual Paulista- FCAV- UNESP de Jaboticabal, sob orientação da Profa. Dra. Paola Castro Moraes com ênfase em cirurgia de tecidos moles e endoscopia.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiro a vida, que me presenteou por ter chegado até aqui, por ter me dado os pais, Edlamar e Juarez, que me possibilitam de seguir meu trajeto, sempre apoiando e ajudando em tudo que preciso. Aos meus pais obrigado por tudo, sempre. Ao meu irmão por todos os momentos que me ouviu e me ajudou. Agradeço a minha tia Elaine e a minha prima Lara, que sempre estão presentes e me ajudando. Em lembrança aos meus avós que mesmo não estando aqui hoje, os carrego sempre comigo.

Agradeço a professora e mãe acadêmica Paola, que em todos os momentos foi orientadora, professora e auxiliadora, e que esteve presente sempre agindo e buscando a melhor forma de resolver tudo, obrigado pela ajuda de sempre.

Agradeço ao professor Marcelo Emilio Beletti, pela coorientação e por disponibilizar recursos para a execução do presente estudo.

Agradeço a minha namorada Rafaela, por me ajudar de tantas maneiras e por estar presente, sempre me ouvindo e ajudando, obrigado pelo carinho e pela companhia.

Agradeço aos meus amigos de longa data que sempre estiveram presentes, nos maus e bons momentos, que me escutam por longas ligações, obrigado pela amizade. Em especial a Renatinha, que realizou a estatística desse trabalho, me explicando e orientando no mundo desconhecido da estatística.

Agradeço aos amigos que Jaboticabal me presenteou, Gabriel Carra, Gabriel Montanhim, Ariadne, Gustavo e Marcella, que me auxiliaram de tantas formas.

Agradeço a CAPES, pois o presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil.

SUMÁRIO

	Página
Certificado Da Comissão De Ética No Uso De Animais	iii
CAPÍTULO 1 - Considerações Gerais	1
1. Introdução	1
2. Revisão De Literatura.....	3
2.1 Anatomia da região cervical ventral	3
2.2 Características Histológicas da Traqueia	4
2.3 Afecções traqueais	6
2.4 Termografia Infravermelha	7
2.5 Endoscopia das vias áreas.....	8
2.6 Modelo Experimental.....	10
2.7 Elastômeros Termoplásticos	11
2.8 Dispositivos Traqueias	12
2.9 Impressão 3D por FDM (<i>Fused Deposition Modeling</i>)	13
Referências	15
Capítulo 2 - Biocompatibilidade do implante 3d de elastômero termoplástico (TPE), comparado ao flape dos músculos esternocleidomastoideos no reparo de defeitos parciais de traqueia em coelhos Nova Zelândia (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	24
1. Introdução	24
2. Material e Métodos.....	26
2.1 Aspectos Éticos.....	26
2.2 Modelo experimental	27
2.3 Protocolo Anestésico.....	27
2.4 Impressão das Prótese em 3D por Método de Modelagem por deposição	27
2.5 Procedimento cirúrgico.....	29
2.6 Etapa comum aos grupos.....	29
2.7 Grupos Experimentais.....	30

2.8 Manejo do Pós-Operatório Imediato.....	32
2.9 Avaliação Clínico Cirúrgica.....	33
2.10 Avaliação Termográfica.....	33
2.11 Eutanásia	34
2.12 Avaliação por Traqueoscopia.....	34
2.13 Avaliação Macroscópica.....	35
2.14 Análises Histopatológicas.....	35
2.15 Critérios para Avaliação da Biocompatibilidade da Prótese	36
2.16 Análise Estatística	36
3. Resultados	36
3.1 Avaliação Macroscópica.....	36
3.2 Avaliação Clínico Cirúrgica.....	37
3.3 Avaliação das imagens Termográficas.....	38
3.4 Avaliação Traqueoscopia	40
3.5 Análises Histopatológicas.....	42
4. Discussão.....	44
5. Conclusão.....	48
Referências	48

CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Jaboticabal

**CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS****CERTIFICADO**

Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado **“Avaliação da Biocompatibilidade dos Implantes 3D de Elastômero Termoplástico (TPE) e de Co-Poliamida Associada à Elastômero Termoplástico (PCTPE) no Reparo de Defeitos Traqueais Parciais em Coelho (*Oryctolagus cuniculus*)”**, protocolo nº 006162/19, sob a responsabilidade da Prof^a. Dr^a Paola Castro Moraes, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP, em reunião ordinária de 16 de maio de 2019.

Vigência do Projeto	01/07/2019 a 01/03/2022
Espécie / Linhagem	Coelho (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)/ Nova Zelândia
Nº de animais	64
Peso / Idade	3 – 3,5 kg / adultos jovens
Sexo	Machos
Origem	Biotério Central de Botucatu

Jaboticabal, 16 de maio de 2019.

Prof.ª Dr.ª Fabiana Pilarski
Coordenadora – CEUA

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias
Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellane, s/n CEP 14884-900 - Jaboticabal/ SP - Brasil
tel 16 3209 7100 www.fcav.unesp.br

BIOCOMPATIBILIDADE DO IMPLANTE 3D DE ELASTÔMERO TERMOPLÁSTICO (TPE), COMPARADO AO FLAPE DOS MÚSCULOS ESTERNOCEFÁLICOS NO REPARO DE DEFEITOS PARCIAIS DE TRAQUEIA EM COELHOS NOVA ZELÂNDIA (*ORYCTOLAGUS CUNICULUS*)

RESUMO - Objetivou-se com este trabalho avaliar a eficácia da prótese 3D de Elastômero Termoplástico (TPE) no reparo de defeito parcial em traqueia, utilizando a técnica de impressão em três dimensões por modelagem de fusão e deposição (FDM). No presente estudo, 32 coelhos foram distribuídos em dois grupos, submetidos à ressecção parcial de cinco anéis traqueais, sendo o Grupo Flape Muscular (GFM) com remoção do defeito traqueal e realização de flape do músculo esternocleidomastoideu sobre o local do defeito e o Grupo TPE (GTPE), com remoção do defeito traqueal e fixação de prótese 3D de TPE e avaliados aos sete, 15, 30 e 60 dias. No pós-operatório, os animais foram avaliados para identificar alterações clínicas. Baseado nos resultados, observou-se que a tosse foi estatisticamente significativa ($p=0,035$) com maior ocorrência no grupo GFM. Após análise dos dados, não foi observada diferença estatística nas temperaturas do local cirúrgico pela termografia entre os grupos estudados ou dentro dos períodos avaliados. Na traqueoscopia, a presença de secreção intraluminal sobre o local de reparo apresentou diferença estatística significativa no grupo GTPE ($p=0,006$), a formação de tecido exuberante foi estatisticamente significativa no grupo GFM (0,001). À avaliação microscópica, o grupo GFM apresentou epitelização total do lúmen traqueal reparado aos 60 dias. Os resultados encontrados sugerem que o elastômero termoplástico utilizado para a confecção da prótese parcial de traqueia apresentou compatibilidade tecidual. A prótese 3D de Elastômero Termoplástico (TPE) mostrou-se viável como implante em defeitos parciais de traqueia, com mínimas complicações respiratórias ao longo do período de 60 dias.

Palavras-chave: estenose, modelagem de deposição por fundição, prótese, termografia

**BIOCOMPATIBILITY OF THE 3D THERMOPLASTIC ELASTOMER (TPE)
IMPLANT, COMPARED TO THE STERNOCEPHALIC MUSCLES FLAP IN THE
REPAIR OF PARTIAL TRACHEAL DEFECTS IN NEW ZELAND RABBITS
(*ORYCTOLAGUS CUNICULUS*)**

ABSTRACT - The objective of this work was to evaluate the effectiveness of the 3D Thermoplastic Elastomer (TPE) prosthesis in the repair of a partial defect in the trachea, using the three-dimensional printing technique by Fusion and Deposition Modeling (FDM). In the present study, 32 rabbits were divided into two groups, submitted to partial resection of five tracheal rings, the Muscular Flap Group (GFM) with removal of the tracheal defect and the creation of a flap of the sternocephalic muscle over the defect site and the TPE Group (GTPE), with removal of the tracheal defect and fixation of a 3D TPE prosthesis and evaluated at seven, 15, 30 and 60 days. Postoperatively, the animals were evaluated to identify clinical changes. Based on the results, it was observed that cough was statistically significant ($p=0.035$) with a higher occurrence in the GFM group. After analyzing the data, no statistical difference was observed in the temperatures of the surgical site by thermography between the groups studied or within the periods evaluated. At tracheoscopy, the presence of intraluminal secretion over the repair site showed a statistically significant difference in the GTPE group ($p=0.006$), the formation of exuberant tissue was statistically significant in the GFM group (0.001). At microscopic evaluation, the GFM group showed total epithelialization of the repaired tracheal lumen at 60 days. The results found suggest that the thermoplastic elastomer used to manufacture the partial tracheal prosthesis presented tissue compatibility. The 3D Thermoplastic Elastomer (TPE) prosthesis proved to be viable as an implant in partial tracheal defects, with minimal respiratory complications over the 60-day period.

Keywords: fused deposition modeling, prosthesis, stenosis, thermography

CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS

1. Introdução

Passados mais de 70 anos da primeira ressecção traqueal, realizada por Belsey em 1950, a cirurgia traqueal ainda representa desafio para os cirurgiões. O desenvolvimento das técnicas cirúrgicas começou a acelerar após o primeiro procedimento, porém a evolução da cirurgia traqueal tem sido marcada pelo ritmo lento que encontra justificativa na anatomia peculiar desta via aérea (Jaus *et al.*, 2020). Extensos danos às estruturas cervicais podem ser causados por lesões penetrantes do pescoço, originadas por traumas como mordidas de animais ou projétil. A ocorrência de lesões profundas pode levar aos quadros de perfuração laríngea e traqueal, além de lacerações esofágica e nervosa (Nikahval *et al.*, 2015).

As enfermidades de vias aéreas são um grupo heterogêneo de doenças que incluem lesões focais e difusas. As neoplasias de traqueia, mesmo raras, apresentam alto índice de malignidade. Além disso, condições inflamatórias e a maioria das neoplasias benignas são sintomáticas e necessitam de intervenção (Barnes *et al.*, 2017).

Para o tratamento de Obstrução Central das Vias Aéreas (OCVA), a colocação de *stents* foi estabelecida como procedimento padrão, com indicação também para as malácias e fístulas. Devido à limitação do uso de *stents* padronizados, a impressão 3D de modelos personalizáveis tem sido preferível, pois aplicam-se a situações particulares e características individuais de cada paciente. Houve tentativas de combinar *stents* que são mecanicamente customizados, com modificações na superfície, recursos farmacológicos e biodegradabilidade, essas tentativas mostraram-se promissoras (Freitag *et al.*, 2017).

Os biomateriais são substâncias que podem ser de origem natural ou sintética, estes estão em íntimo contato com os sistemas biológicos e podem fazer parte do processo de reparação, substituição ou mesmo aumentar a quantidade de um tecido ou órgão do corpo por um período de tempo (Tappa e Jammalamadaka, 2018). O material ideal para a produção de próteses 3D biomédicas ainda não foi encontrado,

as características buscadas são de um material que seja biocompatível, de fácil impressão e que mimetize o tecido vivo nas características morfológicas (Jammalamadaka e Tappa, 2018).

Com o avanço da impressão 3D novos materiais são estudados. Dentre estes materiais destaca-se os Elastômeros Termoplásticos, que são feitos a partir da copolimerização de dois ou mais monômeros. Um dos monômeros fornece o componente que é termicamente estável enquanto o outro monômero oferece a característica elastomérica ou emborrachada que contribui para o aspecto mais mole ou amorfo da composição (McKeen, 2013).

O acompanhamento do processo de lesão ou reparação tecidual tem evoluído devido aos avanços tecnológicos. Destacam-se como métodos menos invasivos para a avaliação a termografia e as abordagens endoscópicas, como a traqueoscopia. A termografia permite a aferição do calor irradiado pela superfície do corpo, essa técnica tem sido aceita como um excelente complemento na detecção precoce de inflamação e infecção de feridas (Chanmugam *et al.*, 2017). A traqueoscopia é ferramenta valiosa para a avaliação e manejo das doenças das vias aéreas, ela pode ser usada para avaliar vários quadros, incluindo corpos estranhos, tumores, condições inflamatórias, estenose e hemorragias (Paradis *et al.*, 2016).

Devido às lesões traqueais apresentarem grande dificuldade de correção, questionou-se como o avanço da tecnologia de impressão 3D poderia auxiliar na rotina clínica cirúrgica no reparo destes defeitos. Assim a busca por novos materiais e procedimentos que auxiliem no reparo tecidual e que atenuem as complicações das técnicas existentes tem ganhado destaque. Além disso, a aplicação de próteses 3D constituídas por materiais como o Elastômero Termoplástico (TPE) são escassos, havendo a necessidade de estudos que avaliem a biocompatibilidade e as possíveis complicações desse material por um período maior de observação, tornando possível que novas alternativas de biopróteses estejam disponíveis para o emprego na rotina médica humana e veterinária.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia da prótese traqueal de Elastômero Termoplástico (TPE) para reparo de defeito parcial neste órgão, utilizando técnica de impressão em três dimensões por modelagem de fusão e deposição.

2 Revisão de Literatura

2.1 Anatomia da região cervical ventral

Os músculos esterno-hioideos, esternotireoideos, esternocefálicos e braquiocefálicos são alguns dos diversos grupos musculares que se dispõem juntamente com a traqueia na região cervical (figura 1). A traqueia é percorrida dorsolateral, da metade cranial do pescoço e em seguida lateralmente na região caudal do pescoço, por estruturas que compõem a bainha carotídea. As glândulas tireoide e paratireoide estão dispostas lateralmente, e encontram-se na extremidade cervical cranial do órgão (Dyce, 2010).

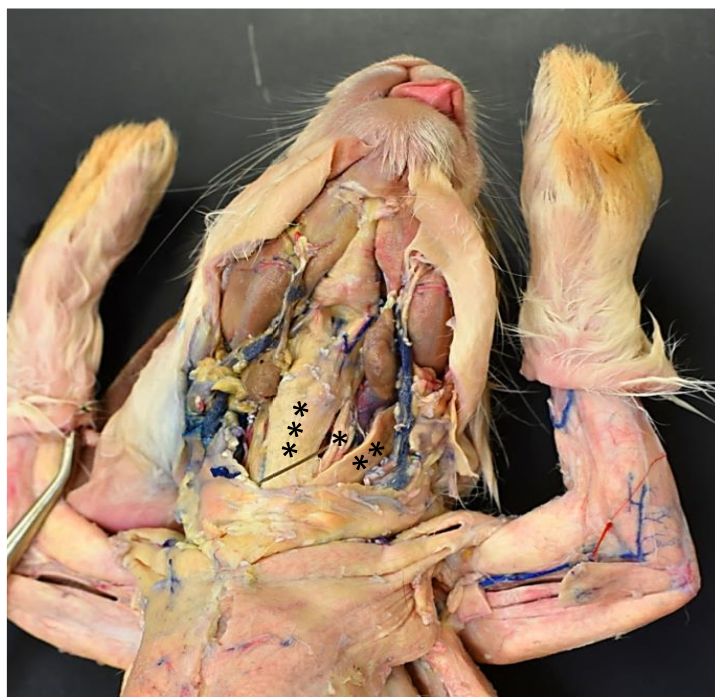


Figura 1. Imagem de peça anatômica de coelho em região cervical ventral. Em **(A)** identifica-se o músculo esterno-hioideo (***), que se origina do manúbrio do esterno e insere-se no osso basi-hioide. Em **(B)** identifica-se o músculo esternotireoideo (*) que se separa do músculo esterno-hioideo e insere-se na cartilagem tireóidea (laringe). Em **(C)** identifica-se o músculo esternocefálico (**) que se origina do manúbrio e se insere no ângulo da mandíbula e parte no processo mastoide do crânio (Dyce, 2010; König, 2016). Fonte: (Mukhopadhyay e Wagner, 2020).

Os coelhos têm a traqueia com, aproximadamente, 6,5 cm de comprimento e 0,5 cm de diâmetro (Den Hondt *et al.*, 2016), e anéis cartilagosos em sequência e em formato de C, responsáveis pela estabilidade mecânica que evita o colapso do órgão, na região posterior os anéis são completados por um tecido membranoso muscular, que responde as pressões respiratórias devido à flexibilidade deste e permite assim a alteração do diâmetro traqueal (Safshekan *et al.*, 2020). A traqueia inicia-se na margem caudal da cartilagem cricoide e tem o final marcado pela carina (Siciliani *et al.*, 2018).

É através da traqueia que os gases atmosféricos chegam aos pulmões durante o processo de inspiração e são exalados dos pulmões para a atmosfera durante a expiração (Furlow e Mathisen, 2018; Patwa e Shah, 2015).

2.2 Características histológicas da traqueia

A traqueia apresenta a superfície interna revestida por um epitélio colunar pseudoestratificado, essa aparência ocorre devido a variações na forma e posição dos núcleos de diferentes tipos celulares (Meyerholz *et al.*, 2018). Entre os tipos celulares grande parte corresponde as células ciliadas, os cílios são organelas especializadas que movimentam-se e geram ondas capazes de impulsionar patógenos e partículas inaladas para a cavidade oral, o que permite que estas sejam deglutidas ou expectoradas (Bustamante-Marin e Ostrowski, 2017).

Outro tipo celular são as células basais, de formato cúbico estas encontram-se fixadas à membrana basal, são agentes chave da homeostase respiratória, modulam a regeneração epitelial após lesão. Estas são as principais células tronco das vias aéreas, com a capacidade de auto renovação após lesões, apresentam a capacidade de diferenciação em outros tipos de células importantes, como as células caliciformes (Davis e Wypych, 2021). As células caliciformes são encontradas como células epiteliais colunares glandulares e realizam a secreção de muco que atua como uma barreira protetora ao epitélio traqueal, além da proteção esse muco realiza lubrificação e isolamento, que são condições ideais para uma adequada depuração mucociliar (Rajathi, 2020).

Subjacente ao epitélio traqueal encontra-se a lâmina própria, uma camada de tecido conjuntivo frouxo altamente vascularizado, está em conjunto com o epitélio respiratório forma a mucosa respiratória. A lâmina própria fornece suporte (nutricional e mecânico) ao epitélio sobrejacente. Os linfócitos são encontrados em grande número na superfície da lâmina própria e fazem parte do tecido linfoide associado à mucosa (Meyerholz et al., 2018). Já a submucosa é constituída por tecido conjuntivo frouxo que sustenta as glândulas seromucosas, na superfície epitelial pode ser observado os ductos oriundos destas glândulas (Herbert et al., 2018).

Os condrócitos são o único tipo de célula especializada encontrada no tecido cartilaginoso, são responsáveis pela integridade funcional e estrutural da cartilagem e sintetizam a matriz extracelular durante a condrogênese, na cartilagem madura realizam a renovação desta. Além disso os condrócitos sintetizam e organizam os componentes da matriz extracelular, o que assegura as funções normais da cartilagem. Condrócitos hipertróficos são encontrados na zona calcificada (Şenol e Özer, 2020). A Figura 2 ilustra as estruturas e células encontradas no tecido traqueal.

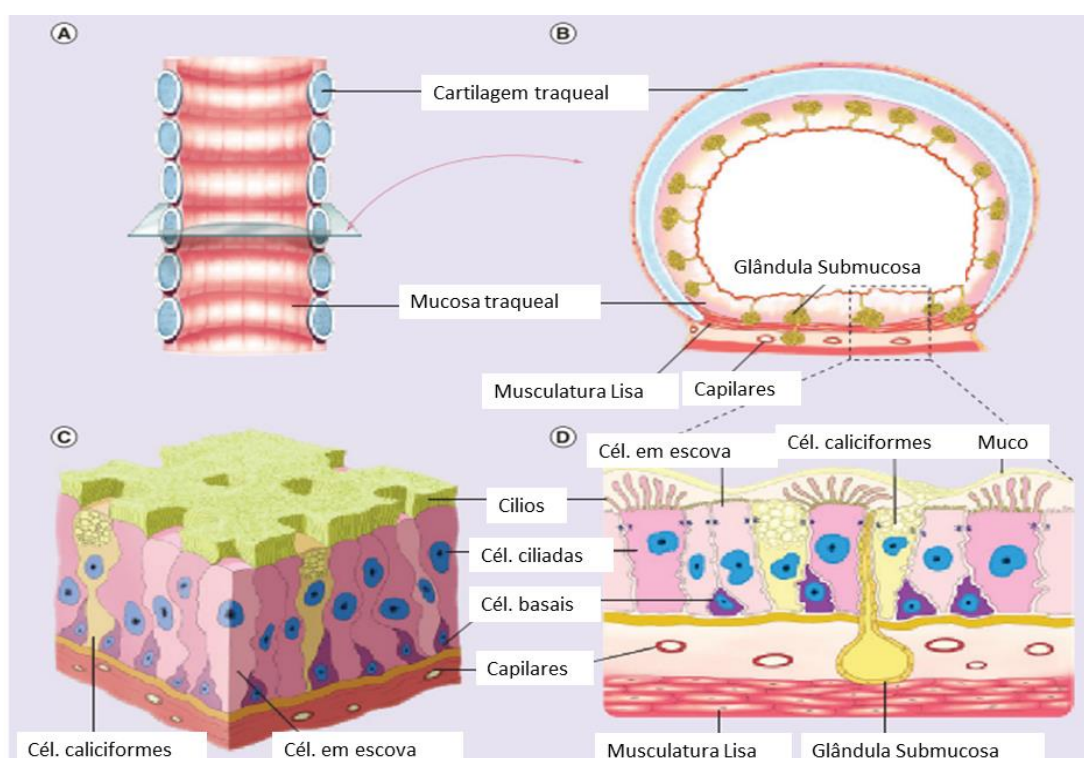


Figura 2. Visão anatômica do epitélio traqueal. **(A e B)** O corte longitudinal e transversal da traqueia demonstra a cartilagem e o epitélio. **(C)** Observa-se o epitélio colunar ciliado pseudoestratificado que reveste a superfície luminal da traqueia.

(D) Os tipos de células presentes no epitélio incluem células colunares ciliadas, células caliciformes, células basais e células em escova, estas células se estendem até a membrana basal, mas somente algumas atingem a superfície luminal, o que gera a pseudoestratificação, e fornece a aparência de um tecido multicamadas (Zhang *et al.*, 2015). Fonte: (Zhang *et al.*, 2015).

2.3 Afecções traqueais

Os quadros de redução de lúmen, fragilidade tecidual ou descontinuidade de tecidos das vias aéreas, são frequentemente condições com risco a vida. Uma ampla variedade de patologias e condições clínicas podem causar defeitos na porção condutora do trato respiratório inferior. Os danos traqueais longos e extensos, em particular, ainda são uma necessidade clínica significativa e sem resolução adequada em termos de opções de tratamento (Soriano *et al.*, 2021).

Em qualquer nível anatômico, a estenose traqueal intrínseca ou a compressão externa pode resultar em estreitamento traqueal, que altera a dinâmica do fluxo de ar na direção do aumento da resistência ao fluxo de ar. Quando a traqueia é afastada ou torcida dentro de seu trajeto anatômico, isso predispõe ainda mais à turbulência das vias aéreas e ao aumento da resistência (Bacon *et al.*, 2014). Se essa área anatômica não for considerada no diagnóstico diferencial das doenças respiratórias, os resultados podem ser desastrosos, pois, diferentemente das vias aéreas responsáveis pela hematose, a via aérea condutora não possui ventilação colateral e a obstrução do fluxo aéreo pode ser fatal (Al-Qadi *et al.*, 2013).

A noção de insuficiência respiratória grave com necessidade de intubação e ventilação mecânica (VM) em humanos foi alterada drasticamente pela pandemia de COVID-19. As complicações das vias aéreas superiores após períodos de intubação ou após realização de traqueostomia, constituem um importante fator de morbidade pós internações em centros de terapia intensiva. Danos às cordas vocais, estenose laringotraqueal ou formação de granuloma, são as principais consequências pós longos períodos de intubação (Stratakos *et al.*, 2022).

Relatos de longos períodos de ventilação mecânica na medicina veterinária ainda são raros, devido a necessidade de equipamentos, equipe especializada e condição financeira do tutor (Boveri e Ryan, 2016; Calero Rodriguez *et al.*, 2022). Porém com o avanço das técnicas e a facilitação ao acesso a novos recursos o

emprego desta terapia deve tornar-se comum, e com ela as complicações inerentes a esta. Estudos utilizaram cães como modelo experimental para a indução de estenose em traqueia, e demonstraram o desenvolvimento dessa patologia, ou seja essa espécie tem características que permitem a ocorrência de complicações igualmente encontradas em humanos (Lee *et al.*, 2008; Su *et al.*, 2017; Zhou *et al.*, 2020).

A ressecção traqueal é comumente realizada durante as cirurgias oncológicas, e têm se tornado rotineira em humanos devido ao aumento dos cânceres de vias aéreas que tem se intensificado nos últimos anos (Damiano *et al.*, 2021), embora a anastomose término-terminal não seja recomendado para defeitos superiores a 2 cm em crianças e 5 cm em adultos (Soriano *et al.*, 2021). Na medicina veterinária os tumores que acometem essa região são mais raros, principalmente os originários do tecido traqueal que invadem o lúmen, a ressecção traqueal geralmente é realizada em tumores traqueais primários ou outras neoplasias da região do pescoço (Damiano *et al.*, 2021), como nos tumores de tireoide (Moreira *et al.*, 2020).

2.4 Termografia Infravermelha

A temperatura corporal é um importante indicador para distinguir a saúde da doença. Na literatura científica o primeiro relato de observação da temperatura corpórea foi realizado por Hipócrates 380 A.C., que ao colocar lama sobre o abdômen percebeu que esta mudara de cor e consistência, tornando-se mais seca. Mas a introdução na prática clínica dessa conduta, só foi realizada mais de dois milénios depois por Wunderlich (Jasti *et al.*, 2021; Lahiri *et al.*, 2012).

Como alternativa a aferição comumente realizada com termômetros convencionais, a termografia infravermelha destaca-se como um método não invasivo, seguro, sem contato, extremamente sensível e com avaliação objetiva (Kanazawa *et al.*, 2016; Redaelli *et al.*, 2014). As principais aplicações são a identificação de processos inflamatórios e a determinação de afecções que levam a alterações térmicas (Redaelli *et al.*, 2014).

A radiação infravermelha (IR) é emitida por objetos e corpos com temperatura acima do zero absoluto (Kirimtat *et al.*, 2020), e corresponde aos comprimentos mais

longos de ondas, entre 0,75 – 1000 μm , a IR apresenta grande aplicabilidade para a visualização das estruturas, permitindo que camadas mais profundas da pele sejam avaliadas (Gurjarpadhye *et al.*, 2015).

Os critérios para a definição de infecção no sítio cirúrgico são a presença de secreções purulentas, a ocorrência de febre sistêmica que ultrapasse os 38°, dor, sensibilidade e edema no local cirúrgico, eritema e hipertermia local, esses sinais devem ocorrer em até 30 dias pós abordagem cirúrgica (Horan *et al.*, 2008)

A alta sensibilidade da IR também foi utilizada para monitorar os efeitos de procedimentos cirúrgicos e avaliar a recuperação pós-cirurgia (Jasti *et al.*, 2021). Fierheller e Sibbald, (2010) demonstraram que uma diferença de temperatura entre uma ferida cronicamente infectada e o tecido normal tem uma faixa específica de gradiente térmico elevado de 3° C a 4° C. A pele integra, apresenta um gradiente térmico de aproximadamente $\pm 1^\circ\text{C}$, de modo que alterações dentro dessa faixa podem estar associadas à pele normal (Chanmugam *et al.*, 2017).

A termografia tem sido usada com segurança em humanos e animais para a detecção de infecção e inflamação, e permite medir alterações fisiológicas e patológicas na temperatura da superfície corporal. A detecção de vários quadros de infecção foram observados com o auxílio dessa tecnologia, dentre eles pode-se citar a avaliação de próteses de joelho, osteoartrites, lesões musculares, osteomielite, inflamação, formações de coleções, infecções de ferida e lesões por pressão (Bhargava *et al.*, 2014; Chanmugam *et al.*, 2017; Hildebrandt *et al.*, 2010; M. Oe *et al.*, 2012; Makoto Oe *et al.*, 2013; Robicsek *et al.*, 1984; Saxena e Willital, 2008). A partir desses estudos sugere-se que a termografia pode desempenhar importante ferramenta na triagem e detecção precoce de infecção de feridas e tecidos moles para ajudar a melhorar os resultados do paciente (Bhargava *et al.*, 2014).

2.5 Endoscopia das vias áreas

A forma como o paciente é abordado evoluiu da clínica básica e da forma como os sinais e sintomas são avaliados, a utilização de tecnologias de imagem ajudam a fornecer um diagnóstico mais rápido e confiável (Streba *et al.*, 2019). Os endoscópios são instrumentos flexíveis ou rígidos que permitem a iluminação e a visualização de

locais inacessíveis, como o lúmen de cavidades e órgãos (Kohli e Baillie, 2019). O equilíbrio entre a necessidade e os benefícios da endoscopia, fez com que este meio, diagnóstico e também intervencionista, fosse mantido na prática clínica atual e tornou-se uma referência para a exploração de órgãos e cavidades (Streba *et al.*, 2019).

Os exames por vídeo são o padrão ouro para auxiliar o diagnóstico e tratamento das anormalidades das vias aéreas (Wijesundara *et al.*, 2014). A utilização do método endoscópico quando possível pode detectar fatores obstrutivos, rinites, deformações de coanas, pólipos e tumores. A endoscopia rígida produz uma melhor qualidade de imagem ao ser comparada com a endoscopia flexível, mas esta última é um método com menos complicações, como hemorragia nasal e outras lesões traumáticas (Pisutsiri *et al.*, 2022).

O broncoscópio rígido é um tubo metálico oco e com formato cônico, que apresenta orifícios laterais e distais ao longo do corpo e permitem a ventilação (Bacon *et al.*, 2014). A broncoscopia rígida oferece mais opções diagnósticas e terapêuticas, porém exige experiência com intubação das vias aéreas, pois a inserção do broncoscópio rígido é tecnicamente mais desafiador, principalmente quando há alterações anatômicas (Walters e Wood, 2016).

A traqueobroncoscopia é uma das técnicas que permite a avaliação do grau de estenose. Um das classificações relatadas foi a de Myer-Cotton, (1994), que definiu em 4 graus os níveis de acometimento do lúmen traqueal (Figura 3) (G. Zhang *et al.*, 2020).

Classificação	De	Até	Imagem endoscópica
Grau I	 Sem obstrução	 50% obstrução	
Grau II	 51%	 70%	
Grau III	 71%	 99%	
Grau IV	Sem lúmen detectável		

Figura 3. Representação esquemática da classificação de Myer-Cotton, adaptada de Filauro e colaboradores, (2020). Foi definido como grau 1, quando o estreitamento luminal é inferior a 50%; grau 2, quando o estreitamento luminal for de 51 a 70%; grau 3, quando ocorre estreitamento luminal de 71 a 99% e grau 4, quando a redução luminal atinge 100% do lúmen traqueal. Fonte: (Filauro et al., 2020).

Freitag et al. (2007), indicaram a classificação baseado no local da estenose, juntamente com o grau de acometimento do lúmen, sendo assim, definiram uma graduação de 1 a 5, sendo 1 para terço superior da traqueia, 2 terço médio da traqueia, 3 terço inferior da traqueia, 4 brônquio principal direito e 5 brônquio principal esquerdo, para os graus de oclusão do lúmen respiratório foram atribuídos valores de 0 à estenose não apreciável e 1, 2, 3 e 4 foram atribuídos, respectivamente, a uma diminuição de 25, 50, 75 e 90% na área de secção transversal, à obstrução completa atribuiu-se o valor 5.

2.6 Modelo Experimental

Os ratos, camundongos e os coelhos são animais de laboratório utilizados há décadas em pesquisas, o emprego desses animais como modelos de experimentação contribuí significativamente para o entendimento de vários processos de doenças

(Den Hondt *et al.*, 2016; Esteves *et al.*, 2018). Os coelhos apresentam vantagens como modelo animal, destacando o tamanho relativamente grande, a facilidade de manutenção em laboratórios e o temperamento dócil (Burkholder *et al.*, 2012). Em relação ao presente estudo outra vantagem, assim como relatado por Den Hondt e colaboradores, (2016), é a longa área de traqueia cervical, presente nesses animais, característica que facilita o acesso e manejo cirúrgico.

Alguns estudos demonstraram a eficácia do emprego de coelhos como modelos experimentais de pesquisas que envolvem a avaliação do processo de lesão e reparo traqueal. Zhang; Wang; Zeng, (2020) em um estudo recente buscaram padronizar o processo de estenose traqueal em coelhos e obtiveram êxito no emprego da técnica. Em outro estudo feito por Den Hondt e colaboradores, (2016) foi realizado um transplante autólogo juntamente com flape de artéria torácica cranial, que demonstrou-se eficaz no processo de reparação traqueal.

2.7 Elastômeros Termoplásticos

No início da década de 1930 iniciou-se o desenvolvimento de materiais termoplásticos com propriedades mais ou menos elásticas. Com o advento da plastificação do Cloreto de Polivinila (PVC) um maior interesse em plásticos flexíveis foi despertado pela indústria, neste período foi desenvolvido a mistura de PVC e borracha de butadieno-acrilonitrila (NBR). A mistura PVC/NBR quando formuladas adequadamente, têm aparência e toque semelhantes a borracha. Assim, podem ser considerados precursores dos elastômeros termoplástico (Drobny, 2014).

A descoberta da reação de poliadição de diisocianato, foi aplicada pela primeira vez para produzir fibras de poliuretano e posteriormente permitiu a invenção de copoliésteres lineares elásticos, obtidos pelo intercâmbio de éster fundido entre dois polímeros copolimerizados fundidos. Comparado as tradicionais borrachas vulcanizadas, este novo material apresentou maior resistência e rápida recuperação elástica, sendo este considerado o primeiro elastômero termoplástico (Drobny, 2014).

Os elastômeros termoplásticos podem ser divididos em seis tipos, os elastômeros termoplásticos estirênicos, copolímeros multibloco, combinações de polímero-elastômero duro, copolímeros de enxerto, ionômeros, e polímeros *core-shell*

(Holden, 2011). Os elastômeros termoplásticos são polímeros que apresentam alto peso molecular, eles exibem as propriedades das borrachas e dos plásticos. Essas características individuais são mantidas pois os TPEs são uma mistura física, com ausência de ligações covalentes ou químicas entre os termoplásticos e os elastômeros (Amin e Amin, 2011; Jose *et al.*, 2018). Devido a isso esses compostos podem ser remodelados através de várias técnicas de processamento de polímeros, como moldagem por injeção, moldagem por compressão, calandragem e extrusão (Ceretti *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2018).

A impressão de objetos 3D por FDM a partir de elastômeros termoplásticos está em plena fase de desenvolvimento, mas enfrenta vários obstáculos, pois alguns TPEs compatíveis com o método FDM são limitados, devido ao fato de apresentarem-se muito macios, com vários defeitos pós impressão e/ou propriedades mecânicas insatisfatórias. Assim a busca por encontrar novos materiais a base de elastômeros termoplásticos compatíveis com FDM tornou-se necessário (Awasthi e Banerjee, 2021).

Esta tecnologia apresenta ainda grande potencial para crescimento, principalmente em relação aos materiais, bem como às impressoras. As aplicações no âmbito da saúde têm sido exploradas para a produção de próteses, dispositivos e modelos médicos, tanto de órgãos que sirvam de orientação cirúrgica no pré-operatório, como na criação de tecido humano (Rahim *et al.*, 2019).

2.8 Dispositivos Traqueias

O *stent* de vias aéreas é o tratamento de escolha em casos de não indicação cirúrgica e estenose traqueal em humanos (Fiorelli *et al.*, 2014). A ressecção traqueal e rafia término-terminal é o procedimento com maior eficácia nos casos operáveis, apresentando sucesso superior a 90% para o tratamento da estenose das vias aéreas (D'Andrilli *et al.*, 2016). Porém menos de 10% dos pacientes com estenose traqueal são elegíveis a cirurgia (Chen *et al.*, 2021).

Em 1990 o tratamento com *stents* tornou-se realidade na rotina médica humana, com a colocação do *stent* de silicone de Dumon, implantado com o auxílio de endoscópio rígido e que permitia a expansão dos lumens traqueal e brônquicos

(Chen *et al.*, 2021; Dumon, 1990). Todavia, a migração do *stent* ainda é um problema clínico rotineiro, com taxa de migração de 16,6 a 24% em *stents* de silicone o que exige medidas eficazes para evitar a migração dos *stents* traqueais. Os pinos são especialmente projetados no *stent* de silicone para evitar a migração. Mas, mesmo assim, ainda não evita completamente a migração do *stent* (Huang *et al.*, 2018).

Oriundos de pequenas adaptações a partir de endopróteses vasculares, os *stents* de vias áreas centrais modernos (Figura 4) são dispositivos que podem ser facilmente inseridos por broncoscopia flexível e possuem uma boa força radial o que reduz o risco de migração em relação à prótese de silicone (Hussain, 2015; Ratnovsky *et al.*, 2015). Porém a proliferação celular é a principal desvantagem de um *stent* metálico autoexpansível pois leva a um alto risco de reestenose. Por isso, os *stents* metálicos revestidos de silicone tem ganhado espaço quando comparado aos *stents* nus (Ratnovsky *et al.*, 2015).

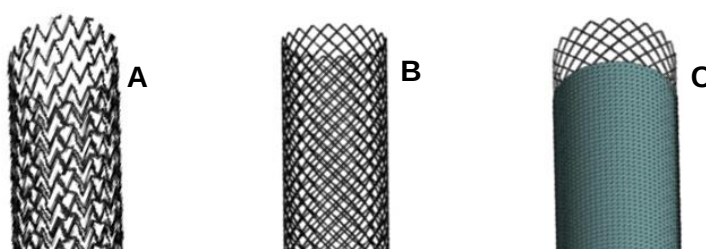


Figura 4. Modelos de *stents* autoexpansível. **(A)** Stent metálico autoexpansível sem recobrimento produzido em orientação ziguezague. **(B)** Stent metálico autoexpansível sem recobrimento. **(C)** Stent de metal com recobrimento externo (Ratnovsky *et al.*, 2015). Fonte: (Ratnovsky *et al.*, 2015).

2.9 Impressão 3D por FDM (*Fused Deposition Modeling*)

A impressão 3D está impulsionando o campo da engenharia de tecidos, áreas como a medicina regenerativa e a reabilitação, contam com novas possibilidades de produção de scaffolds, além de próteses modulares projetadas individualmente para os pacientes (Pugliese *et al.*, 2021). Os dispositivos biomédicos 3D podem ser aplicados desde a correção de anormalidades anatômicas, a reconstrução de órgãos complexos que necessitam de microarquitetura 3D (órgãos parenquimatosos, como fígado e órgãos linfoides), esses dispositivos podem servir como suportes para a diferenciação de células (Chia e Wu, 2015)

O processo de construção de objetos 3D pela impressão tridimensional, origina-se a partir de um arquivo digital. Este objeto 3D digital é projetado usando um software de desenho assistido por computador (CAD) ou a partir de arquivos de tomografia computadorizada. Esses objetos 3D são salvos em um formato de arquivo que permite a leitura pelas impressoras 3D, os formatos de arquivo universais mais comuns para a impressão 3D são STL (estereolitografia) e VRML (linguagem de modelagem de realidade virtual) (Tappa e Jammalamadaka, 2018).

Através da tecnologia de manufatura aditiva ou impressão 3D, a engenharia biomédica tem realizado várias aplicações deste princípio de produção para a customização de produtos e protótipos. A manufatura aditiva permite a criação de peças com formatos complexos com menor tempo e custo de produção. A modelagem por fusão e deposição (FDM) é o processo mais comum e de fácil acesso que emprega polímeros termomoldáveis, que ao serem aquecidos permitem a deposição em camadas para formar um objeto (Figura 5) (Kunkel *et al.*, 2020).

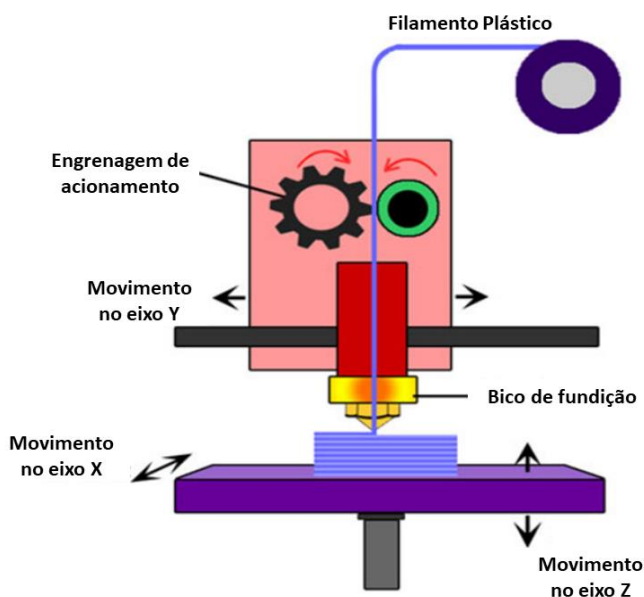


Figura 5. A modelagem por deposição fundida (FDM), utiliza os filamentos de polímeros como matéria-prima. Os filamentos são aquecidos até o estado fundido e depois através do bico da máquina (impressora 3D) são extrusados. O movimento em três graus de liberdade, realizado pela cabeça do bico permite a deposição do polímero extrudado na placa de construção de acordo com as instruções do arquivo digital que contém as orientações de criação do objeto (Mwema e Akinlabi, 2020). Fonte: adaptado (Rahim *et al.*, 2019).

Referências

Al-Qadi, M. O., Artenstein, A. W., e Braman, S. S. (2013) The “forgotten zone”: Acquired disorders of the trachea in adults. **Respiratory Medicine**, 107(9), 1301–1313. doi:10.1016/j.rmed.2013.03.017

Amin, S., e Amin, M. (2011) Thermoplastic elastomeric (TPE) materials and their use in outdoor electrical insulation. **Reviews on Advanced Materials Science**, 29(1), 15–30.

Bacon, J. L., Patterson, C. M., e Madden, B. P. (2014) Indications and interventional options for non-resectable tracheal stenosis. **Journal of Thoracic Disease**, 6(3), 258–270. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2013.11.08

Barnes, D., Gutiérrez Chacoff, J., Benegas, M., Perea, R. J., de Caralt, T. M., Ramirez, J., Vollmer, I., e Sanchez, M. (2017) Central airway pathology: clinic features, CT findings with pathologic and virtual endoscopy correlation. **Insights into Imaging**, 8(2), 255–270. doi:10.1007/s13244-017-0545-6

Bhargava, A., Chanmugam, A., e Herman, C. (2014) Heat transfer model for deep tissue injury: A step towards an early thermographic diagnostic capability. **Diagnostic Pathology**, 9(1), 1–18. doi:10.1186/1746-1596-9-36

Boveri, S., e Ryan, T. M. (2016) Successful short-term mechanical ventilation in a brachycephalic dog following aspiration pneumonia. **Veterinary Record Case Reports**, 4(1). doi:10.1136/vetreccr-2015-000256

Burkholder, T. H., Linton, G., Hoyt, R. F., e Young, R. (2012) The Rabbit as an Experimental Model. **The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents** (First Edit.). Elsevier Inc. doi:10.1016/B978-0-12-380920-9.00018-3

Bustamante-Marin, X. M., e Ostrowski, L. E. (2017) Cilia and Mucociliary Clearance. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, 9(4), a028241. doi:10.1101/cshperspect.a028241

Calero Rodriguez, A., van Oostrom, H., e de Grauw, J. (2022) Long-term mechanical ventilation of an 8-week-old dog with idiopathic polyradiculoneuritis. **Veterinary Record Case Reports**, (January). doi:10.1002/vrc2.292

Ceretti, E., Ginestra, P., Neto, P. I., Fiorentino, A., e Da Silva, J. V. L. (2017) Multi-layered Scaffolds Production via Fused Deposition Modeling (FDM) Using an Open Source 3D Printer: Process Parameters Optimization for Dimensional Accuracy and Design Reproducibility. **Procedia CIRP**, 65, 13–18. doi:10.1016/j.procir.2017.04.042

Chanmugam, A., Langemo, D., Thomason, K., Haan, J., Altenburger, E. A., Tippet, A., Henderson, L., e Zortman, T. A. (2017) Relative Temperature Maximum in Wound Infection and Inflammation as Compared with a Control Subject Using Long-Wave Infrared Thermography. **Advances in Skin & Wound Care**, 30(9), 406–414. doi:10.1097/01.ASW.0000522161.13573.62

Chen, D. F., Chen, Y., Zhong, C. H., Chen, X. B., e Li, S. Y. (2021) Long-term efficacy and safety of the Dumon stent for benign tracheal stenosis: A meta-analysis. **Journal of Thoracic Disease**, 13(1), 82–91. doi:10.21037/jtd-20-2327

Chia, H. N., e Wu, B. M. (2015) Recent advances in 3D printing of biomaterials. **Journal of Biological Engineering**, 9(1), 1–14. doi:10.1186/s13036-015-0001-4

D'Andrilli, A., Venuta, F., e Rendina, E. A. (2016) Subglottic tracheal stenosis. **Journal of Thoracic Disease**, 8(Suppl 2), S140–S147. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2016.02.03

Davis, J. D., e Wypych, T. P. (2021) Cellular and functional heterogeneity of the airway epithelium. **Mucosal Immunology**, 14(5), 978–990. doi:10.1038/s41385-020-00370-7

Den Hondt, M., Vanaudenaerde, B. M., Delaere, P., e Vranckx, J. J. (2016) Twenty years of experience with the rabbit model, a versatile model for tracheal transplantation research. **Plastic and Aesthetic Research**, 3(7), 223. doi:10.20517/2347-9264.2015.117

Drobny, J. G. (2014) Brief History of Thermoplastic Elastomers. **Handbook of Thermoplastic Elastomers**, 13–15. doi:10.1016/b978-0-323-22136-8.00002-8

Dumon, J.-F. (1990) A Dedicated Tracheobronchial Stent. **Chest**, 97(2), 328–332. doi:10.1378/chest.97.2.328

Dyce, K. M. (2010) **Tratado de Anatomia Veterinária**. Elsevier Editora Ltda. Obtido de <https://books.google.com.br/books?id=4DYesh8uWFgC>

Esteves, P. J., Abrantes, J., Baldauf, H. M., BenMohamed, L., Chen, Y., Christensen, N., González-Gallego, J., Giacani, L., Hu, J., Kaplan, G., Keppler, O. T., Knight, K. L., Kong, X. P., Lanning, D. K., Le Pendu, J., De Matos, A. L., Liu, J., Liu, S., Lopes, A. M., Lu, S., Lukehart, S., Manabe, Y. C., Neves, F., McFadden, G., Pan, R., Peng, X., de Sousa-Pereira, P., Pinheiro, A., Rahman, M., Ruvoën-Clouet, N., Subbian, S., Tuñón, M. J., van der Loo, W., Vaine, M., Via, L. E., Wang, S., e Mage, R. (2018) The wide utility of rabbits as models of human diseases. **Experimental and Molecular Medicine**, 50(5), 1–10. doi:10.1038/s12276-018-0094-1

Fierheller, M., e Sibbald, R. G. (2010) A Clinical Investigation into the Relationship between Increased Periwound Skin Temperature and Local Wound Infection in Patients with Chronic Leg Ulcers. **Advances in Skin & Wound Care**, 23(8), 369–379. doi:10.1097/01.ASW.0000383197.28192.98

Filauro, M., Mazzola, F., Missale, F., Canevari, F. R., e Peretti, G. (2020) Endoscopic Preoperative Assessment, Classification of Stenosis, Decision-Making. **Frontiers in Pediatrics**, 7, 532. doi:10.3389/fped.2019.00532

Fiorelli, A., Mazzone, S., Di Crescenzo, V. G., Costa, G., Del Prete, A., Vicidomini, G., Mazzone, A., e Santini, M. (2014) A simple technique to control placement of Dumon stent in subglottic tracheal stenosis. **Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery**, 18(3), 390–392. doi:10.1093/icvts/ivt504

Freitag, L., Ernst, A., Unger, M., Kovitz, K., e Marquette, C. H. (2007) A proposed classification system of central airway stenosis. **European Respiratory Journal**, 30(1), 7–12. doi:10.1183/09031936.00132804

Freitag, Lutz, Gördes, M., Zarogoulidis, P., Darwiche, K., Franzen, D., Funke, F., Hohenforst-Schmidt, W., e Dutau, H. (2017) Towards Individualized Tracheobronchial Stents: Technical, Practical and Legal Considerations. **Respiration**, 94(5), 442–456. doi:10.1159/000479164

Furlow, P. W., e Mathisen, D. J. (2018) Surgical anatomy of the trachea. **Ann Cardiothorac Surg**, 7(2), 255–260. doi:10.21037/acs.2018.03.01

Gurjarpadhye, A. A., Parekh, M. B., Dubnika, A., Rajadas, J., e Inayathullah, M. (2015)

Infrared Imaging Tools for Diagnostic Applications in Dermatology. **SM journal of clinical and medical imaging**, 1(1), 1–5. Obtido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26691203> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4683617>

Herbert, R. A., Janardhan, K. S., Pandiri, A. R., Cesta, M. F., e Miller, R. A. (2018) Nose, Larynx, and Trachea. **Boorman's Pathology of the Rat**. Elsevier Inc. doi:10.1016/b978-0-12-391448-4.00022-8

Hildebrandt, C., Raschner, C., e Ammer, K. (2010) An overview of recent application of medical infrared thermography in sports medicine in Austria. **Sensors**, 10(5), 4700–4715. doi:10.3390/s100504700

Holden, G. (2011) Thermoplastic Elastomers. **Applied Plastics Engineering Handbook** (p. 77–91). Elsevier. doi:10.1016/B978-1-4377-3514-7.10006-6

Horan, T. C., Andrus, M., e Dudeck, M. A. (2008) CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. **American Journal of Infection Control**, 36(5), 309–332. doi:10.1016/j.ajic.2008.03.002

Huang, J., Zhang, Z., e Zhang, T. (2018) Suture fixation of tracheal stents for the treatment of upper trachea stenosis: A retrospective study. **Journal of Cardiothoracic Surgery**, 13(1), 1–6. doi:10.1186/s13019-018-0790-x

Jammalamadaka, U., e Tappa, K. (2018) Recent advances in biomaterials for 3D printing and tissue engineering. **Journal of Functional Biomaterials**, 9(1). doi:10.3390/jfb9010022

Jasti, N., Bista, S., Bhargav, H., Sinha, S., Gupta, S., Chaturvedi, S. K., e Gangadhar, B. N. (2021) Medical applications of infrared thermography: A narrative review. **Stem Cells in Disease Pathogenesis**, (August), 415–453.

Jaus, M. O., Mastromarino, M. G., e Cardillo, G. (2020) Tracheal surgery: still a challenge or a reality for thoracic surgeons?—A 30 months single-centre experience. **Current Challenges in Thoracic Surgery**, 2(January), 14–14. doi:10.21037/ccts.2020.01.04

Jose, A. J., Sebastian, A., Thomas, M. M., Krishnan, V. G., e Kappen, J. (2018) Gas

Transport Through Thermoplastics. **Transport Properties of Polymeric Membranes**. Elsevier Inc. doi:10.1016/B978-0-12-809884-4.00022-7

Kanazawa, T., Nakagami, G., Goto, T., Noguchi, H., Oe, M., Miyagaki, T., Hayashi, A., Sasaki, S., e Sanada, H. (2016) Use of smartphone attached mobile thermography assessing subclinical inflammation: a pilot study. **Journal of Wound Care**, 25(4), 177–182. doi:10.12968/jowc.2016.25.4.177

Kirimtat, A., Krejcar, O., Selamat, A., e Herrera-Viedma, E. (2020) FLIR vs SEEK thermal cameras in biomedicine: Comparative diagnosis through infrared thermography. **BMC Bioinformatics**, 21(Suppl 2), 1–10. doi:10.1186/s12859-020-3355-7

Kohli, D. R., e Baillie, J. (2019) How Endoscopes Work. **Clinical Gastrointestinal Endoscopy** (Third Edit., p. 24-31.e2). Elsevier. doi:10.1016/B978-0-323-41509-5.00003-7

König, H. E. (2016) **Anatomia dos animais domésticos: texto e atlas colorido**. Artmed. Obtido de <https://books.google.com.br/books?id=AAovvgAACAAJ>

Kunkel, M. E., Cano, A. P. D., Ganga, T. A. F., Artioli, B. O., e Juvenal, E. A. O. (2020) Manufatura Aditiva do Tipo FDM na Engenharia Biomédica. Maria Elizete Kunkel. (Org.). **Fundamentos e Tendências em Inovação Tecnológica**: v.1, (Abril 2020), 49–64. Obtido de <https://www.researchgate.net/publication/350801302>

Lahiri, B. B., Bagavathiappan, S., Jayakumar, T., e Philip, J. (2012) Medical applications of infrared thermography: A review. **Infrared Physics & Technology**, 55(4), 221–235. doi:10.1016/j.infrared.2012.03.007

Lee, S. S., Shin, J. H., Woo, C. W., Hwang, J. C., Park, C. S., Kim, H. J., Kim, E. Y., Kim, T. H., e Song, H. Y. (2008) A New Model of Tracheal Stenosis in Dogs Using Combined Bronchoscopic Electrocautery and Ethanol Injection. **Journal of Vascular and Interventional Radiology**, 19(5), 764–769. doi:10.1016/j.jvir.2008.01.025

McKeen, L. W. (2013) Plastics Used in Medical Devices. **Handbook of Polymer Applications in Medicine and Medical Devices**. Elsevier Inc. doi:10.1016/B978-0-323-22805-3.00003-7

Meyerholz, D. K., Suarez, C. J., Dintzis, S. M., e Frevert, C. W. (2018) Respiratory

System. **Comparative Anatomy and Histology** (p. 147–162). Elsevier. doi:10.1016/B978-0-12-802900-8.00009-9

Mukhopadhyay, S., e Wagner, L. (2020) **Rabbit anatomy : A Brief Photographic Atlas and Dissection Guide**. Mukhopadhyay, S., and Wagner, L. R. (2019). First edition, Augusta, Georgia : Augusta University, Center for Instructional Innovation. <https://augusta.openrepository.com/handle/10675.2/6229>.

Mwema, F. M., e Akinlabi, E. T. (2020) Basics of Fused Deposition Modelling (FDM). **SpringerBriefs in Applied Sciences and Technology**, 1–15. doi:10.1007/978-3-030-48259-6_1

Myer, C. M., O’connor, D. M., e Cotton, R. T. (1994) Proposed grading system for subglottic stenosis based on endotracheal tube sizes. **Annals of Otology, Rhinology & Laryngology**, 103(4), 319–323. doi:10.1177/000348949410300410

Nikahval, B., Foroud, M., Raayat Jahromi, A., e Ahrari-Khafi, M. S. (2015) Generalized subcutaneous emphysema caused by concurrent cricoid cartilage fracture and cricotracheal detachment in a German shepherd dog. **Iranian Journal of Veterinary Research**, 16(2), 226–228.

Oe, M., Yotsu, R. R., Sanada, H., Nagase, T., e Tamaki, T. (2012) Thermographic findings in a case of type 2 diabetes with foot ulcer and osteomyelitis. **Journal of Wound Care**, 21(6), 274–278. doi:10.12968/jowc.2012.21.6.274

Oe, Makoto, Yotsu, R. R., Sanada, H., Nagase, T., e Tamaki, T. (2013) Screening for Osteomyelitis Using Thermography in Patients with Diabetic Foot. **Ulcers**, 2013, 1–6. doi:10.1155/2013/284294

Paradis, T. J., Dixon, J., e Tieu, B. H. (2016) The role of bronchoscopy in the diagnosis of airway disease. **Journal of Thoracic Disease**, 8(12), 3826–3837. doi:10.21037/jtd.2016.12.68

Patwa, A., e Shah, A. (2015) Anatomy and physiology of respiratory system relevant to anaesthesia. **Indian Journal of Anaesthesia**, 59(9), 533–541. doi:10.4103/0019-5049.165849

Pisutsiri, N., Vathanophas, V., Boonyabut, P., Tritrakarn, S., Vitayaudom, N., Tanphaichitr, A., e Ungkanont, K. (2022) Adenoid measurement accuracy: A

comparison of lateral skull film, flexible endoscopy, and intraoperative rigid endoscopy (gold standard). **Auris Nasus Larynx**, 49(2), 222–228. doi:10.1016/J.ANL.2021.07.005

Pugliese, R., Beltrami, B., Regondi, S., e Lunetta, C. (2021) Polymeric biomaterials for 3D printing in medicine: An overview. **Annals of 3D Printed Medicine**, 2, 100011. doi:10.1016/j.stlm.2021.100011

Rahim, T. N. A. T., Abdullah, A. M., e Md Akil, H. (2019) Recent Developments in Fused Deposition Modeling-Based 3D Printing of Polymers and Their Composites. **Polymer Reviews**, 59(4), 589–624. doi:10.1080/15583724.2019.1597883

Rajathi, S. (2020) The Histology of the Trachea in Dogs. **Shanlax International Journal of Arts, Science and Humanities**, 7(4), 80–83. doi:10.34293/sijash.v7i4.1634

Ratnovsky, A., Regev, N., Wald, S., Kramer, M., e Naftali, S. (2015) Mechanical properties of different airway stents. **Medical Engineering & Physics**, 37(4), 408–415. doi:10.1016/j.medengphy.2015.02.008

Redaelli, V., Ludwig, N., Nanni Costa, L., Crosta, L., Riva, J., e Luzi, F. (2014) Potential application of thermography (IRT) in animal production and for animal welfare. A case report of working dogs. **Annali dell'Istituto superiore di sanita**, 50(2), 147–52. doi:10.4415/ANN_14_02_07

Robicsek, F., Masters, T., Daugherty, H., Cook, J., Selle, J., Hess, P., Vajtai, P., Rice, H., e Lawhorn, R. (1984) The Value of Thermography in the Early Diagnosis of Postoperative Sternal Wound Infections. **The Thoracic and Cardiovascular Surgeon**, 32(04), 260–265. doi:10.1055/s-2007-1023400

Safshekan, F., Tafazzoli-Shadpour, M., Abdouss, M., Shadmehr, M. B., e Ghorbani, F. (2020) Finite element simulation of human trachea: Normal vs. surgically treated and scaffold implanted cases. **International Journal of Solids and Structures**, 190(xxxx), 35–46. doi:10.1016/j.ijsolstr.2019.10.021

Saxena, A. K., e Willital, G. H. (2008) Infrared thermography: Experience from a decade of pediatric imaging. **European Journal of Pediatrics**, 167(7), 757–764. doi:10.1007/s00431-007-0583-z

Şenol, M. S., e Özer, H. (2020) Architecture of cartilage tissue and its adaptation to pathological conditions. **Comparative Kinesiology of the Human Body**, 91–100. doi:10.1016/b978-0-12-812162-7.00007-2

Siciliani, A., Rendina, E. A., e Ibrahim, M. (2018) State of the art in tracheal surgery: A brief literature review. **Multidisciplinary Respiratory Medicine**, 13(1), 1–7. doi:10.1186/s40248-018-0147-2

Soriano, L., Khalid, T., Whelan, D., O'hualachain, N., Redmond, K. C., O'brien, F. J., O'leary, C., e Cryan, S. A. (2021) Development and clinical translation of tubular constructs for tracheal tissue engineering: A review. **European Respiratory Review**, 30(162). doi:10.1183/16000617.0154-2021

Stratakos, G., Anagnostopoulos, N., Alsaggaf, R., Koukaki, E., Bakiri, K., Emmanouil, P., Zisis, C., Vachlas, K., Vourlakou, C., e Koutsoukou, A. (2022) COVID-19 Patients Presenting with Post-Intubation Upper Airway Complications: A Parallel Epidemic? **Journal of Clinical Medicine**, 11(6). doi:10.3390/jcm11061719

Su, Z., Li, S., Zhou, Z., Chen, X., Gu, Y., Chen, Y., Zhong, C., Zhong, M., e Zhong, N. (2017) A canine model of tracheal stenosis induced by cuffed endotracheal intubation. **Scientific Reports**, 7(March), 1–9. doi:10.1038/srep45357

Tappa, K., e Jammalamadaka, U. (2018) Novel biomaterials used in medical 3D printing techniques. **Journal of Functional Biomaterials**, 9(1). doi:10.3390/jfb9010017

Teodor Streba, C., Silviu Ungureanu, B., Ionuț Gheonea, D., e Constantin Vere, C. (2019) Introductory Chapter: Endoscopy-Novel Techniques and Recent Advancements. **Endoscopy - Novel Techniques and Recent Advancements** (Vol. 11, p. 13). IntechOpen. doi:10.5772/intechopen.80895

Wang, J., Du, Z., e Lian, T. (2018) Extrusion–calendering process of single-polymer composites based on polyethylene. **Polymer Engineering and Science**, 58(12), 2156–2165. doi:10.1002/pen.24827

Wijesundara, K., Zdanski, C., Kimbell, J., Price, H., Iftimia, N., e Oldenburg, A. L. (2014) Quantitative upper airway endoscopy with swept-source anatomical optical coherence tomography. **Biomedical Optics Express**, 5(3), 788. doi:10.1364/boe.5.000788

Zhang, G., Wang, J., e Zeng, Y. (2020) A modified rabbit model of tracheal stenosis and a household endoscope. More simplicity and accessibility. **Acta Cirurgica Brasileira**, 35(11), 1–9. doi:10.1590/ACB351104

Zhang, H., Fu, W., e Xu, Z. (2015) Re-epithelialization: A key element in tracheal tissue engineering. **Regenerative Medicine**, 10(8), 1005–1023. doi:10.2217/rme.15.68

Zhou, Z. Q., Su, Z. Q., Sun, W., Zhong, M. L., Chen, Y., Zhong, C. H., Chen, H. J., e Li, S. Y. (2020) Postintubation Tracheal Stenosis Evaluated by Endobronchial Optical Coherence Tomography: A Canine Model Study. **Respiration**, 99(6), 500–507. doi:10.1159/000506882

Capítulo 2: Biocompatibilidade do Implante 3D de Elastômero Termoplástico (TPE), comparado ao Flape dos Músculos Esternocefálicos no Reparo de Defeitos Parciais de Traqueia em Coelhos Nova Zelândia (*Oryctolagus Cuniculus*)

Resumo: Objetivou-se com este trabalho avaliar a eficácia da prótese 3D de Elastômero Termoplástico (TPE) no reparo de defeito parcial em traqueia, utilizando a técnica de impressão em três dimensões por modelagem de fusão e deposição (FDM). No presente estudo, 32 coelhos foram distribuídos em dois grupos, submetidos à ressecção parcial de cinco anéis traqueais, sendo o Grupo Flape Muscular (GFM) com remoção do defeito traqueal e realização de flape do músculo esternocefálico sobre o local do defeito e o Grupo TPE (GTPE), com remoção do defeito traqueal e fixação de prótese 3D de TPE e avaliados aos sete, 15, 30 e 60 dias. No pós-operatório, os animais foram avaliados para identificar alterações clínicas. Baseado nos resultados, observou-se que a tosse foi estatisticamente significativa ($p=0,035$) com maior ocorrência no grupo GFM. Após análise dos dados, não foi observada diferença estatística nas temperaturas do local cirúrgico pela termografia entre os grupos estudados ou dentro dos períodos avaliados. Na traqueoscopia, a presença de secreção intraluminal sobre o local de reparo apresentou diferença estatística significativa no grupo GTPE ($p=0,006$), a formação de tecido exuberante foi estatisticamente significativa no grupo GFM (0,001). À avaliação microscópica, o grupo GFM apresentou epitelização total do lúmen traqueal reparado aos 60 dias. Os resultados encontrados sugerem que o elastômero termoplástico utilizado para a confecção da prótese parcial de traqueia apresentou compatibilidade tecidual. A prótese 3D de Elastômero Termoplástico (TPE) mostrou-se viável como implante em defeitos parciais de traqueia, com mínimas complicações respiratórias ao longo do período de 60 dias.

Palavras-chave: estenose, modelagem de fusão e deposição, prótese, termografia, traqueoscopia

1. INTRODUÇÃO

A realização de traqueostomias é datada do segundo e terceiro século, no entanto, a primeira ressecção traqueal só foi descrita no século XX por Barclay e, somente em 1990, os autores (Grillo e Mathisen, 1990) demonstraram a aplicabilidade da técnica de ressecção e anastomose traqueal (Barclay *et al.*, 1957; Grillo e Mathisen, 1990; Siciliani *et al.*, 2018). Esta técnica é empregada na maioria das vezes para tratar um segmento de estenose da traqueia, que geralmente ocorre em consequência de

outras causas, como lesões por intubação, tumores de traqueia ou tireoide, fístulas traqueoesofágica e traumas (Etienne *et al.*, 2018; Noh *et al.*, 2018).

A reconstrução da via aérea após ressecção de lesões estenóticas ou de malignidades é um dos procedimentos mais difíceis, uma vez que a remoção de segmentos traqueais que excedam 50% do comprimento em adultos ou um terço em crianças é geralmente considerado irressecável, devido à tensão excessiva que impossibilita a anastomose término-terminal (H.G. e C.D., 2016; Joo *et al.*, 2013).

As complicações anastomóticas após o procedimento de ressecção e reconstrução traqueal podem ocasionar graves quadros de estenose, seja pela presença de cicatriz que se desenvolve na linha de sutura ou pela formação de granulações na anastomose (Noh *et al.*, 2018; Wright *et al.*, 2004).

Para a reconstrução de defeitos após remoção de áreas traqueais, o emprego de enxertos de cartilagem, músculo e até mesmo de pele têm sido utilizados. O tecido autógeno é o ideal para a substituição traqueal, porém esse tecido está disponível em quantidades limitadas (Genden e Govindaraj, 2006). Todavia, para a reconstrução exigem-se vários procedimentos complexos e a ocorrência de estenose pós-operatória pode ocorrer pela formação de tecido de granulação (Joo *et al.*, 2013).

Para a avaliação do processo inflamatório métodos não invasivos, como a termografia estão sendo implementados, pois várias lesões apresentam significativa capacidade de influenciar o fluxo sanguíneo cutâneo o que afeta a temperatura da pele (Bilska *et al.*, 2020). Outro método utilizado para avaliação é a traqueoscopia que é uma ferramenta importante no manejo de pacientes com doenças respiratórias de difícil tratamento. Geralmente é recomendada para o diagnóstico de neoplasias, de infecções do trato respiratório além de ser indicada nos casos de hemoptise (Mondoni *et al.*, 2020).

As próteses sintéticas têm sido utilizadas para cirurgia de reconstrução de defeitos traqueais, porém com as mesmas complicações citadas anteriormente (Jung *et al.*, 2016a). Visando à produção personalizada dessas próteses, o emprego da tecnologia de impressão 3D tem ganhado destaque na engenharia de tecidos, tornando-se uma técnica bastante estudada desde a primeira publicação do estudo realizado por (Langer e Vacanti, 1993), que descreveram de forma detalhada a aplicação de um *scaffold* produzido a partir da impressão 3D (An *et al.*, 2015).

A modelagem por fusão e deposição ou *fused deposition modeling* (FMD), é o tipo mais comum e barato de tecnologia de fabricação aditiva, e alguns modelos podem imprimir vários tipos de materiais por vez. O FDM pode produzir materiais com precisão dimensional e excelentes propriedades mecânicas. Na medicina, o FDM é usado para fabricar dispositivos personalizados e específicos do paciente, como implantes, próteses, modelos anatômicos e guias cirúrgicos (Tappa e Jammalamadaka, 2018). Para que um implante seja eficaz, o tipo de biomaterial utilizado para sua fabricação, deve apresentar biocompatibilidade, ser inerte e durável (Tappa e Jammalamadaka, 2018). Sendo assim, os elastômeros termoplásticos (TPE) destacam-se pela sua diversidade de classes e pelos mais variados empregos dentro da área da saúde, com utilização em instrumentais cirúrgicos, cateteres, *stents* coronários e próteses de membros (McKeen, 2013).

Objetivou-se com esse estudo avaliar a viabilidade de utilização do Elastômero Termoplástico impresso a 86 SAH (*Shore a hardness* - dureza) para o emprego em próteses biomédicas, bem como avaliar a biocompatibilidade do uso de prótese 3D confeccionada em Elastômero Termoplástico (TPE), aplicado a defeitos parciais em traqueias.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Aspectos Éticos

O projeto foi executado nas dependências da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Câmpus de Jaboticabal – UNESP. A avaliação clínica e os procedimentos cirúrgicos foram realizados no Hospital Veterinário (HV) “Governador Laudo Natel”.

O presente estudo respeitou os princípios éticos adotados pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA). A Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias- Unesp – Câmpus de Jaboticabal aprovou o projeto sob o número de protocolo 006162/19, em reunião realizada aos 16 dias de maio de 2019.

2.2 Modelo experimental

Foram utilizados 32 coelhos machos da linhagem Nova Zelândia Branco (*Oryctolagus cuniculus*), com peso vivo de 3,0 kg a 3,5 kg, fisicamente hígidos, provenientes do biotério central da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, da Universidade Estadual Paulista (UNESP – Campus Botucatu).

Nestas condições permaneceram por dois meses, período considerado como de adaptação ao ambiente e manejo para o ganho de peso antes de iniciar a fase experimental.

2.3 Protocolo Anestésico

Os coelhos foram preparados um dia antes do procedimento cirúrgico, com tricotomia ampla da porção cervical ventral. O jejum pré-cirúrgico não foi necessário, devido à particularidade da espécie (Parkinson *et al.*, 2017).

Para o protocolo anestésico empregou-se como medicação pré-anestésica o Cloridrato de Clorpromazina, na dose de 0,5 mg/kg, e Morfina, na dose de 0,5 mg/kg, diluídos na mesma seringa e administrados por via intramuscular (IM). Em seguida, os animais foram submetidos à tricotomia ampla da região das orelhas para o acesso venoso. Para a indução anestésica utilizou-se o propofol, na dose de 10mg/kg, seguida de intubação orotraqueal com sonda de Magill de 3 mm de diâmetro com “cuff”, conectada ao aparelho de anestesia para fornecimento de fluxo total de 1 L/min de oxigênio a 100% por meio de circuito anestésico avalvular. Os animais foram mantidos sob anestesia inalatória com isoflurano, na concentração de 3%, diluído em 100% oxigênio.

2.4 Impressão das Prótese em 3D por Método de Modelagem por deposição

As próteses foram projetadas em programa computacional de prototipagem tridimensional *Solidworks* 2016 (Figura 1-A). Posteriormente, a conversão do arquivo para formato STL (*stereolithography format*) foi realizada e executou-se a impressão no método de modelagem por fusão e deposição em impressora da marca Prusa

modelo I3 (Figura 1-B). O material utilizado para a confecção das próteses foi o Elastômero Termoplástico (TPE) produzidos pela TrueFlex®. As dimensões foram baseadas na média das mensurações prévia da porção média traqueal de cadáveres de coelhos, com as seguintes dimensões: comprimento 15 mm, diâmetro de circunferência cranial 4 mm, diâmetro de circunferência caudal 5 mm, espessura da parede = 0,5 mm.

Os protótipos foram embalados em papel grau cirúrgico e auto clavados em ciclo rápido em 121 °C por 15 minutos. A Figura 2 (A, B e C) ilustra as próteses confeccionadas em impressora 3D.

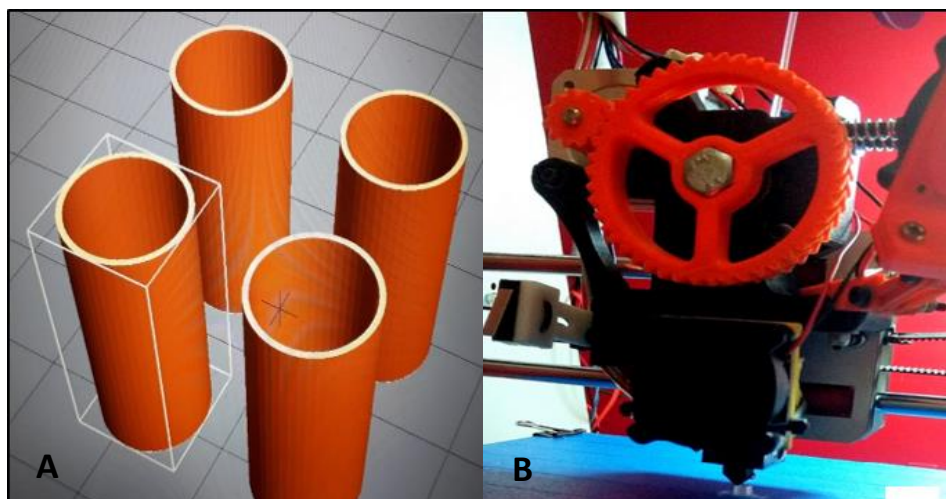


Figura 1. **(A)** Prótese projetada em programa computacional de prototipagem tridimensional *Solidworks* 2016. **(B)** Prótese no ato de impressão em três dimensões pelo método de modelagem por fusão e deposição em impressora da marca Prusa modelo I3. Jaboticabal, 2022.

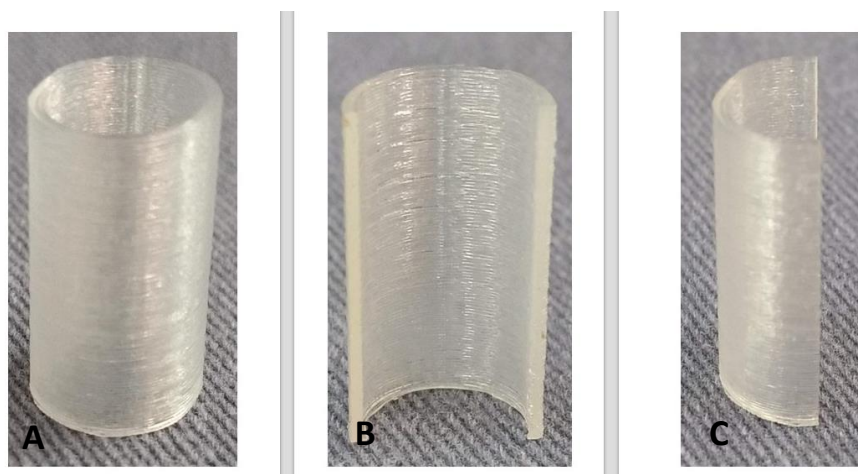


Figura 2. **(A)** Imagem fotográfica da prótese 3D de Elastômero Termoplástico (TPE) imediatamente após confecção pelo método de modelagem por fusão e deposição em impressora 3D. Em **(B)** vista frontal e em **(C)** vista lateral do implante 3D para reparo de defeitos traqueais parciais, aspecto final logo após secção média da prótese inicial **(A)**. Jaboticabal, 2022.

2.5 Procedimento cirúrgico

Após treinamento prévio das técnicas empregadas, os animais do experimento foram submetidos ao procedimento cirúrgico, sempre realizado pelo mesmo cirurgião, auxiliar e equipe.

2.6 Etapa comum aos grupos

Após antisepsia prévia e definitiva da região cervical ventral com clorexidine degermante e alcoólico e posterior colocação de campos estéreis, foi realizada a incisão longitudinal da pele desde a cartilagem cricoide até o manúbrio do esterno, com posterior divulsão da camada subcutânea e músculos esterno-hioideos, ao longo de suas linhas médias, afastando-os lateralmente com auxílio de afastadores de Farabeuf. A dissecção do tecido conjuntivo da traqueia foi realizada com pinça hemostática Halsted, preservando as porções laterais, responsáveis pela vascularização e nervos laríngeos recorrentes. Exposição e isolamento do órgão por meio da aplicação de fio de reparo cranial e caudal ao local da incisão com fio polipropileno 3-0 agulhado. Utilizando lâmina de bisturi número 11, foi realizada a ressecção parcial em porção ventral da traqueia na altura do 4º espaço de cartilagem

interanelar até o 8º espaço de cartilagem interanelar, ou seja, defeito criado pela remoção parcial de cinco anéis traqueais (Figura 3).



Figura 3. Procedimento cirúrgico para criação de defeito parcial em traqueia de coelho (*Oryctolagus cuniculus*), realização de ressecção do 4º ao 8º anel traqueal. Jaboticabal, 2022.

2.7 Grupos Experimentais

Os 32 animais foram distribuídos em dois grupos de 16 animais cada, sendo o Grupo Flape Muscular (GFM), com remoção do defeito traqueal e realização de flape do músculo esternocéfálico sobre o local do defeito e Grupo TPE (GTPE) com remoção do defeito traqueal e fixação de prótese 3D de TPE. Dentro de cada grupo, os animais foram subdivididos em quatro grupos (n=4), correspondentes aos tempos de eutanásia aos sete, 15, 30 e 60 dias,

No GFM, após a criação do defeito traqueal, identificou-se os músculos esternocéfálicos e o defeito parcial previamente preparado foi recoberto por estes como um flape de avanço bilateral, onde foram fixados inicialmente por duas suturas em padrão simples separado distribuídos em cada extremidade do defeito. Em cada borda lateral do defeito foram posicionadas três suturas em padrão simples separado junto à musculatura e posterior fixação, utilizando polipropileno 4-0. A região central foi aposicionada por sutura do padrão tipo Gelly, causando aproximação e vedação do defeito por intermédio da musculatura. A extremidade cranial e caudal dos

músculos sobre o defeito foram aposicionadas por sutura do padrão tipo Wolf (Figura 4 – A - E).

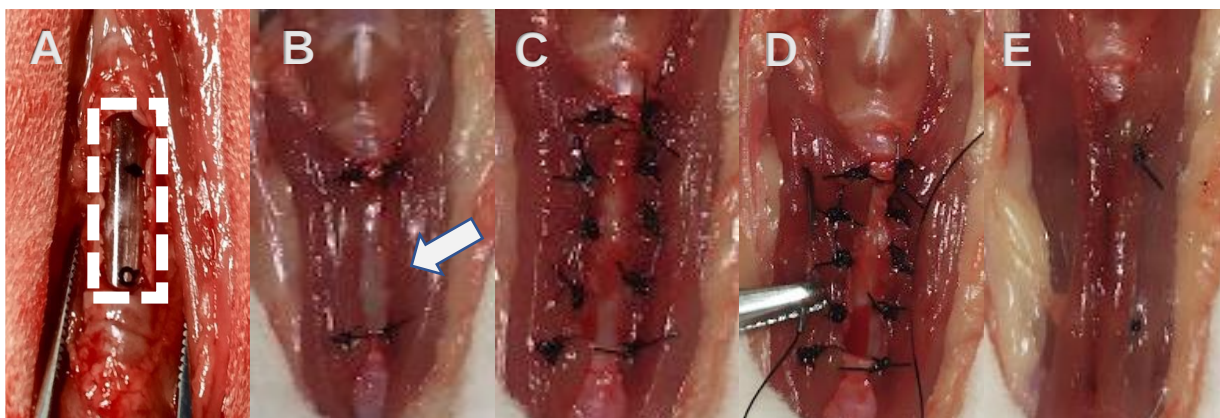


Figura 4. Procedimento cirúrgico para criação de defeito parcial em traqueia de coelho. **(A)**, Defeito parcial de traqueia em coelho (pontilhado branco). **(B)**, Flape de avanço bilateral do músculo esternocéfálico (seta branca), fixados por pontos de reparo nas extremidades do defeito. **(C)**, Borda do defeito com sutura do padrão simples separado junto à musculatura. **(D)**, Sutura do padrão tipo Gelly entre as musculaturas. **(E)**, Aproximação e vedação do defeito traqueal, com suturadas no padrão tipo Wolf, observa-se reparo total do defeito por flape de avanço bilateral dos músculos esternocéfálico. Jaboticabal, 2022.

No GTPE, após a realização do defeito traqueal parcial, e imediatamente após a lesão, foram feitos quatro pontos cardeais de reparo nas extremidades da prótese e posteriormente distribuídas suturas ao redor de toda a área de interface de contato prótese/traqueia utilizando fio polipropileno 3-0 agulhado (Figura 5 - A, B e C).

Em todos os animais, independente do grupo, o tecido subcutâneo foi aproximado por sutura contínua com fio polipropileno 3-0 agulhado e na pele empregou-se o padrão simples separado com o mesmo fio.

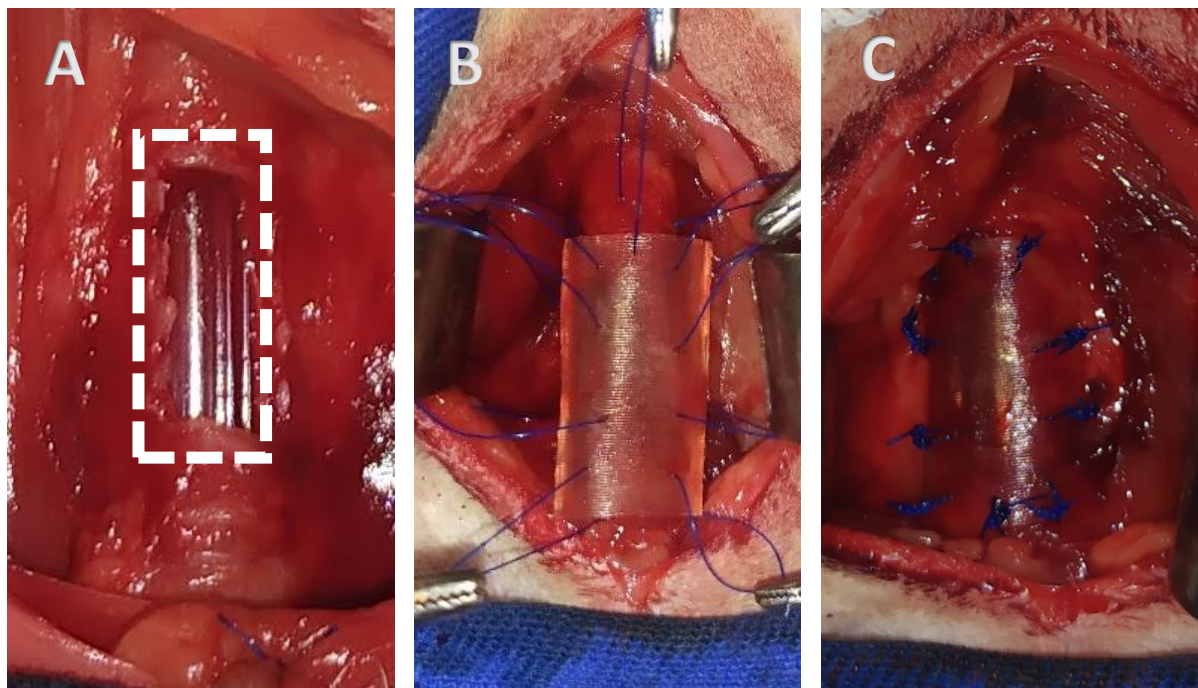


Figura 5. Fixação da prótese de Elastômero Termoplástico (TPE) em traqueia de coelhos. **(A)**, Criação de defeito parcial entre o 4º espaço de cartilagem interanelar até o 8º espaço de cartilagem interanelar (pontilhado branco), em traqueia de coelho. **(B)**, Distribuição das suturas ao redor de toda a área de interface de contato prótese/traqueia utilizando fio polipropileno 3-0 agulhado. **(C)**, Aspecto final de fixação da prótese de Elastômero Termoplástico (TPE) em defeito parcial em traqueia de coelhos. Jaboticabal, 2022.

2.8 Manejo do Pós-Operatório Imediato

Após o procedimento cirúrgico, os animais permaneceram intubados por 10 minutos para redução da porcentagem de anestésico inalatório de forma gradual. A sonda endotraqueal foi tracionada cranialmente, com o *cuff* levemente inflado, com o objetivo de remover os coágulos de sangue e secreções do lúmen. A recuperação anestésica foi avaliada por meio da oximetria de pulso e, após extubar e apresentar oximetria $\geq 98\%$, os coelhos foram destinados às suas respectivas gaiolas. A alimentação e fornecimento de água seguiu a rotina instituída na fase de adaptação e oferecidas logo após o despertar anestésico.

Como protocolo terapêutico pós-operatório foi instituída terapia antimicrobiana com enrofloxacin na dose de 5 mg/kg por via subcutânea, a cada 12 horas por sete dias e como protocolo de analgesia, cloridrato de tramadol na dose de 4 mg/kg, por via subcutânea, a cada 12 horas, durante cinco dias. Nenhuma droga imunossupressora foi dada aos animais durante este processo.

2.9 Avaliação Clínico Cirúrgica

Diariamente foi realizada avaliação do padrão respiratório na detecção de possíveis complicações: dispneia, cianose, ruídos respiratórios, tosse, e quaisquer alterações atribuídas ao procedimento cirúrgico como edema, hematoma, enfisema subcutâneo e presença de secreção local.

2.10 Avaliação Termográfica

Para a captura das imagens termográficas, foi utilizada a câmera modelo FLIR® T-300, ajustada para focalização a 30 cm de distância com regulagem automática do foco. Este modelo possui sensibilidade térmica de 0.05 graus e resolução IR de 320x240 (76800 pixels), além de captar uma faixa de temperatura que varia de -20 a 650 graus Celsius. Todos os coelhos foram submetidos à tricotomia 24 horas antes do procedimento cirúrgico e da avaliação termográfica, uma vez que os pelos também atuam como barreira física na emissão de ondas IV, podendo interferir nos resultados (Forni *et al.*, 2017). Uma hora antes de cada ato cirúrgico, os animais foram ambientalizados em uma sala climatizada a 20 graus Celsius. A avaliação termográfica da região traqueal foi realizada a uma altura de 30 cm de distância da região cervical imediatamente após a indução anestésica para o procedimento cirúrgico e antes de cada momento de eutanásia (sete, 15, 30 e 60 dias).

2.11 Eutanásia

Cada grupo foi submetido à eutanásia programada nos períodos de sete, 15, 30 e 60 dias, com a administração por via endovenosa de propofol (dose-resposta) e, ao certificar-se da ausência de reflexos corneal e pupilar, foi realizada a aplicação de 20 mL de cloreto de potássio por via endovenosa para a indução de assistolia.

2.12 Avaliação por Traqueoscopia

Foram realizadas traqueoscopias de quatro coelhos imediatamente pós eutanásia, oriundos de outro trabalho experimental, porém da mesma equipe, com origem, criação e manejo alimentar idênticos aos dos animais utilizados no presente estudo, sem qualquer intervenção cirúrgica ou intubação orotraqueal prévia, com o objetivo de obter imagens para o grupo controle da traqueia normal da espécie (Figura 6 – A - D).

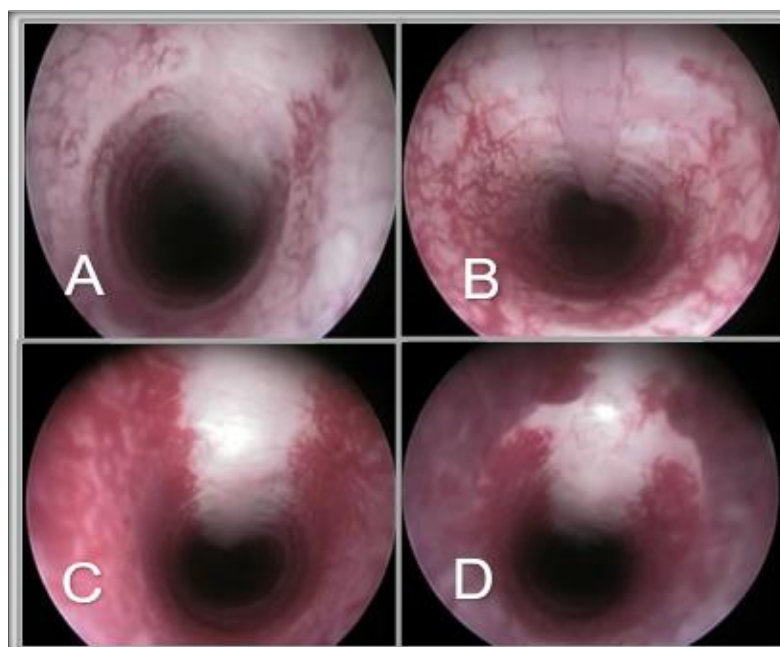


Figura 6. Traqueoscopia controle. Foram obtidas imagens de quatro coelhos hígidos, com peso 3-3,5 quilogramas. Observa-se em (A), (B), (C) e (D) o lúmen traqueal normal para a espécie. Jaboticabal, 2022.

As imagens capturadas para o grupo controle apoiam o princípio utilizado pela maioria dos broncoscopistas, que realizam o método subjetivo e variável de estimativa de obstrução central das vias aéreas, na ausência de uma alternativa clinicamente prática (Begnaud *et al.*, 2015).

O lúmen traqueal foi avaliado após a eutanásia de cada animal em seus devidos grupos e tempos de avaliação. Foram analisados quanto à presença de secreção, tecido exuberante, e estenose traqueal. A estenose foi determinada conforme o grau de estreitamento do lúmen, considerando como 0%: ausente, < 25%: discreta, 26%-50%: moderada, > 50%: acentuada; a presença de secreção e tecido exuberante foram categorizados como: presente ou ausente.

2.13 Avaliação Macroscópica

Após a eutanásia, o local do defeito traqueal parcial foi acessado cirurgicamente e avaliado macroscopicamente, por inspeção direta. Observações como deiscência da sutura, seroma, contaminação ou enfisema subcutâneo, foram graduados em (-) ausente; (+) discreto; (++) moderado; (+++) intenso.

2.14 Análises histopatológicas

Após a eutanásia dos animais, as traqueias foram dissecadas e retiradas até dois centímetros cranialmente a carina, para análise histopatológica. Os fragmentos foram mantidos em frascos contendo formol a 10% por no mínimo 72 horas e encaminhados para a confecção das lâminas. Os segmentos de traqueia fixados em formol foram desidratados em série crescente de álcoois, diafanizados e inclusos em parafina histológica e, em seguida, foram realizadas seções semisseriadas no micrótomo (Leica modelo RM2145) com espessura de 5 µm. Foram confeccionadas lâminas na coloração de Hematoxilina-Eosina (HE) para leitura em microscopia de luz convencional. As lâminas foram processadas pelo scanner de lâminas *Scanscope AT* e lidas posteriormente no *software* Aperio ImageScope versão 12.1.

A área de interface prótese/traqueia e flape/traqueia foi analisada por meio das evidências de rejeição, deiscência e reparação, com especial atenção às alterações

relacionadas com substituição por fibrose, presença de necrose na região da interface, granulomas, estenoses, crescimento de epitélio interno, infecção, neovascularização e proliferação/hipertrofia de colágeno.

2.15 Critérios para avaliação da biocompatibilidade da prótese

Na avaliação da biocompatibilidade, foram avaliados os seguintes parâmetros:

Tipo de resposta inflamatória: avaliação do tipo de infiltrado inflamatório.

Congestão e edema: identificação da presença de congestão vascular e edema celular ou intersticial.

Fibrose: Identificação da presença de tecido conjuntivo.

2.16 Análise Estatística

Para o tratamento dos dados foi realizado o diagnóstico de regressão. Buscou-se avaliar se os dados seguem uma distribuição normal por meio dos testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk, determinou-se que, quando $p > 0,05$, os dados seguem uma distribuição normal. As variáveis com distribuição normal foram submetidas aos testes paramétricos, Teste T e Teste One-Way ANOVA. Os testes não-paramétricos de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis, foram utilizados para as variáveis que não apresentaram distribuição normal. Todas as análises foram realizadas considerando um intervalo de confiança de 95%.

3 RESULTADOS

3.1 Avaliação Macroscópica

Em relação ao local da ferida cirúrgica, pela avaliação macroscópica não foram observados, deiscência da sutura, seroma, contaminação ou enfisema subcutâneo em nenhum dos grupos e períodos avaliados.

Nos animais que vieram a óbito antes do período de eutanásia foi realizada necropsia, atentando-se ao local estudado. Notou-se no animal do grupo GFM do período de 60 dias grande quantidade de secreção serosa, porém sem aumento de volume local, deiscência de sutura ou estenose no lúmen da traqueia. No animal do grupo GTPE do período de 60 dias, não foram observados secreção serosa ou aumento de volume local, deiscência de sutura do implante, ou redução grave do lúmen traqueal.

3.2 Avaliação Clínico Cirúrgica

Os sinais clínicos avaliados foram estridor traqueal, tosse e dispneia. No grupo GFM sete animais (43,75%) apresentaram algum dos sinais clínicos, com maior ocorrência no período de 15 dias (2 animais - 50%). O grupo GTPE apresentou somente um animal (6%) com um dos sinais clínicos, com ocorrência no período de 30 dias. A Tabela 1 contém os dados observados nos animais e seus respectivos períodos.

Do total de 32 coelhos Nova Zelândia submetidos ao procedimento, dois animais vieram a óbito (12%), ambos do período de 60 dias, um do grupo GFM e outro do grupo GTPE. O animal do grupo GFM apresentou dispneia grave, cianose, posição ortopneica e rápida evolução até o óbito. O animal do grupo GTPE porém, não apresentou sinais clínicos claros antes da ocorrência do óbito.

Tabela 1. Distribuição dos achados clínicos de coelhos submetidos ao reparo de defeito parcial de traqueia com flape do músculo esternocefálico (GFM) e com prótese 3D de Elastômero Termoplástico (GTPE). Jaboticabal, 2022.

	7 dias		15 dias		30 dias		60 dias		TOTAL Teste de Mann-Whitney U (Média de Ranks)	
Grupos avaliados	GFM	GTPE	GFM	GTPE	GFM	GTPE	GFM	GTPE	GFM	GTPE
Estridor	25%	-	50%	-	50%	25%	25%	-	18,50	14,50
Tosse	-	-	50%	-	25%	-	25%	-	18,50*	14,50*
Dispneia	-	-	-	-	-	-	25%	-	17,00	16,00

GFM: Grupo Flape Muscular

GTPE: Grupo Prótese Elastômero Termoplástico

Ausente: (-)

$p < 0,001 = ***$; $p < 0,01 = **$; $p < 0,05 = *$

Estridor e dispneia não apresentaram diferença estatística significativa quando comparados entre os grupos GFM e GTPE (Teste de Mann-Whitney, $p > 0,05$), independente do período analisado. Porém, para o sinal clínico de tosse, houve diferença estatística significante, com maior ocorrência no grupo GFM quando comprado ao grupo GTPE (Teste de Mann-Whitney, $p=0,035$).

3.3 Avaliação das imagens Termográficas

Foram obtidas as imagens termográficas referentes aos animais pertencentes aos grupos GFM e GTPE, as imagens foram capturadas com a câmera FLIR® T-300, em dois momentos, antes da realização do procedimento e antes da eutanásia, aos sete, 15, 30 e 60 dias. Utilizou-se o software FLIR® Tools para a aferição das temperaturas mínima, máxima e a média (Figura 7). Os dados analisados encontram-se na Tabela 2.

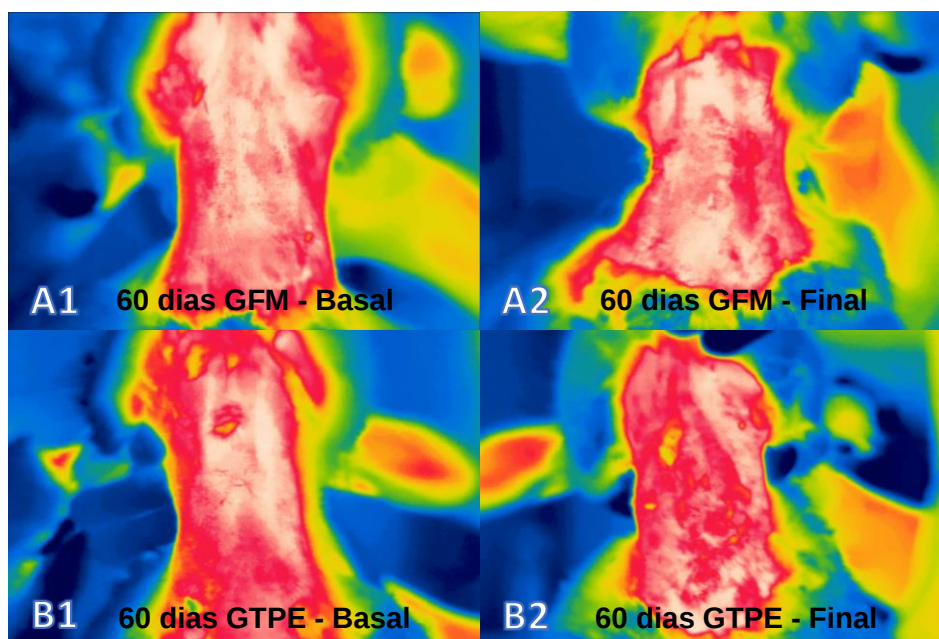


Figura 7. Imagens termográficas da região cervical de coelhos submetidos ao reparo parcial de defeito em traqueia. Em **A1**, imagem da mensuração basal de temperatura da região cervical, em coelho do grupo GFM de 60 dias. **A2**, imagem final da mensuração de temperatura da região cervical, em coelho do grupo GFM de 60 dias. Em **B1**, imagem da mensuração basal de temperatura da região cervical, em coelho do grupo GTPE de 60 dias. **B2**, imagem final da mensuração de temperatura da região cervical, em coelho do grupo GTPE de 60 dias. Jaboticabal, 2022.

Tabela 2. Médias gerais dos dados de temperatura obtidos pelo software FLIR® Tools a partir das imagens capturas pela câmera FLIR® T-300, da região cervical ventral de coelhos, submetidos ao reparo de defeito parcial de traqueia com Flape Muscular (GFM) e implante 3D de TPE (GTPE), nos períodos avaliados de sete, 15, 30 e 60 dias. Jaboticabal, 2022.

	N	Média	Desvio padrão	Média erro padrão	Significância
Temperatura GFM	15	35.9467	0.69294	0.17892	0.764
GTPE	15	35.5300	0.72624	0.18752	

Utilizou-se o Teste One-Way ANOVA e não houve diferença estatística significativa da temperatura entre os grupos GFM e GTPE ou dentro dos grupos, nos períodos avaliados ($F(3,26) = 0,0386$, $(p = 0,764)$).

3.4 Avaliação Traqueoscopia

O exame traqueoscópico foi realizado imediatamente após a eutanásia. O aparelho utilizado foi o endoscópio rígido de 4 mm e 30° (Karl Storz- endoskope®, micro-câmera Telecam SL NTSC®, ótica Hopikins II ® com fonte de luz fria halógena 250 Twin ® e Xenon 100®). O endoscópio foi introduzido na cavidade oral do animal após leve tracionamento lateral da língua, progrediu-se pela região da orofaringe, até que fosse possível a visualização da laringe e traqueia. As imagens foram capturadas e armazenadas por um notebook Acer Aspire 5741- 5775®.

À traqueoscopia observou-se secreção muco amarelada em 46% dos animais do grupo GFM, com maior ocorrência no período de 15 dias (75%), no grupo GTPE 93% dos animais apresentaram ocorrência de secreção. A visualização de tecido exuberante ocorreu somente no grupo GFM, com maior ocorrência no período de 7 dias (100%). Os diferentes graus de estenose foram observados em ambos os grupos, para o grupo GFM o período de 30 dias foi o de maior ocorrência (50%). O GTPE apresentou maior ocorrência no período de 7 dias (50%). A distribuição dos achados traqueoscópicos encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3. Distribuição dos achados traqueoscópicos de coelhos nos períodos avaliados de sete, 15, 30 e 60 dias, nos grupos submetidos ao reparo traqueal parcial com flape do músculo esternocéfálico (GFM), e no grupo com reparo traqueal parcial utilizando implante 3D de Elastômero termoplástico. Jaboticabal, 2022.

	7 dias		15 dias		30 dias		60 dias		TOTAL Teste de Mann- Whitney U (Média de Ranks)	
Grupos	GFM	GTPE	GFM	GTPE	GFM	GTPE	GFM	GTPE	GFM	GTPE
avaliados										
Secreção	25%	100%	75%	100%	50%	75%	33%	100%	11,10**	19,90**
Estenose Leve	-	25%	25%	-	-	-	-	-		
Moderada	-	-	-	-	50%	25%	-	-	15,60	15,40
Acentuada	-	25%	-	-	-	-	-	-		
Tecido exuberante	100%	-	25%	-	50%	-	33%	-	18,50**	12,50**

Estenose: 0%: ausente, < 25%: discreta, 26%-50%: moderada, > 50%: acentuada

GFM: Grupo Flape Muscular

GTPE: Grupo Prótese Elastômero Termoplástico

Ausente: (-)

p < 0,001 = ***; p < 0,01 = **; p < 0,05 = *

A visualização de secreção foi estatisticamente significativa no grupo GTPE (Teste de Mann-Whitney, p=0,006) quando comparado com o grupo GFM. Bem como a visualização de tecido exuberante foi estatisticamente significativa no grupo GFM (Teste de Mann-Whitney, p=0,001) quando comparado ao grupo GTPE. A ocorrência de estenose não apresentou diferença estatística nos períodos e grupos avaliados (p=0,95). As imagens traqueoscópicas dos grupos GFM e GTPE, no período de 60 dias, encontram-se na Figura 8.

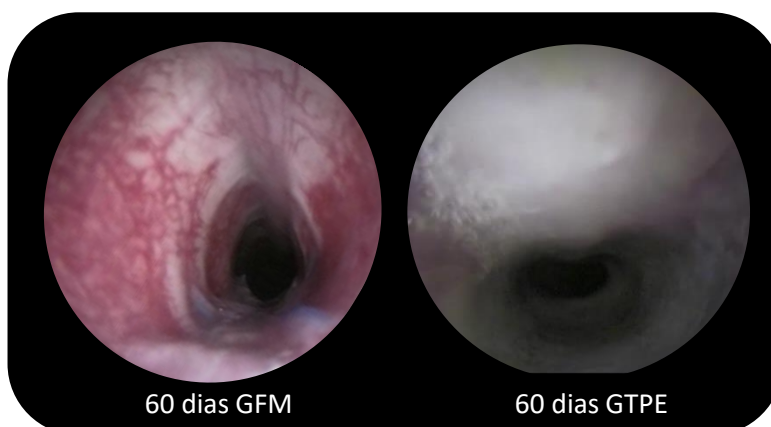


Figura 8. Imagens traqueoscópicas dos grupos GFM e GTPE de coelhos no período de 60 dias. Os animais apresentaram total recuperação funcional e patência do lúmen traqueal. O GTPE apresentou acúmulo de secreção sobre a prótese em todos os períodos avaliados com diferença estatística quando comparado ao grupo GFM (Teste de Mann-Whitney $p=0,006$). Jaboticabal, 2022.

3.5 Análises Histopatológicas

Observou-se à leitura o grau de infiltrado inflamatório (células polimorfas ou mononucleares) e de neovascularização.

Foi possível avaliar no grupo GFM as áreas de interface entre traqueia e flape muscular. Observou-se a formação de novo epitélio na região do defeito traqueal nos animais a partir de 30 dias (75%) e 60 dias (100%), cobrindo completamente o lúmen na região do flape muscular.

À microscopia identificou-se mucosa respiratória completa, recém-formada por epitélio pseudoestratificado, células caliciformes e cílios. A área de lesão era composta por proliferação discreta de tecido conjuntivo imaturo, formado por fibroblastos reativos e infiltrado inflamatório mononuclear focal e discreto. Além de áreas de neovascularização discreta e hiperemia passiva. Não houve necrose intensa com solução de continuidade no local, evidenciando assim integração entre o último anel traqueal e o músculo esternocéfálico (Figura 9).

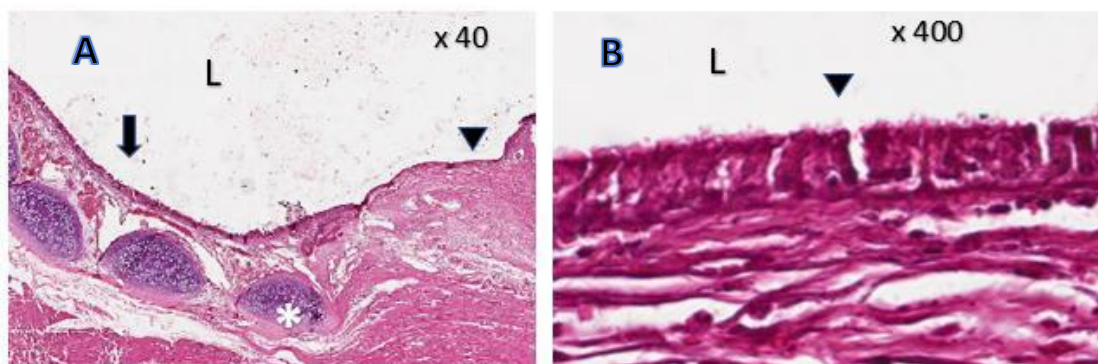


Figura 9. Fotomicrografias das secções transversais, da região de interface entre o último anel traqueal e flape do músculo esternocefálico de coelhos submetidos ao reparo de defeito após 30 dias. Área luminal (L). **A**, Corte transversal da cartilagem hialina do último anel traqueal (*). Mucosa respiratória normal (seta) (A; B). Crescimento interno típico de mucosa respiratória traqueal (cabeça de seta) sobre a região do flape. **B**, Crescimento de novo epitélio respiratório pseudoestratificado, ciliar e com células caliciformes (cabeça de seta). Jaboticabal, 2022. Coloração de Hematoxilina-Eosina (HE).

As próteses de TPE foram removidas do grupo GTPE devido à impossibilidade de realização do corte histológico. Foi avaliado então a área circundante a interface prótese 3D de TPE e traqueia. Somente no período de sete dias observou-se infiltrado de polimorfonucleares (25%), mas sem diferença estatística ($p=0,47$) quando comparado com os demais períodos do grupo GTPE analisados. O infiltrado predominante nos tempos avaliados (15, 30 e 60 dias) foi de células inflamatórias mononucleares, porém não houve diferença estatística em relação ao tipo ou intensidade de infiltrado inflamatório ou neovascularização dentro dos períodos avaliados no grupo GTPE.

À microscopia identificou-se a área de lesão circundante a interface prótese 3D de TPE e traqueia, composta por hipertrofia de condrócitos, proliferação de tecido conjuntivo constituído por fibroblastos reativos e infiltrado inflamatório mononuclear focal moderado. Além de áreas de neovascularização moderada e hiperemia passiva. Ausentes áreas de necrose, edema ou solução de continuidade no local de implantação da prótese 3D de TPE, em nenhum dos tempos avaliados (Figura 10).

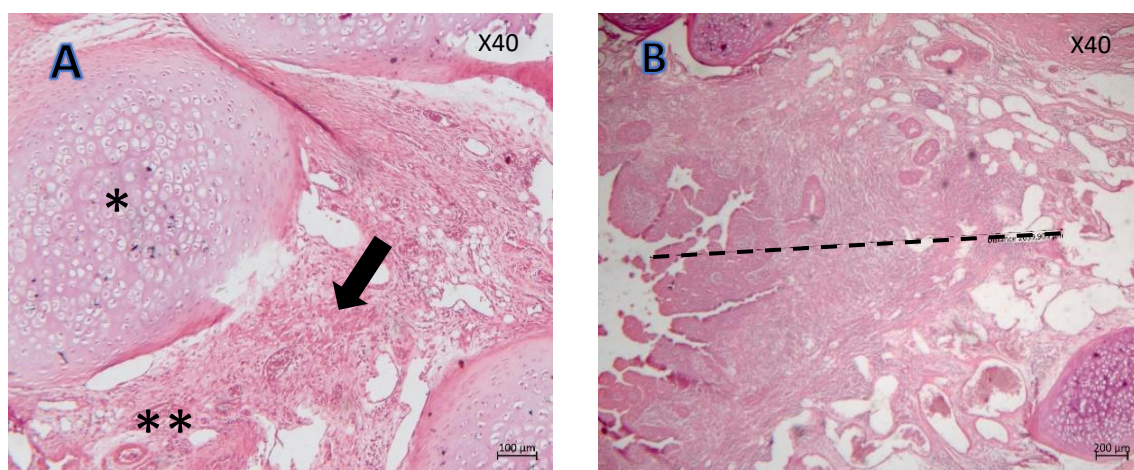


Figura 10. Fotomicrografias das secções transversais da área circundante à interface prótese 3D de TPE e da traqueia de coelhos submetidos ao reparo de defeito após 60 dias. **A**, Corte transversal da cartilagem hialina do anel traqueal, presença de hipertrofia de condrócitos (*), neovascularização (**) e tecido conjuntivo com fibroblastos reativos (seta). **B**, Corte longitudinal a área circundante a interface prótese 3D de TPE e traqueia, com tecido de reparação na área tracejada. Jaboticabal, 2022. Coloração de Hematoxilina-Eosina (HE).

4. DISCUSSÃO

O tecido traqueal é composto em grande parte por anéis de cartilagem hialina e mucosa respiratória na superfície luminal. A cartilagem presente é capaz de sustentar a patência da traqueia durante a respiração e apresenta elasticidade suficiente para suportar as alterações de pressões durante a tosse (Jung *et al.*, 2016a).

Os sinais respiratórios de tosse, estridor e dispneia são achados frequentes e são muitas vezes avaliados em estudos com o emprego de próteses ou reparos traqueais (H.G. e C.D., 2016; Lee *et al.*, 2017; Weber *et al.*, 2021). Em estudo realizado por Park e colaboradores, (2019) com implantação de traqueia artificial confeccionada em impressão 3D, juntamente com células epiteliais autólogas, a maioria dos coelhos apresentou sons respiratórios anormais, como estridor, logo após o procedimento de implantação, mas com melhora do quadro ao longo do período de 12 meses avaliado. Porém, Lee e colaboradores, (2017), ao submeterem coelhos a

implantação de prótese traqueomimética de policaprolactona (PCL), não observaram distúrbios respiratórios, bem como no presente estudo, em que no último período de avaliação, aos 60 dias, não houve ocorrência de sinais respiratórios no grupo GTPE.

O grupo GFM, diferente do GTPE apresentou ao menos um sinal respiratório durante todo o período de observação, os achados histopatológicos de hiperemia passiva, que pode indicar congestão venosa, e o tecido exuberante visualizado na traqueoscopia podem sugerir a causa dessas manifestações. Além disso, Kim et al., (2017), relatam a utilização de flap miofascial de epigástrica para o reparo de defeito traqueal em suínos, onde observou-se congestão venosa e ao exame de broncoscopia havia a presença de secreção amarelada sobre o local da lesão, assim como observado na avaliação traqueoscópica do grupo GFM do presente estudo, o que juntamente com os achados histológicos e de imagem do grupo flape muscular podem ter culminado nos sinais clínicos respiratórios observados predominantemente neste grupo.

A termografia foi utilizada para a monitoração da ferida cirúrgica, e em estudos anteriores (Bardhan *et al.*, 2016; Gurjarpadhye *et al.*, 2015; Romanò *et al.*, 2011), mostrou-se eficaz como método de auxílio no diagnóstico de infecções e inflamação de feridas e do leito cirúrgico. Não houve diferença estatística entre os grupos GFM e GTPE quando analisados os achados da termografia, das temperaturas capturadas imediatamente antes do procedimento cirúrgico e após cada período de avaliação, este fato somado com os dados obtidos em exame histopatológico que evidencia a formação de mucosa respiratória no grupo GFM a partir do período de 30 dias de pós-operatório, sugere uma redução do processo inflamatório com evolução do processo de regeneração tecidual. Essa hipótese é reforçada por Park e colaboradores, (2019), que observaram a presença de reação inflamatória no grupo controle de implantação de bioprótese 3D traqueal, que resultou na inibição da regeneração de células epiteliais, não havendo a formação de mucosa respiratória. Porém no grupo experimental, as células epiteliais diferenciaram-se em ciliadas e foram observadas em todos os coelhos a partir de 90 dias após o procedimento cirúrgico, com uma estrutura semelhante a uma traqueia normal, grupo este com resposta inflamatória mínima observada.

Para o grupo GTPE, a variação não significativa de temperatura pode indicar uma não manutenção da resposta inflamatória aguda ao material da prótese 3D de elastômero termoplástico, esses dados em conjunto podem indicar uma boa aceitação tecidual a prótese 3D de elastômero termoplástico. Somente no período de sete dias após procedimento cirúrgico que o padrão de resposta inflamatória aguda (Luo *et al.*, 2016), com poliforonucleares, foi evidenciado, nos demais períodos manteve-se padrão moderado de mononucleares. A termografia foi utilizada com acurácia na identificação do processo inflamatório agudo em seios paranasais (Ishimaru e Ishimaru, 2020), e após procedimento cirúrgico para a extração de molares em humanos (Christensen *et al.*, 2012), o que evidencia a alta precisão deste método.

A avaliação do lúmen traqueal dos animais foi realizada por meio do exame de traqueoscopia, executado após cada momento de eutanásia, as reduções de lúmens observadas até o período de 30 dias, não se mantiveram na análise final, aos 60 dias, em nenhum dos grupos avaliados. Em estudo prévio observou-se que a simples lesão de submucosa traqueal é capaz de induzir quadros graves de estenose, com alta taxas de mortalidade e que a maturação da cicatriz da lesão é definitiva aos 28 dias pós indução em coelhos (Zhang *et al.*, 2020). No presente estudo as alterações de redução de lúmen sugerem não ter sido de caráter progressivo, uma vez que não foram visualizados tais achados aos 60 dias de observação. Destaca-se ainda a ausência de colapsos graves ao exame de traqueoscopia, pois em estudo realizado por Dang e outros, (2021), a ocorrência de colapsos traqueias graves em coelhos submetidos ao transplante de traqueias descelularizadas, evoluiu para óbito em todos os animais do grupo experimental.

A presença de secreção em próteses ou procedimentos reconstrutivos do lúmen traqueal é observado por vários estudos (Chen *et al.*, 2021; Fiorelli *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2017; Maughan *et al.*, 2017), uma vez que o próprio local da prótese ou reconstrução permite a estase do muco produzido ao longo da traqueia, devido à ausência do sistema ciliar responsável pela expectoração do muco (Bustamante-Marin e Ostrowski, 2017). Porém, torna-se preocupante quando há a formação de retenções que bloqueiam a passagem de ar, havendo a necessidade de intervenção com métodos auxiliares como a broncoscopia (Bacon *et al.*, 2014). Em ambos os

grupos estudados não houve necessidade de intervenção para remoção de plugs mucosos que impossibilitassem a passagem de ar.

A presença de fibroblastos reativos e tecido conjuntivo de reparação circundantes a área da prótese 3D de elastômero termoplástico (TPE), observados histologicamente, é um resultado indesejado oriundo da cicatrização primária (Wynn e Ramalingam, 2012). Dang e colaboradores, (2021), observaram em coelhos que a presença de tecido conjuntivo no local da lesão foi uma complicação, uma vez que esse tecido proliferou para o interior do lúmen traqueal e levou a estenose, visualizada a partir de 60 dias após o procedimento inicial e sem regressão desta formação. No presente estudo, aos 60 dias de avaliação, o tecido conjuntivo fibrótico ficou confinado as áreas circundantes a prótese 3D de elastômero termoplástico, sem impedir o fluxo de ar, pois não apresentou invasão ao lúmen ou compressão externa significativa.

O surgimento da tecnologia de impressão 3D trouxe inúmeras possibilidades para a engenharia de tecidos (Bai *et al.*, 2017). No presente estudo a prótese traqueal projetada e impressa em 3D, permitiu que as dimensões anatômicas fossem correspondentes à de uma traqueia de coelho hígido, demonstrando a eficácia de personalização e adaptação das próteses 3D ao local de interesse, estudos realizados por Jung e colaboradores, (2016), com o emprego de próteses parciais 3D em poliuretano obtiveram resultados semelhantes ao do presente estudo, com manutenção da patência traqueal, boa acomodação da prótese ao leito da lesão e ausência de sinais de contaminação.

Os resultados encontrados sugerem que o elastômero termoplástico utilizado para a confecção da prótese parcial de traqueia apresentou compatibilidade tecidual, além de agir como suporte funcional sólido tanto nos estágios iniciais, de 7 e 15 dias, quanto no período final de avaliação, aos 30 e 60 dias após a cirurgia de reparação parcial da traqueia. Assim este estudo destaca que pela primeira vez, um defeito parcial em tranqueia foi corrigido com o Elastômero Termoplástico (TPE) da marca TrueFlex® em um modelo animal.

5. CONCLUSÃO

A prótese 3D de Elastômero Termoplástico (TPE) mostrou-se viável como implante em defeitos parciais de traqueia, com mínimas complicações respiratórias ao longo do período de 60 dias, não havendo fistulação, deiscência, ou estenoses que torne contraindicado a utilização desta técnica. Os achados de traqueoscopia e o processo inflamatório observado corroborou com os achados descritos em outros estudos com materiais biocompatíveis, não havendo ainda a necessidade de imunossupressores para evitar a rejeição da prótese.

Referências

- An, J., Teoh, J. E. M., Suntornnond, R., e Chua, C. K. (2015) Design and 3D Printing of Scaffolds and Tissues. **Engineering**, 1(2), 261–268. doi:10.15302/j-eng-2015061
- Bacon, J. L., Patterson, C. M., e Madden, B. P. (2014) Indications and interventional options for non-resectable tracheal stenosis. **Journal of Thoracic Disease**, 6(3), 258–270. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2013.11.08
- Bai, J., Xia, D., Fu, W., Gao, B., Gao, M., Zhang, H., Chen, M., Witman, N., Xu, Z., He, X., Feng, B., Zheng, J., Dong, W., e Yin, M. (2017) Tissue-engineered trachea from a 3D-printed scaffold enhances whole-segment tracheal repair. **Scientific Reports**, 7(1), 1–12. doi:10.1038/s41598-017-05518-3
- Barclay, R. S., McSwan, N., e Welsh, T. M. (1957) Tracheal Reconstruction without the Use of Grafts. **Thorax**, 12(3), 177–180. doi:10.1136/thx.12.3.177
- Bardhan, S., Bhowmik, M. K., Nath, S., e Bhattacharjee, D. (2016) A review on inflammatory pain detection in human body through infrared image analysis. 2015 **International Symposium on Advanced Computing and Communication**, ISACC 2015, 251–257. doi:10.1109/ISACC.2015.7377350
- Begnaud, A., Connett, J. E., Harwood, E. M., Jantz, M. A., e Mehta, H. J. (2015) Measuring central airway obstruction: What do bronchoscopists do? **Annals of the**

American Thoracic Society, 12(1), 85–90. doi:10.1513/AnnalsATS.201406-268OC

Bilska, A., Stangret, A., Pyzlak, M., Wojdasiewicz, P., e Szukiewicz, D. (2020) Skin surface infrared thermography in pressure ulcer outcome prognosis. **Journal of Wound Care**, 29(12), 707–718. doi:10.12968/jowc.2020.29.12.707

Bustamante-Marin, X. M., e Ostrowski, L. E. (2017) Cilia and Mucociliary Clearance. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, 9(4), a028241. doi:10.1101/cshperspect.a028241

Chen, D. F., Chen, Y., Zhong, C. H., Chen, X. B., e Li, S. Y. (2021) Long-term efficacy and safety of the Dumon stent for benign tracheal stenosis: A meta-analysis. **Journal of Thoracic Disease**, 13(1), 82–91. doi:10.21037/jtd-20-2327

Christensen, J., Matzen, L. H., Vaeth, M., Schou, S., e Wenzel, A. (2012) Thermography as a quantitative imaging method for assessing postoperative inflammation. **Dentomaxillofacial Radiology**, 41(6), 494–499. doi:10.1259/dmfr/98447974

Dang, L. H., Tseng, Y., Tseng, H., e Hung, S. H. (2021) Partial decellularization for segmental tracheal scaffold tissue engineering: A preliminary study in rabbits. **Biomolecules**, 11(6). doi:10.3390/biom11060866

Etienne, H., Fabre, D., Gomez Caro, A., Kolb, F., Mussot, S., Mercier, O., Mitilian, D., Stephan, F., Fadel, E., e Darteville, P. (2018) Tracheal replacement. **European Respiratory Journal**, 51(2), 1702211. doi:10.1183/13993003.02211-2017

Fiorelli, A., Mazzone, S., Di Crescenzo, V. G., Costa, G., Del Prete, A., Vicidomini, G., Mazzone, A., e Santini, M. (2014) A simple technique to control placement of Dumon stent in subglottic tracheal stenosis. **Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery**, 18(3), 390–392. doi:10.1093/icvts/ivt504

Forni, M. F., Peloggia, J., Braga, T. T., Chinchilla, J. E. O., Shinohara, J., Navas, C. A., Camara, N. O. S., e Kowaltowski, A. J. (2017) Caloric Restriction Promotes Structural and Metabolic Changes in the Skin. **Cell Reports**, 20(11), 2678–2692. doi:10.1016/j.celrep.2017.08.052

Genden, E. M., e Govindaraj, S. (2006) Allograft tracheoplasty technique for management of refractory tracheal stenosis. **Annals of Otolaryngology, Rhinology and**

Laryngology, 115(4), 302–305. doi:10.1177/000348940611500409

Grillo, H. C., e Mathisen, D. J. (1990) Primary tracheal tumors: Treatment and results. **The Annals of Thoracic Surgery**, 49(1), 69–77. doi:10.1016/0003-4975(90)90358-D

Gurjarpadhye, A. A., Parekh, M. B., Dubnika, A., Rajadas, J., e Inayathullah, M. (2015) Infrared Imaging Tools for Diagnostic Applications in Dermatology. **SM journal of clinical and medical imaging**, 1(1), 1–5. Obtido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26691203>%0A<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4683617>

H.G., A., e C.D., W. (2016) Complications after tracheal resection and reconstruction: Prevention and treatment. **Journal of Thoracic Disease**, 8(Suppl 2), S160–S167. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.86

Ishimaru, T., e Ishimaru, H. (2020) Thermography for the Diagnosis of Acute Inflammation in the Paranasal Sinus. **International Archives of Otorhinolaryngology**, 24(2), E215–E220. doi:10.1055/S-0039-1698778

Joo, Y.-H., Park, J.-H., Cho, D.-W., e Sun, D.-I. (2013) Morphologic assessment of polycaprolactone scaffolds for tracheal transplantation in a rabbit model. **Tissue Engineering and Regenerative Medicine**, 10(2), 65–70. doi:10.1007/s13770-013-0358-8

Jung, S. Y., Lee, S. J., Kim, H. Y., Park, H. S., Wang, Z., Kim, H. J., Yoo, J. J., Chung, S. M., e Kim, H. S. (2016a) 3D printed polyurethane prosthesis for partial tracheal reconstruction: a pilot animal study. **Biofabrication**, 8(4), 045015. doi:10.1088/1758-5090/8/4/045015

Jung, S. Y., Lee, S. J., Kim, H. Y., Park, H. S., Wang, Z., Kim, H. J., Yoo, J. J., Chung, S. M., e Kim, H. S. (2016b) 3D printed polyurethane prosthesis for partial tracheal reconstruction: A pilot animal study. **Biofabrication**, 8(4). doi:10.1088/1758-5090/8/4/045015

Kim, W. S., Chang, J. W., Jang, W. S., Seo, Y. J., Kang, M. L., Sung, H. J., Kim, D. H., Kim, J. M., Park, J. H., Ban, M. J., Na, G., Shin, S. H., Byeon, H. K., Koh, Y. W., Kim, S. H., Baik, H. K., e Choi, E. C. (2017) Tracheal reconstruction with a free vascularized myofascial flap: Preclinical investigation in a porcine model to human clinical application. **Scientific Reports**, 7(1), 1–10. doi:10.1038/s41598-017-10733-z

Langer, R., e Vacanti, J. P. (1993) Tissue Engineering. **Science**, 260 (5110), 920–926. doi:10.1126/science.8493529

Lee, J. Y., Park, J. H., Son, S. J., Han, M., Kim, G., Kang, S. S., Choi, S. H., e Cho, D. W. (2017) Evaluation of Immunosuppressive Therapy Use for Tracheal Transplantation with Trachea-Mimetic Bellows Scaffolds in a Rabbit Model. **BioMed Research International**, 2017. doi:10.1155/2017/5205476

Luo, B., Wang, J., Liu, Y., Liu, Z., Shen, Z., Shi, R., Liu, Y. Q., Jiang, M., Wu, Y., e Zhang, Z. (2016) Phagocyte respiratory burst activates macrophage erythropoietin signalling to promote acute inflammation resolution. **Nature Communications**, 7, 1–14. doi:10.1038/ncomms12177

Maughan, E. F., Butler, C. R., Crowley, C., Teoh, G. Z., Hondt, M. Den, Hamilton, N. J., Hynds, R. E., Lange, P., Ansari, T., Urbani, L., Janes, S. M., Coppi, P. De, Birchall, M. A., e Elliott, M. J. (2017) A comparison of tracheal scaffold strategies for pediatric transplantation in a rabbit model. **Laryngoscope**, 127(12), E449–E457. doi:10.1002/lary.26611

McKeen, L. W. (2013) Plastics Used in Medical Devices. **Handbook of Polymer Applications in Medicine and Medical Devices**. Elsevier Inc. doi:10.1016/B978-0-323-22805-3.00003-7

Mondoni, M., Rinaldo, R. F., Carlucci, P., Terraneo, S., Saderi, L., Centanni, S., e Sotgiu, G. (2020) Bronchoscopic sampling techniques in the era of technological bronchoscopy. **Pulmonology**, (xx). doi:10.1016/j.pulmoe.2020.06.007

Noh, K. B., Mohamad, I., Maruthamuthu, T., Nadarajah, S., e Nik Hassan, N. F. H. (2018) Paraplegia as a rare complication of tracheal resection anastomosis. **International Journal of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery**, 4(3), 823. doi:10.18203/issn.2454-5929.ijohns20181877

Park, J. H., Yoon, J. K., Lee, J. B., Shin, Y. M., Lee, K. W., Bae, S. W., Lee, J. H., Yu, J. J., Jung, C. R., Youn, Y. N., Kim, H. Y., e Kim, D. H. (2019) Experimental Tracheal Replacement Using 3-dimensional Bioprinted Artificial Trachea with Autologous Epithelial Cells and Chondrocytes. **Scientific Reports**, 9(1), 1–11. doi:10.1038/s41598-019-38565-z

Parkinson, L., Kuzma, C., Wuenschmann, A., e Mans, C. (2017) Esophageal smooth

muscle hypertrophy causing regurgitation in a rabbit. **Journal of Veterinary Medical Science**, 79(11), 1848–1852. doi:10.1292/jvms.17-0296

Romanò, C. L., Romanò, D., Dell'Oro, F., Logoluso, N., e Drago, L. (2011) Healing of surgical site after total hip and knee replacements show similar telethermographic patterns. **Journal of Orthopaedics and Traumatology**, 12(2), 81–86. doi:10.1007/s10195-011-0135-1

Siciliani, A., Rendina, E. A., e Ibrahim, M. (2018) State of the art in tracheal surgery: A brief literature review. **Multidisciplinary Respiratory Medicine**, 13(1), 1–7. doi:10.1186/s40248-018-0147-2

Tappa, K., e Jammalamadaka, U. (2018) Novel biomaterials used in medical 3D printing techniques. **Journal of Functional Biomaterials**, 9(1). doi:10.3390/jfb9010017

Weber, J. F., Rehmani, S. S., Baig, M. Z., Lebovics, R., Raad, W., Connery, C., e Bhora, F. Y. (2021) Novel composite trachea grafts using 3-dimensional printing. **JTCVS Open**, 5(March), 152–160. doi:10.1016/j.xjon.2020.11.001

Wright, C. D., Grillo, H. C., Wain, J. C., Wong, D. R., Donahue, D. M., Gaissert, H. A., e Mathisen, D. J. (2004) Anastomotic complications after tracheal resection: Prognostic factors and management. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, 128(5), 731–739. doi:10.1016/j.jtcvs.2004.07.005

Wynn, T. A., e Ramalingam, T. R. (2012) Mechanisms of fibrosis: Therapeutic translation for fibrotic disease. **Nature Medicine**, 18(7), 1028–1040. doi:10.1038/nm.2807

Zhang, G., Wang, J., e Zeng, Y. (2020) A modified rabbit model of tracheal stenosis and a household endoscope. More simplicity and accessibility. **Acta Cirurgica Brasileira**, 35(11), 1–9. doi:10.1590/ACB351104