PAULO ISAO SASSAKI NETO

**Estudo experimental comparativo de remendos arteriais de
polidimetilsiloxano com reforço de tecido de poliéster (PDMSr)
versus politetrafluoretileno expandido (PTFEe) em aorta de coelhos**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção de
título de Doutor em Ciências.

Programa de: Clínica Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Nelson De Luccia

**São Paulo
2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Sasaki Neto, Paulo Isao

Estudo experimental comparativo de remendos arteriais de polidimetilsiloxano com reforço de tecido de poliéster (PDMSr) versus politetrafluoretileno expandido (PTFEe) em aorta de coelhos / Paulo Isao Sasaki Neto. -- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Clínica Cirúrgica.

Orientador: Nelson De Luccia.

Descritores: 1.Prótese vascular 2.Endotélio vascular 3.Grau de desobstrução vascular 4.Implante de prótese vascular 5.Enxerto vascular 6.Dimetilpolisiloxanos 7.Silicones 8.Poliésteres 9.Politetrafluoretileno 10.Aorta abdominal/cirurgia 11.Coelhos 12.Implantes experimentais 13.Estudo comparativo

USP/FM/DBD-320/14

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Pesquisa em Cirurgia Experimental (LIM-26) do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O projeto de pesquisa foi aprovado na Comissão de Ética pela Análise de Projetos (CAPPesq), da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob o registro 128/10, em 18/08/2010.

*Aos meus pais e irmãos, Paulo e “Fátima”, e
Patrícia e Patryck, pelo amor incondicional, pelos
ensinamentos de virtudes e pela ajuda na formação de
caráter, e, especialmente, por sempre acreditarem em
mim.*

*À Emanuelle, pelo amor, pela amizade e pelo
companheirismo.*

*À minha segunda família, Felas, pela amizade e
pelo apoio.*

AGRADECIMENTOS

Ao professor Doutor Nelson De Luccia, professor titular da Disciplina de Cirurgia Vascular da FMUSP, pela oportunidade, pela confiança, pelos ensinamentos, pela colaboração e pelo apoio em todo o desenvolvimento e toda a execução deste projeto.

Ao professor Doutor Luiz Francisco Poli de Figueiredo (*in memorian*), pelo apoio e pela ajuda na viabilização da realização deste projeto junto ao Laboratório de Técnica Cirúrgica da FMUSP.

Ao professor Mestre Fernando Kauffmann Barbosa, Professor de Bioestatística do Centro Universitário Lusíada (UNILUS), pela ajuda na elaboração e correção dos dados desta tese.

Ao colega Oliver Guilherme Da Silva, médico patologista, cujo auxílio foi de suma importância na confecção, documentação fotográfica e interpretação dos resultados da avaliação microscópica das peças.

Aos técnicos do Laboratório de Técnica Cirúrgica da FMUSP, em especial, ao Cláudio, ao Elias e ao Santana, pelo inestimável suporte oferecido.

Aos funcionários do Centro de Estudos de Doenças Vasculares e do Pé Diabético, em especial, os técnicos Renato e Ezequiel, pela ajuda e confecção dos substitutos em Silicone.

Aos amigos do Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital Jardim Cuiabá, Drs. Nasser Hussein Mahfouz, Eduardo Mulinari Darold, Augusto Oliveira, Cid Alexandre, Mariana Atilio e Fernanda Betaglia, pelo aprendizado na especialidade, pela amizade, pelo estímulo para realização deste projeto e pela cobertura em minhas constantes ausências.

Aos colegas de pós-graduação Fábio Rodrigues do Espírito Santo, Fernanda Apolonio, Laila Massad, Inez Ohashi Torres e Karina Rosa, pelo apoio, pelos ensinamentos, pelo tempo despendido e pelos conhecimentos compartilhados.

Aos professores, médicos assistentes, preceptores e médicos residentes do Serviço de Cirurgia Vascular do HC/FMUSP, pelo convívio e pela receptividade apresentada.

Ao casal de amigos Aritony e Letícia, por me acolherem com carinho em seu lar durante minha estadia semanal em São Paulo.

Aos meus sogros, Venesiano e Almeri, pelo carinho e pela atenção sempre dispensados.

Aos amigos que, de alguma forma, apoiaram este projeto.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE SIGLAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE GRÁFICOS

LISTA DE QUADROS

RESUMO

SUMMARY

1 INTRODUÇÃO	2
2 OBJETIVOS	8
3 MATERIAL E MÉTODO	10
3.1 Animal de experimentação	10
3.2 Remendos	10
3.3 Plano Experimental	12
3.3.1 Grupos	12
3.3.2 Técnica Anestésica	13
3.3.3 Técnica Operatória	13
3.3.4 Acompanhamento pós-operatório	15
3.4 Avaliação das próteses	16
3.4.1 Arteriografia de controle	16
3.4.2 Análise macroscópica, documentação fotográfica e retirada da peça	17
3.4.3 Microscopia	17
3.5 Dados Coletados	17
3.6 Análise dos Dados	18
4 RESULTADOS	20
4.1 Sobrevida	20
4.2 Tempo Operatório	21
4.3 Peso	21
4.4 Complicações	21
4.5 Patência	22

4.6 Aspecto Macroscópico	23
4.7 Microscopia.....	25
4.7.1 Microscopia eletrônica de varredura	25
4.7.2 Microscopia ótica	32
4.8 Correlações entre sobrevida <i>versus</i> peso e tempo operatório	35
5 DISCUSSÃO	38
6 CONCLUSÃO	43
7 ANEXOS	45
Anexo A - Quadro Resumo da Análise Estatística	45
Anexo B - Planilha 1 - dados coletados	46
8 REFERÊNCIAS	48

LISTA DE ABREVIATURAS

cm	centímetro
Fr	<i>french</i> (unidade)
Kg	quilograma
libras/pol ²	libras por polegadas ao quadrado
mg	miligrama
mL	mililitro
mm	milímetro(s)
<i>n</i>	tamanho da amostra de cada grupo
<i>p</i>	proporção estimada mais rara
U	unidade(s) internacional(is)
<i>x</i>	número
®	marca registrada

LISTA DE SIGLAS

AFSSAPS	<i>Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVC	<i>Acidente Vascular Cerebral</i>
CaPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HC/FMUSP
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HC	Hospital das Clínicas
ICI	<i>Imperial Chemical Industries</i>
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia
PDMS	Polidimetilsiloxano
PDMSr	Polidimetilsiloxano com Reforço em Poliéster
PO	Dias de pós-operatório
PTFE	Politetrafluoretileno
PTFEe	Politetrafluoretileno Expandido
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Comparação das médias de tempo operatório entre os grupos.....	21
Tabela 2	Comparação das médias de peso entre os grupos.....	21
Tabela 3	Comparação das complicações entre os grupos.	22
Tabela 4	Comparação entre o aspecto macroscópico das peças.	23
Tabela 5	Comparação da cobertura tecidual entre os grupos.....	35
Tabela 6	Correlação entre sobrevida <i>versus</i> peso e tempo operatório	36

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Desenho esquemático da produção das próteses tubulares em PDMSr.....	11
Figura 2	Exemplo esquemático da retirada de segmento de prótese tubular de PDMSr para utilização como remendo arterial.	11
Figura 3	Exemplo esquemático da retirada de segmento de prótese tubular de PTFEe para utilização como remendo arterial.	12
Figura 4	Ilustração demonstrando o coelho durante procedimento com a aorta já reparada	14
Figura 5	Ilustração o tempo principal do procedimento	15
Figura 6	Ilustração demonstrando o coelho durante arteriografia com artéria femoral dissecada, cateterizada e com cateter na altura da bifurcação da aorta.	16
Figura 7	Exemplos de arteriografias do grupo PDMSr. Imagens com incidência pósterio-anterior na fileira superior e Perfil na fileira inferior.	22
Figura 8	Exemplos de arteriografias do grupo PTFEe. Imagens com incidência pósterio-anterior na fileira superior e Perfil na fileira inferior.	23
Figura 9	Remendo arterial de PDMSr com pequena reação tecidual.	24
Figura 10	Remendo arterial de PDMSr com moderada reação tecidual.....	24
Figura 11	Remendo arterial de PTFEe com pequena reação tecidual.	24
Figura 12	Remendo arterial de PTFEe com moderada reação tecidual.....	25
Figura 13	Remendo arterial de PTFEe com grande reação tecidual. Observa-se a linha de sutura (setas).	25
Figura 14	Remendo arterial de PDMSr. Peça sendo preparada para microscopia eletrônica de varredura.....	26
Figura 15	Remendo arterial de PTFEe. Peça sendo preparada para microscopia eletrônica de varredura. Observa-se revestimento apenas nas bordas da prótese.....	26

Figura 16	Microscopia Eletrônica de Varredura, corte longitudinal com aumento de 40x, grupo PDMSr.	27
Figura 17	Microscopia Eletrônica de Varredura, corte longitudinal com aumento de 60x, grupo PDMSr.	28
Figura 18	Microscopia Eletrônica de Varredura, corte longitudinal com aumento de 500x, grupo PDMSr.	28
Figura 19	Microscopia Eletrônica de Varredura, corte longitudinal com aumento de 1.000x, grupo PDMSr.	29
Figura 20	Microscopia Eletrônica de Varredura, corte transversal com aumento de 100x, grupo PDMSr.	29
Figura 21	Microscopia Eletrônica de Varredura, corte longitudinal com aumento de 60x, grupo PDMSr.	30
Figura 22	Microscopia Eletrônica de Varredura, corte longitudinal com aumento de 30x, grupo PTFEe.	30
Figura 23	Microscopia Eletrônica de Varredura, corte longitudinal com aumento de 100x, grupo PTFEe.	31
Figura 24	Microscopia Eletrônica de Varredura, corte transversal com aumento de 100x, grupo PTFEe.	31
Figura 25	Microscopia Eletrônica de Varredura, corte transversal com aumento de 300x, grupo PTFEe.	32
Figura 26	Microscopia óptica com corte transversal de aorta com remendo arterial de PDMSr com aumento de 10 vezes.	33
Figura 27	Microscopia óptica com corte transversal de aorta com remendo arterial de PDMSr com aumento de 20 vezes.	33
Figura 28	Microscopia óptica com corte transversal de aorta com remendo arterial de PDMSr com aumento de 20 vezes.	34
Figura 29	Microscopia óptica com corte transversal de aorta com remendo arterial de PTFEe com aumento de 10 vezes.	34
Figura 30	Microscopia óptica com corte transversal de aorta com remendo arterial de PTFEe com aumento de 20 vezes.	35

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Número de publicações por ano na base de dados PUBMED, utilizando os descritores (patch) AND ((vascular) OR (arterial)). 3
Gráfico 2	Curva Atuarial (p= 0.218) 20

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Fórmula química do Polidimetilsiloxano (PDMS).....	5
Quadro 2	Reação química da hidrolização do dimetilclorosilano.....	5
Quadro 3	Reação química da hidrolização do dimetoxidimetilsilano.....	6

RESUMO

Sassaki Neto PI. *Estudo experimental comparativo de remendos arteriais de polidimetilsiloxano com reforço de tecido de poliéster (PDMSr) versus politetrafluoretileno expandido (PTFEe) em aorta de coelhos* (Tese). São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2014.

Introdução: Apesar de bons resultados descritos na literatura, o substituto ideal para a utilização como remendo no fechamento arterial ainda não existe. Por este motivo, ainda há espaço para a busca por remendo que seja biocompatível, e que apresente facilidade de manuseio e resultados satisfatórios. Avaliamos remendos arteriais de silicone (polidimetilsiloxano com reforço em poliéster – PDMSr) em comparação com remendos arteriais de PTFEe. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho é comparar, em modelo experimental, em coelhos, os resultados de remendos arteriais feitos em PDMSr com remendos de PTFEe. **Materiais e Método:** A amostra foi definida em 10 animais que completassem todas as etapas da pesquisa em cada grupo. Os animais foram submetidos à laparotomia mediana e abertura longitudinal da aorta de aproximadamente 8mm, realizando-se o seu fechamento com remendo do grupo selecionado, seguido do fechamento por planos. Os animais foram mantidos em biotério até o 60º PO, quando, então, realizou-se arteriografia de controle, e análise macro e microscópica de peça. **Resultados:** Para se atingir a amostra desejada, foram necessários 12 procedimentos no grupo PDMSr e 16 no grupo PTFEe. Ocorreram 2 óbitos no grupo PDMSr e 6 no grupo PTFEe. Apesar do número maior de óbitos no grupo PTFEe não houve diferença estatística na sobrevida entre os grupos. Um animal do grupo PDMSr apresentou monoparesia em pata posterior direita e um animal do grupo PTFEe apresentou hérnia incisional. Não houve diferença estatística nas complicações entre os grupos. O tempo operatório foi estatisticamente maior no grupo PTFEe quando comparamos todos os animais, fato que não se repetiu quando excluímos os animais que faleceram. O peso e o tempo operatório foram estatisticamente maiores nos animais que morreram. Todos os animais que chegaram ao final do tempo de estudo apresentavam aorta patente. Na análise macroscópica da peça, houve, estatisticamente, maior reação tecidual periprótese no grupo PTFEe. A microscopia eletrônica de varredura evidenciou cobertura de todo o remendo de PDMSr por tecido similar ao endotélio, enquanto, nos remendos de PTFEe, o crescimento limitou-se às bordas da linha de sutura e ilhas isoladas no seu centro. **Conclusão:** O material estudado apresentou resultados comparáveis ao do PTFEe, porém com menor reação tecidual local e maior proliferação celular para a luz do vaso. Apesar de novos estudos serem necessários, inclusive para avaliação de uso em humanos, o presente estudo apresenta resultados promissores que encorajam a continuidade de sua pesquisa.

Descritores: Prótese vascular; Endotélio vascular; Grau de desobstrução vascular; Implante de prótese vascular; Enxerto vascular; Dimetilpolisiloxanos; Silicones; Poliésteres; Politetrafluoretileno; Aorta abdominal/cirurgia; Coelhos; Implantes experimentais; Estudo comparativo.

SUMMARY

Sassaki Neto PI. *Patch of polydimethylsiloxane reinforced with polyester fabric for aortic angioplasty in rabbits* (Thesis). São Paulo: “Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo”; 2014.

Introduction: Although good results are reported for various materials for use as patches for arterial closure, as yet none of these is ideal. Therefore, research is continuing into development of a patch that is biocompatible and provides ease of handling, while having satisfactory outcomes. A new silicone arterial patch (polydimethylsiloxane reinforced with polyester fabric, PDMSr) was compared with patches made of expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE). **Objective:** To compare the outcomes between arterial patches made of PDMSr with those made of ePTFE, in an experimental rabbit model. **Materials and Method:** Rabbits were placed in two groups, and received either PDMSr or ePTFE arterial patches (PDMSr group and ePTFE group, respectively). The animals underwent laparotomy and longitudinal opening of the aorta, which was then closed with the selected patch, followed by suture of all layers. The animals were kept in their cages until the 60th postoperative day, when arteriography, removal of the aorta, and macroscopic and optic and scanning electron microscopic analyzes of the aorta were performed. Ten rabbits from each group that had completed all stages of the research were included in analyses. **Results:** Twelve procedures were performed in the PDMSr group and 16 in the ePTFE group. There were 2 deaths in the PDMSr group and 6 in the ePTFE group. Despite the higher number of deaths in the ePTFE group, there was no statistical difference in survival rate between the groups. One animal in the PDMSr group developed monoparesis in its right hind paw and 1 animal in the ePTFE group had an incisional hernia. There was no statistical difference in complications between the groups. The operative time was significantly longer in the ePTFE group when all animals were included in analysis, but not when animals that died were excluded. Body weight was significantly greater and operative time was significantly longer in animals that died. Postsurgical aortic patency in the survival animals was 100% in both groups by arteriography. Macroscopically, tissue reaction around the prosthesis was greater in the ePTFE group (statistically significant). Microscopically, the PDMSr patches were entirely covered with a cellular endothelium-like tissue, while tissue growth on the ePTFE patches was limited to the edges of the suture line and to isolated central islands. **Conclusion:** The two materials showed comparable outcomes; however, PDMSr showed cellular proliferation to the entire graft, and less local inflammatory reaction compared with ePTFE. Although further studies are required, including assessment in humans, the results of the present study indicate that PDMSr shows promise as an arterial patch material.

Descriptor: Vascular prosthesis; Vascular endothelium; Degree of vascular patency; Vascular prosthesis implantation; Vascular graft; Dimethylpolysiloxanes; Silicones; Polyesters; Polytetrafluoroethylene; Abdominal/surgery; Rabbits; Experimental implants; Comparative study.

1 INTRODUÇÃO

Há pouco mais de 100 anos, a grande maioria das doenças arteriais não apresentava tratamento, sendo os casos emergenciais com risco iminente de óbito (como, por exemplo, os aneurismas rotos) tratados com medidas heroicas como a ligadura da aorta.^{1,2} O alto poder de letalidade e morbidade destas doenças levou a uma busca intensa por novas técnicas e materiais para o tratamento dessas.

Assim sendo, o número de publicações a respeito das reconstruções arteriais ganharam peso no século passado, em especial, a partir de sua metade.³⁻⁶ Foi nesta época que a veia safena magna começou a ser utilizada e, a partir destes trabalhos, foi definida como substituto arterial padrão.^{7,8} Novos conceitos e novas técnicas foram desenvolvidos, e, como a veia safena magna não poderia ser utilizada para todos os casos, seja por estar indisponível em alguns casos, não apresentar calibre ou extensão adequada para outros (como, por exemplo, no território aorto-ilíaco), intensificou-se a busca por novos substitutos. Além dos substitutos autólogos alternativos, como, por exemplo, as veias de membro superior⁴, segmentos arteriais e heteroenxertos⁹, e substitutos protéticos também começaram a ser estudados.

A primeira publicação de impacto envolvendo o uso de substitutos arteriais protéticos foi publicada por Blakemore e Voorhees, em 1954¹⁰, citando os primeiros casos de sucesso do tratamento do aneurisma da aorta abdominal com sua nova prótese de Vinyon-"N"[®], com uma taxa de sobrevida de 56%. Com estes resultados, impensáveis para a época, eles não economizaram esforços para patentear o material, garantindo que ele pudesse ser utilizado sem necessidade de pagamento de royalties para o benefício dos pacientes.¹¹

Já a técnica para as reconstruções de artérias com o auxílio de remendos arteriais, apesar de descrita por Carrel em 1921,¹² somente a partir da década de 60 começaram a aumentar o número de publicações disseminando seu uso, tornando-se, a partir de então, em pouco tempo, recomendação para o fechamento de artérias de pequeno calibre. No Gráfico 1, observamos a evolução do número de publicações envolvendo o tema até o ano de 2013.

Gráfico 1 - Número de publicações por ano na base de dados PUBMED, utilizando os descritores (patch) AND ((vascular) OR (arterial)).

Atualmente, a utilização de remendos arteriais é consagrada na cirurgia de endarterectomia carotídea, que é o tratamento cirúrgico de escolha para a maioria dos casos com necessidade de tratamento neste território.¹³ Porém, sua indicação é vasta e seu uso pode ser indicado para tratamento de traumas vasculares¹⁴, pseudoaneurismas¹⁵, fístulas arteriovenosas¹⁶, estenoses precoces de enxertos e/ou transplantes¹⁷, entre outros.¹⁸⁻²⁰

A utilização de veias autólogas como remendo vascular é considerada por muitos cirurgiões como a melhor escolha. Imparato²¹ foi um dos primeiros entusiastas a utilizar remendos arteriais com a veia safena magna. Porém, veias com calibres inferiores a 3,5 mm apresentam risco elevado de dilatação e rotura.^{22,23} Como alternativa, a utilização de veias de menor calibre evertidas e mantendo as duas paredes apresentam resultados melhores.^{24,25} Pelos riscos de dilatação e rotura dos enxertos autólogos, associado à indisponibilidade desse em alguns casos, facilidade e disponibilidade imediata do substituto protético, diminuição do tempo operatório e bons resultados na literatura os remendos protéticos ganharam espaço no mercado, sendo, inclusive, utilizado como padrão por alguns autores.¹³

O politetrafluoretileno (PTFE) foi desenvolvido pela DuPont, anos antes do Dacron[®] (descoberto em 1938, registrado em 1945 e comercializado em 1946), sob o

nome de Teflon[®]. Porém, o uso do PTFE (na forma de tecido) na cirurgia vascular só foi iniciado a partir de meados da década seguinte, com alta incidência de complicações.²⁶⁻³³ O politetrafluoretileno expandido (PTFEe), que é o material que utilizamos hoje, surgiu em 1966, na Nova Zelândia, sendo produzido por John W. Croppe, que produzia fitas de PTFEe (para vedação), porém foi Bob Gore que, em 1969, também conseguiu desenvolver o mesmo material e o registrou sob o nome de Gore-Tex[®], fazendo fama e fortuna com tal produto, que hoje é utilizado desde fitas de vedação a revestimento de módulos espaciais. Na cirurgia vascular, o PTFEe, diferentemente do PTFE, apresenta bons resultados quando usados como remendos vasculares.³⁴⁻³⁶

O silicone tem larga utilização e é consagrado na prática médica. Ele foi aprimorado pela empresa *Dow Corning* no início dos anos 40, sendo introduzido no meio médico no início da década de 60. Seu uso em estruturas tubulares para infusão de soluções endovenosas em vários tipos de cateteres, além de próteses, como mamária e peniana, é, tradicionalmente, consagrado. O silicone é inerte, apresenta bioestabilidade e baixa trombogenicidade, o que se constitui em uma de suas vantagens para utilização em implantes. Entretanto, seu uso como prótese arterial, apesar de referido em algumas publicações experimentais,^{37,38} ainda não atingiu o estágio de utilização clínica rotineira. Lumsden³⁸ realizou o revestimento de próteses vasculares de PTFEe com silicone, observando diminuição da formação da neoíntima, julgando que esse pode ser um novo caminho para a diminuição da hiperplasia intimal nos sítios de anastomose.

O silicone tem medidas estimadas de força tênsil entre 850-1200 libras/pol² e alongamento 350-600%. Comparativamente, polímeros como o poliéster de poliuretano têm força tênsil de 6000 libras/pol² e 800% de alongamento. A menor força tênsil confere ao silicone maior susceptibilidade ao rasgo, o que justifica o seu reforço com tecido.

O termo silicone surgiu no final do século XIX, quando Frederick S. Kipping começou a sintetizar uma grande gama de compostos de Silício-Carbono, que denominou Silicone. Na década de 1930, a *Corning Glass* começou a produzir uma resina para isolamento elétrico, o qual foi o primeiro produto de silicone comercializado. Na década seguinte, houve a "joint-venture" entre a *The Dow*

Chemical Company e a *Corning Glass*, fundando a *Dow Corning Corporation*, empresa criada especificamente para desenvolver e explorar o silicone. O silicone começou a ser utilizado na Medicina no início dos anos 60 e, em pouco tempo, vários trabalhos com os mais diferentes sítios e formas de implantes foram publicados. Com o passar dos anos, ele se popularizou devido a sua elevada biocompatibilidade, especialmente no uso como próteses mamárias e penianas. A sua baixíssima trombogenicidade associada a sua alta biocompatibilidade tornou o silicone o principal material utilizado em cateteres e dispositivos intravasculares do mercado.

Os polímeros do dimetilsiloxano, também chamados de polisiloxanos, são misturas de polímeros inorgânicos e orgânicos com a fórmula química $[R_2SiO]_n$, onde R representa grupos orgânicos como metil, etil e fenil. Tais polímeros são constituídos por uma matriz siloxano (Si-O), e grupos orgânicos laterais que se ligam aos átomos de silício.^{39,40}

O polidimetilsiloxano (PDMS) (Quadro 1), que é o silicone utilizado na prática médica, foi, inicialmente, sintetizado a partir da reação do dimetilclorosilano com água (Quadro 2), porém, nesta reação, há a formação de ácido clorídrico, que é potencialmente nocivo.⁴¹

Quadro 1 - Fórmula química do Polidimetilsiloxano (PDMS).

Quadro 2 - Reação química da hidrolização do dimetilclorosilano.

Por este motivo, opta-se pela hidrolização do dimetoxidimetilsilano, que resulta na liberação de ácido acético (Quadro 3), que não é tóxico. O inconveniente é que esta cura é mais lenta.^{39,41}

Quadro 3 - Reação química da hidrolização do dimetoxidimetilsilano.

Algumas características, como sua maior suscetibilidade ao rasgo e menor força tênsil, talvez expliquem o motivo de o silicone ainda não ser utilizado clinicamente como substituto vascular, pois, para melhorarmos estas características, necessitaríamos aumentar a dureza e espessura do material dificultando seu manuseio.⁴²

Como alternativa, a adição de tela de reforço em sua parede pode aumentar sua força tênsil e resistência ao rasgo, mantendo-os ainda flexíveis e com fácil manuseabilidade.⁴⁰⁻⁴⁶

A hipótese de que remendos de polidimetilsiloxano com reforço em poliéster (PDMSr) possam ser utilizados no auxílio do fechamento de artérias de pequeno calibre representa o motivo da presente pesquisa, na qual utilizamos os remendos em PTFEe como controle e comparação, visto que já são conhecidos e utilizados, rotineiramente, no auxílio dos fechamentos arteriais.

2 OBJETIVOS

Esta pesquisa experimental em coelhos tem os seguintes objetivos:

- Comparar as complicações do implante das próteses;
- Comparar as características do implante destes remendos;
- Comparar a patência dos remendos de PDMSr e PTFEe por meio de arteriografia por fluoroscopia;
- Avaliar e comparar o comportamento biológico dos remendos.

3 Material e Método

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 Animal de experimentação

O modelo animal escolhido foi o coelho da espécie New Zealand (*Oryctolagus cuniculus*), fêmeas, com peso entre 3500 e 5000 gramas, fornecidos pelo Centro de Bioterismo da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), sendo esses entregues diretamente ao Laboratório de Técnica Cirúrgica da FMUSP.

Os animais foram submetidos a procedimentos operatórios sob anestesia, de acordo com as diretrizes do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal.

O estudo foi realizado com autorização do Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq).

3.2 Remendos

Foram utilizados remendos arteriais recortados de próteses vasculares de dois tipos:

- Próteses de PDMSr tubulares, retas, de parede fina (0,4 mm) e com diâmetro de 4 mm.

As próteses de PDMSr são confeccionadas a partir de silicone líquido de grau médico curado sobre um mandril metálico em que se é sobreposta tela de tecido de poliéster (Figura 1). A escolha do reforço em tecido de poliéster foi a fim de aumentar a tolerância ao rasgo do silicone durante a sutura para implante da prótese. O mandril deve ser mantido em movimento rotatório, inicialmente, em temperatura ambiente (para uma cura uniforme), e, posteriormente, em estufa à temperatura de 110°C por 30 minutos, conforme patente de número PI 074867-0, de De Luccia e De Luccia.⁴⁷

Reproduzido com autorização de Appolonio F⁴³

Figura 1 - Desenho esquemático da produção das próteses tubulares em PDMSr.

A Figura 2 demonstra o preparo do remendo arterial a partir da prótese tubular.

Figura 2 - Exemplo esquemático da retirada de segmento de prótese tubular de PDMSr para utilização como remendo arterial.

- Próteses de PTFEe tubulares, retas, de parede fina (0,41 mm) e sem reforço anelar externo, com diâmetro de 4 mm (Figura 3).

Figura 3 - Exemplo esquemático da retirada de segmento de prótese tubular de PTFEe para utilização como remendo arterial.

3.3 Plano Experimental

Definimos nossa amostra em 10 animais que completassem todas as etapas do estudo em cada grupo.

3.3.1 Grupos

Os animais foram divididos em dois grupos: PDMSr e PTFEe. As operações foram realizadas na frequência de uma por semana, na Disciplina de Técnica Cirúrgica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Os animais foram alocados, aleatoriamente, nos grupos no dia anterior a seu procedimento (antes de se conhecer o animal) durante o preparo do material a ser esterilizado para o procedimento.

3.3.2 Técnica Anestésica

Os animais eram recebidos no dia do procedimento, em jejum, sendo, então, pesados e submetidos à anestesia com Cloridrato de Quetamina 50 mg/mL (Ketamin®, Cristália) na dose de 35 mg/kg e Cloridrato de Xilazina 2% (Anasedan®, Vertbrands) na dose de 5 mg/kg por via intramuscular. Após anestesia, puncionava-se a veia marginal da orelha para infusão de solução fisiológica ou frações da solução anestésica quando necessário, para manutenção do plano anestésico, por via endovenosa.⁴⁸ Apesar de descrita na literatura,⁴⁸ a entubação orotraqueal do coelho se mostrou difícil e inexecutável para nossa realidade, sendo mantidos os animais em ventilação espontânea com cateter de oxigênio com a 3L/min.

3.3.3 Técnica Operatória

Após antissepsia e colocação de campos estéreis, realizava-se laparotomia mediana de, aproximadamente, 10cm de extensão seguida da abertura por planos, exposição e abertura do retroperitoneo, com o auxílio de afastador de cavidade desenvolvido para o estudo (Figura 4).

Adaptado de Appolonio F⁴³

Figura 4 - Ilustração demonstrando o coelho durante procedimento com a aorta já reparada.

Após exposição da aorta, realizava-se o reparo de trecho de, aproximadamente, 3cm próximo à sua bifurcação. Optava-se, sempre, pelo segmento com menor número de ramos lombares. Após heparinização sistêmica, com 200U/Kg de heparina sódica por via endovenosa, realizava-se arteriotomia longitudinal de, aproximadamente, 8mm na aorta, seguido do fechamento arterial com remendo de, aproximadamente, 3x8mm de uma das variedades de próteses, que já havia sido escolhida no dia anterior, com sutura contínua de fio de polipropileno 7-0, com agulha cardiovascular 3/8 – 1 cm (Prolene®, Ethicon). Finalizada a sutura, os *clamps* eram removidos e realizava-se a revisão da hemostasia local, seguido do fechamento por planos, incluindo o fechamento da parede abdominal realizado com sutura contínua da aponeurose com Categut Cromado 0, e pele com sutura contínua de Nylon® 4-0. Todos os procedimentos foram realizados com magnificação do campo operatório com lupa cirúrgica de 3.5x de aumento.

O passo a passo do tempo principal do procedimento encontra-se ilustrado na Figura 5.

Figura 5 - Ilustração o tempo principal do procedimento: 1 – Aorta infrarrenal dissecada; 2 – Aorta clampeada; 3 – Arteriotomia longitudinal na aorta; 4 – Sutura arterial com remendo protético; 5 – Término da arteriografia com remendo; 6 – Liberação dos *clamps*.

Ao término do procedimento, os animais receberam analgesia pós-operatória com Meloxicam (Maxicam®, Ouro Fino) 0,1 mg/Kg intramuscular. Não foi realizada antiagregação plaquetária ou heparinização sistêmica no pós-operatório.

3.3.4 Acompanhamento pós-operatório

Após o procedimento, os animais foram mantidos em biotério por 60 dias. Eles foram mantidos em gaiolas individuais apropriadas e receberam os cuidados necessários, sendo mantidos sob supervisão veterinária. Durante este período, foram avaliados diariamente, sendo qualquer alteração encontrada reportada, imediatamente, pelo técnico ao pesquisador.

3.4 Avaliação das próteses

3.4.1 Arteriografia de controle

Completado os 60 dias de pós-operatório, os animais foram submetidos à técnica anestésica similar a do procedimento inicial, realizando-se inguinotomia e dissecação da artéria femoral comum seguido de sua cateterização por sonda de silicone de, aproximadamente, 4 Fr de diâmetro, posicionando-o na altura da bifurcação aórtica. Imagens de fluoroscopia contínua foram obtidas com a injeção de contraste iodado intra-arterial de maneira retrógrada em um arco cirúrgico (*North American Imaging X-Ray Image Intensifier*, Modelo AT5804HVP – *North American Imaging* - Camarillo – USA) (Figura 6), realizando-se eutanásia dos animais com injeção intravenosa de cloreto de potássio (KCl 19,1%) ao término do procedimento, com os animais ainda anestesiados.

Figura 6 - Ilustração demonstrando o coelho durante arteriografia com artéria femoral dissecada, cateterizada e com cateter na altura da bifurcação da aorta.

3.4.2 Análise macroscópica, documentação fotográfica e retirada da peça

Após confirmação do óbito do animal, realizava-se nova laparotomia, sendo realizadas fotografias das peças e observada a reação tecidual no sítio de implante do remendo arterial com inspeção macroscópica, seguido da remoção da peça (prótese, e segmentos arteriais proximais e distais ao implante) para microscopia eletrônica de varredura. As peças foram acondicionadas em frascos identificados e com solução de formaldeído tamponado a 10%. Os corpos foram encaminhados para o Laboratório de Técnica Cirúrgica da FMUSP para destinação da carcaça de acordo com o protocolo local.

3.4.3 Microscopia

As peças foram fixadas e armazenadas em solução de formaldeído tamponado a 10% até a data de serem enviadas para estudo microscópico. Na chegada da unidade de microscopia eletrônica, as peças foram lavadas em solução salina e, em seguida, . Quanto estavam totalmente desidratadas, eram submetidas à microscopia eletrônica de varredura em aparelho Philips XL 30.

Optamos pela realização da microscopia eletrônica de varredura em todos os casos e a microscopia óptica de forma amostral, pois, conforme Ribas⁴⁶ e Appolonio⁴³, durante a passagem pelo micrótomo as próteses de PDMSr, eram explantadas levando à destruição tecidual adjacente, tendo um baixíssimo aproveitamento das peças.

3.5 Dados Coletados

No dia do procedimento, foram coletados o peso do animal em gramas e o tempo operatório em minutos.

No acompanhamento pós-operatório, foram anotados eventos adversos e condição de saúde dos animais. Consideramos complicações quaisquer eventos adversos apresentados por qualquer animal.

Na arteriografia, observou-se a patência, a presença de estenose ou dilatação do segmento tratado.

Na análise macroscópica da peça, fotografamos e classificamos como:

- Pequena reação tecidual: Peças que apresentavam pouca ou nenhuma reação tecidual periprótese implantada;
- Moderada reação tecidual: Peças que apresentavam maior dificuldade em sua dissecação, porém sendo; ainda; possível distinguir o material implantando dentre os tecidos neoformados; e
- Grande a reação tecidual: peças nas quais a identificação da prótese implantada era extremamente difícil devido à grande reação tecidual adjacente.

Na microscopia eletrônica de varredura, observou-se o comportamento da prótese em relação aos tecidos adjacentes e ao endotélio.

3.6 Análise dos Dados

No Anexo A encontra-se o índice de referência da análise estatística, onde estão demonstrados os dados coletados, quais animais participaram de cada análise, onde está expresso o resultado e qual o teste estatístico utilizado.

Os dados coletados foram alocados em tabelas, e analisados conforme suas características, por meio de análises de frequência, análise não paramétrica das médias por meio do teste T e teste exato de Fisher e do Qui-Quadrado. Considerou-se diferença estatística valores de p inferiores a 0,05. Foi utilizado o *software* SPSS 17.0 (SPSS Inc).

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa (CaPPesq), sob o registro 128/10, em 18/08/2010.

4 RESULTADOS

Os dados coletados estão disponíveis na Planilha 1 (Anexo B). Para se alcançar a população desejada (10 indivíduos vivos em cada grupo até o 60º PO) para o estudo, foram necessárias 12 operações no grupo PDMSr e 16 no grupo PTFEe.

4.1 Sobrevida

Ocorreram dois óbitos no grupo PDMSr no primeiro PO. Os demais casos evoluíram sem intercorrências.

No grupo PTFEe, ocorreram duas mortes no 1º, duas mortes no 7º, uma no 14º e uma no 30º dia de pós-operatório, sendo que este último caso se apresentava paraplégico desde o 1º dia de pós-operatório.

Apesar de ter ocorrido um número maior de óbitos no grupo PTFEe, não observou-se significância estatística (Gráfico 2) na sobrevida dentre os grupos.

Gráfico 2 - Curva Atuarial (p= 0.218)

4.2 Tempo Operatório

A média do tempo operatório foi estatisticamente menor no grupo PDMSr em relação ao grupo PTFEe quando comparados todos os animais operados, o que não se repetiu entre apenas os animais que completaram todas as etapas do estudo (Tabela 1).

Tabela 1 - Comparação das médias de tempo operatório entre os grupos.

Grupo	Todos os coelhos			Completaram o estudo		
	<i>n</i>	Média	<i>p</i>	<i>n</i>	Média	<i>p</i>
PDMSr	12	52,50	0,030 *	10	51,50	0,104
PTFEe	16	57,25		10	55,60	

*Tempo em minutos; Teste T de Student; *estatisticamente significativo.*

4.3 Peso

Não houve diferença estatística no peso dos coelhos operados nos dois grupos (Tabela 2).

Tabela 2 - Comparação das médias de peso entre os grupos.

Grupo	Todos os coelhos			Completaram o estudo		
	<i>n</i>	Média	<i>p</i>	<i>n</i>	Média	<i>p</i>
PDMSr	12	3929,17	0,618	10	3920,20	0,492
PTFEe	16	3975,00		10	3860,00	

Peso em gramas; Teste T de Student

4.4 Complicações

Além dos 8 animais que morreram antes do prazo previsto do estudo, um animal no grupo Silicone apresentou monoparesia de pata posterior direita, e um animal do grupo PDMSr apresentou hérnia incisional. Na comparação das complicações por grupo, não houve significância estatística (Tabela 3).

Tabela 3 - Comparação das complicações entre os grupos.

Grupo	Complicações		<i>p</i>
	Não	Sim	
PDMSr	9	1	<i>1.000</i>
PTFEe	9	1	

Teste do Qui-Quadrado

4.5 Patência

Todos os animais que completaram 60 dias de pós-operatório realizaram arteriografia de controle e apresentavam aorta patente, livre de estenoses (Figuras 7 e 8).

Figura 7 - Exemplos de arteriografias do grupo PDMSr. Imagens com incidência pósterio-anterior na fileira superior e Perfil na fileira inferior.

Figura 8 - Exemplos de arteriografias do grupo PTFEe. Imagens com incidência pósterio-anterior na fileira superior e Perfil na fileira inferior.

4.6 Aspecto Macroscópico

Na comparação entre o aspecto macroscópico das peças houve, grande diferença entre essas, com prevalência de grande a moderada reação tecidual no grupo PTFEe e pequeno a moderado no grupo PDMSr (Tabela 4).

Tabela 4 - Comparação entre o aspecto macroscópico das peças.

Grupo	Aspecto macroscópico			p
	GRT *	MRT **	PRT ***	
PTFEe	5	4	1	0,010 ****
PDMSr	0	3	7	

Teste do Qui-Quadrado

**Grande Reação Tecidual;*

***Moderada Reação Tecidual;*

****Pequena Reação Tecidual;*

*****Estatisticamente Significante.*

Nas figuras 09 a 13, temos fotografias do aspecto macroscópico das peças.

Figura 9 - Remendo arterial de PDMSr com pequena reação tecidual.

Figura 10 - Remendo arterial de PDMSr com moderada reação tecidual.

Figura 11 - Remendo arterial de PTFEe com pequena reação tecidual.

Figura 12 - Remendo arterial de PTFEe com moderada reação tecidual.

Figura 13 - Remendo arterial de PTFEe com grande reação tecidual. Observa-se a linha de sutura (setas).

4.7 Microscopia

4.7.1 Microscopia eletrônica de varredura

As peças foram avaliadas com secção longitudinal da aorta em sua borda diametralmente oposta à prótese e em cortes transversais.

Já no preparo das peças a serem avaliadas, observou-se, a olho nu, diferença no revestimento interno das próteses, conforme mostram as figuras 14 e 15.

Figura 14 - Remendo arterial de PDMSr. Peça sendo preparada para microscopia eletrônica de varredura. Observa-se revestimento no interior da prótese brilhante e nacarado, semelhante ao endotélio.

Figura 15 - Remendo arterial de PTFEe. Peça sendo preparada para microscopia eletrônica de varredura. Observa-se revestimento apenas nas bordas da prótese.

No grupo PDMSr, observou-se, em todas as peças, crescimento intimal similar ao endotélio em toda a extensão do remendo arterial (Figuras 16 a 20), com células alinhadas no sentido do fluxo.

Figura 16 - Microscopia eletrônica de varredura, corte longitudinal com aumento de 40x, grupo PDMSr. A: Parede da aorta; B: Prótese.

Figura 17 - Microscopia Eletrônica de Varredura, corte longitudinal com aumento de 60x, grupo PDMSr. A: Parede da aorta; B: Prótese.

Figura 18 - Microscopia Eletrônica de Varredura, corte longitudinal com aumento de 500x, grupo PDMSr. Revestimento tecidual interno na prótese.

Figura 19 - Microscopia Eletrônica de Varredura, corte longitudinal com aumento de 1.000x, grupo PDMSr. Revestimento tecidual interno na prótese, com padrão de células alinhadas no sentido do fluxo.

Figura 20 - Microscopia Eletrônica de Varredura, corte transversal com aumento de 100x, grupo PDMSr. A: Flap de revestimento tecidual interno na prótese que se descolou da prótese; B: Espessamento tecidual periprótese; C: Fios da tela de reforço em poliéster; D: Prótese de PDMSr.

No grupo PTFEe, observou-se crescimento intimal similar ao endotélio apenas nas bordas do remendo e em segmentos isolados no interior da prótese (Figuras 21 a 25).

Figura 21 - Microscopia Eletrônica de Varredura, corte longitudinal com aumento de 60x, grupo PDMSr. A: Prótese de PTFEe; B: Crescimento endotelial; Setas: Linha de sutura.

Figura 22 - Microscopia Eletrônica de Varredura, corte longitudinal com aumento de 30x, grupo PTFEe. A: Parede da aorta; B: Prótese de PTFEe com ilhas de tecido similar ao endotélio recobrendo seu interior (porções mais escuras).

Figura 23 - Microscopia Eletrônica de Varredura, corte longitudinal com aumento de 100x, grupo PTFEe. A: Prótese de PTFEe com ilhas de tecido similar ao endotélio recobrindo seu interior (porções mais escuras); B: Parede da aorta.

Figura 24 - Microscopia Eletrônica de Varredura, corte transversal com aumento de 100x, grupo PTFEe. A: Espessamento tecidual periprótese; B: Prótese de PTFEe; C: Luz da aorta; D: Parede da aorta.

Além das ilhas de endotélio, observamos o depósito de fina camada de tecido conectivo revestindo o interior das próteses de PTFEe (Figura 25).

Figura 25 - Microscopia Eletrônica de Varredura, corte transversal com aumento de 300x, grupo PTFEe. A: Prótese de PTFEe; B: Delgada camada de tecido de revestimento no interior da prótese; C: Endotélio.

4.7.2 Microscopia ótica

As peças foram avaliadas com secção transversal envolvendo o remendo arterial e parede da aorta, sendo observado, além do explante da prótese de PDMSr, presença de revestimento da face em contato com o meio intravascular com celularidade semelhante à da parede nativa da aorta, com revestimento em todo segmento (Figuras 26 a 28).

Figura 26 - Microscopia óptica com corte transversal de aorta com remendo arterial de PDMSr com aumento de 10 vezes: A – luz arterial; B – Leito de onde foi explantado o remendo de PDMSr na passagem do micrótomo.

Figura 27 - Microscopia óptica com corte transversal de aorta com remendo arterial de PDMSr com aumento de 20 vezes: A – luz arterial; B – Leito de onde foi explantado o remendo de PDMSr na passagem do micrótomo; Quadro C: Realce com aumento de 200x mostrando revestimento arterial neoformado.

Figura 28 - Microscopia óptica com corte transversal de aorta com remendo arterial de PDMSr com aumento de 20 vezes: A – luz arterial; B – Leito de onde foi explantado o remendo de PDMSr na passagem do micrótomo; C: Mostra revestimento arterial neoformado similar ao endotélio.

No grupo PTFEe, observamos a presença fina camada de revestimento da face em contato com o meio intravascular, diferente do revestimento da parede nativa da aorta (Figuras 29 e 30).

Figura 29 - Microscopia óptica com corte transversal de aorta com remendo arterial de PTFEe com aumento de 10 vezes: A – luz arterial; B – Remendo arterial de PTFEe.

Figura 30 - Microscopia óptica com corte transversal de aorta com remendo arterial de PTFEe com aumento de 20 vezes: A – luz arterial; B – Remendo arterial de PTFEe; Quadro: Aumento de 200x; C: Delgada camada de tecido de revestimento no interior da prótese.

Os dados obtidos com a microscopia podem ser resumidos na Tabela 5.

Tabela 5 - Comparação da cobertura tecidual entre os grupos.

Grupo	Endotelização		
	Total	Parcial	<i>p</i>
PDMSr	10	0	<0.001
PTFEe	0	10	

Teste do Qui-Quadrado

4.8 Correlações entre sobrevida *versus* peso e tempo operatório

O peso e o tempo operatório foram estatisticamente maiores nos animais que morreram (Tabela 6).

Tabela 6 - Correlação entre sobrevida *versus* peso e tempo operatório

	Sobrevida		<i>p</i>
	Sim	Não	
Peso	3890,00	4118,75	0,017 *
Tempo Operatório	53,55	59,38	0,014 *

*Peso em gramas; tempo em minutos; teste T de Student; * estatisticamente significativo*

5 DISCUSSÃO

O uso de remendos para auxílio no fechamento arterial, especialmente nas arteriotomias longitudinais em artérias de pequeno e médio calibre, é considerado boa prática médica.⁴⁹ Dos procedimentos arteriais atuais que utilizam esta técnica, a endarterectomia carotídea é a mais realizada. Substitutos venosos autólogos, apesar de teoricamente serem o substituto ideal, podem apresentar dilatações tardias, além de aumentar o tempo cirúrgico.^{22,23,49} Por este motivo, há ainda a busca pelo substituto ideal.

Uma alternativa disponível no mercado é o pericárdio bovino, que é extremamente maleável, de fácil manipulação e sutura comparáveis aos substitutos venosos. Apresenta maior resistência à infecção que os substitutos protéticos, porém ainda apresenta certa inconsistência na literatura, podendo estar associado à rejeição do hospedeiro, calcificação do substituto e dilatação tardiamente^{50,51,52,53,54,55} Além do pericárdio bovino, dispomos de dois outros tipos de substitutos protéticos no mercado: o Dacron[®] e o PTFEe. Na comparação entre os dois materiais, há dados na literatura, que, apesar de inconclusivos, sugerem que o PTFEe apresenta menor taxa de reestenose e acidente vascular cerebral (AVC) ipsilateral que o Dacron[®].^{34,36,56-58}

A escolha do PTFEe como grupo controle para este trabalho baseou-se na disponibilidade, facilidade de estocagem e esterilização, e ao fato de ser considerado como o substituto padrão para utilização como remendo por alguns dos autores.^{36,56,57,59}

O silicone é o composto protético mais estudado em uso em humanos. O seu uso em cateteres vasculares e próteses mamárias são os mais utilizados. Dúvidas em relação a sua possível teratogenicidade^{60,61} foram esclarecidas.⁶²⁻⁶⁶ Recentemente, este assunto voltou a tona, devido à notificação da Agência Francesa para a Segurança de Produtos de Saúde (*Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé* – AFSSAPS),⁶⁷ sobre os produtos da marca *Poly Implant Prothèse*, os quais apresentavam altos índices de complicação, como rotura, vazamento e/ou câncer. A investigação concluiu que estes resultados aconteceram devido à utilização

de material de grau não médico, como o Baysilone[®], Silopren[®] and Rhodorsil[®], que são conhecidos para uso industrial.⁶⁸ No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) proibiu a comercialização de produtos desta marca e instituiu regras para a certificação das próteses mamárias junto ao Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO).

No âmbito da cirurgia vascular, além do uso como compostos dos cateteres intravasculares, o silicone já foi estudado como revestimento interno de próteses vasculares³⁸ e, até mesmo, como substituto.^{37,39,69-71} Apesar dos resultados iniciais aceitáveis, estes estudos ficaram somente na experimentação animal. Material similar ao por nós testados, porém com reforço em polietileno, foi utilizado com sucesso em humanos para fechamento de fasciotomias em humanos.^{72,73}

Nosso substituto de silicone com reforço em poliéster é um material com boa maleabilidade, espessura e facilidade de sutura similares à veia safena magna. O reforço com poliéster garante estabilidade do tecido contra o rasgo. Além disto, há grande número de estudos mostrando a biocompatibilidade e biodurabilidade com bons resultados no emprego do silicone. Tais características fazem deste substituto uma atraente alternativa no emprego em substituto vasculares, que já foi testado na modalidade de enxerto tubular com resultados aceitáveis.^{43,46}

Escolhemos o coelho como animal de experimentação, pois não apresenta restrição para sua criação em biotérios, e por ser animal de fácil manuseio, baixo custo, boa similaridade dos mecanismos de hemostasia dos humanos, além de possuir calibre de aorta entre 2 e 5 mm, possibilitando, assim, sua utilização para nosso estudo.⁷⁴ Somente foram utilizados coelhos fêmeas devido à disponibilidade do biotério e não por uma solicitação específica para a pesquisa.

Apesar de ser necessário um menor número de animais no grupo PDMSr, não houve diferença estatística na sobrevida entre os grupos. Para a análise da sobrevida, optamos pela utilização do teste exato de fisher em detrimento do Kaplan Meier, pois o desfecho de todos os animais era conhecido, não havendo, portanto, a necessidade de se estimar o evento. Devido à logística do biotério, não foi possível identificar a possível causa do óbito dos animais.

O tempo operatório foi estatisticamente menor no grupo PDMSr quando comparamos todos os animais, porém, quando retiramos os animais que morreram

antes do final do estudo, apesar de ainda encontrarmos uma tendência, não observamos mais tal diferença estatística. Este resultado pode estar relacionado ao fato de o PDMSr ser um material de manuseio mais fácil que o PTFEe,^{43,46} especialmente em pequenos remendos, onde esta característica se torna mais evidente.

O peso dos animais entre os dois grupos foi similar.

Não houve diferença estatística nas complicações entre os grupos. O caso que apresentou hérnia incisional pode estar relacionado ao fio utilizado ou, mesmo, à falha técnica durante o fechamento e a monoparesia, apesar de rara neste estudo, foi relativamente frequente nos trabalhos de Ribas⁴⁶ e Appolonio⁴³, nos quais se realizaram enxertos tubulares em aorta de coelho, e sugerem que a paraplegia pode estar ligada à ligadura de ramos lombares.

A patência observada foi de 100% em ambos os grupos, compatível com o estudo apresentado por Spanier,⁷⁵ no qual o autor apresentou 100% de patência em remendos arteriais de PTFEe realizados em aortas de coelhos.

Na análise macroscópica e fotográfica das peças, observamos uma maior reação tecidual causada pelo PTFEe em comparação com o PDMSr.

A microscopia ótica não se mostrou exequível devido a um baixíssimo aproveitamento das lâminas em decorrência do alto índice de destruição tecidual causada pela prótese de PDMSr durante passagem no micrótomo, conforme também apresentado por Ribas⁴⁶ e Appolonio.⁴³ Porém, em algumas peças, nas quais, apesar do explante do PDMSr da lâmina, não houve destruição celular extensa e observamos revestimento da face voltada ao leito protético similar ao da artéria nativa. Já nos casos de PTFEe, observamos apenas um delgado espessamento de tecido de revestimento na face voltada para a luz vascular do leito protético.

A microscopia eletrônica de varredura realizada em todos os casos confirmou os resultados apresentados na microscopia ótica, evidenciando crescimento celular homogêneo para o interior da prótese cobrindo todo o remendo no grupo PDMSr, similar ao da parede nativa da aorta e apenas nas bordas da anastomose no grupo PTFEe. Além do crescimento, observam-se as células alinhadas ao sentido do fluxo sanguíneo, o que acontece nos casos em que o endotélio se torna funcional.⁷⁶ A causa desta migração celular não pode ser totalmente explicada, porém sabe-se que há três

possíveis fontes e mecanismos de formação de endotélio em enxertos vasculares: crescimento sobre o enxerto a partir da artéria nativa, por meio da anastomose (revestimento endotelial de poucos milímetros); crescimento transintersticial de microvasos a partir de tecidos ao redor do enxerto, que, por sua vez, gerariam camada de revestimento do lúmen; deposição de células da corrente sanguínea sobre superfície de fluxo. O primeiro mecanismo é comprovado, o segundo, geralmente, aceito, e o terceiro demonstrado em alguns trabalhos.⁷⁷ Acredita-se que a endotelização de um substituto possa reduzir sua trombogenicidade.⁷⁸ Tal comportamento não foi observado nos trabalhos de Ribas⁴⁶ e Appolonio⁴³, que utilizaram o mesmo material, porém em forma tubular. O tamanho da superfície a ser recoberta pode ser um dos fatores para a diferença apresentada (aproximadamente, 15mm^2 nos remendos e 300mm^2 nos enxertos tubulares de $4\text{mm} \times 2,5\text{cm}$). Outro fator que pode influenciar nestes casos é o fato de que, nos remendos arteriais, há contato entre a prótese e a borda arterial em toda sua extremidade, diferentemente dos casos dos enxertos nos quais o contato é apenas em suas extremidades.

Observamos diferença estatística entre os pesos dos animais que morreram. Animais mais pesados podem apresentar maior dificuldade técnica, justificando esta diferença estatística.

O tempo operatório foi estatisticamente maior para os casos que ocorreram óbitos, o que pode ser justificado pela maior dificuldade técnica apresenta nestes casos específicos, levando a aumento do tempo operatório.

6 Conclusão

6 CONCLUSÃO

A partir dos dados obtidos neste estudo, conclui-se que:

- Não houve diferença estatística na sobrevida e ou complicações entre os remendos arteriais de PDMSr e PTFEe;
- O tempo operatório foi estatisticamente maior no grupo PTFEe na análise de todos os animais. Apesar de tendência, não há diferença estatística entre os grupos PDMSr e PTFEe na comparação apenas dos animais que completaram todas as etapas do estudo;
- Todos os remendos arteriais estavam patentes na avaliação pela arteriografia por fluoroscopia, não havendo diferença entre os grupos;
- Os remendos arteriais em PDMSr apresentam menor reação tecidual periprótese, além de desenvolver revestimento interno que se assemelha com parede nativa da aorta, diferentemente dos remendos de PTFEe que apresentam estatisticamente maior reação tecidual periprótese e um discreto de tecido de revestimento interno.

7 ANEXOS

Anexo A – Quadro resumo da análise estatística.

	Todos os animais	Animais que completaram todas as etapas do estudo	Teste estatístico
<i>n</i> Grupo PTFEe	<i>16</i>	<i>10</i>	<i>Não se aplica</i>
<i>n</i> Grupo PDMSr	<i>12</i>	<i>10</i>	<i>Não se aplica</i>
Sobrevida	<i>Gráfico 2</i>	<i>Não se aplica</i>	<i>Teste Exato de Fisher</i>
Tempo Operatório	<i>Tabela 1</i>	<i>Tabela 1</i>	<i>T de Student</i>
Peso	<i>Tabela 2</i>	<i>Tabela 2</i>	<i>T de Student</i>
Complicações	<i>Não se aplica</i>	<i>Tabela 3</i>	<i>Qui-Quadrado</i>
Patência	<i>Não se aplica</i>	<i>Item 4.5</i>	<i>Não se aplica</i>
Comparação macroscópica da peça	<i>Não se aplica</i>	<i>Tabela 4</i>	<i>Qui-Quadrado</i>
Microscopia	<i>Não se aplica</i>	<i>Tabela 5</i>	<i>Qui-Quadrado</i>
Correlações - <i>Sobrevida versus Peso</i> - <i>Sobrevida versus Tempo Operatório</i>	<i>Tabela 6</i>	<i>Não se aplica</i>	<i>T de Student</i>

Anexo B – Planilha 1 - dados coletados.

CASO	GRUPO	PESO	TEMPO OPERATORIO	PATENCIA	MACRO	MICROSCOPIA	COMPLICAÇÕES	OBITO	DIAS	OBSERVAÇÃO
1	POMSr	3.900	60	100%	PRT	ENDOTELIZAÇÃO TOTAL	NAO	NAO	60	
2	POMSr	3.800	55				-	SIM	1	Óbito no 1o Pós Operatório
3	POMSr	3.900	45	100%	PRT	ENDOTELIZAÇÃO TOTAL	NAO	NAO	60	
4	PTFEe	4.000	55	100%	MRT	ENDOTELIZAÇÃO DAS BORDAS	NAO	NAO	60	
5	PTFEe	3.700	50	100%	MRT	ENDOTELIZAÇÃO DAS BORDAS	NAO	NAO	60	
6	PTFEe	4.200	60				-	SIM	14	Óbito no 14o PO Sem causa aparente
7	PTFEe	4.100	58	100%	MRT	ENDOTELIZAÇÃO DAS BORDAS	NAO	NAO	60	
8	POMSr	4.100	60	100%	MRT	ENDOTELIZAÇÃO TOTAL	NAO	NAO	60	
9	POMSr	4.100	55	100%	PRT	ENDOTELIZAÇÃO TOTAL	NAO	NAO	60	
10	PTFEe	3.700	60	100%	GRT	ENDOTELIZAÇÃO DAS BORDAS	NAO	NAO	60	
11	PTFEe	4.100	65				-	SIM	30	Paraplegia 1o PO / Óbito 30o PO
12	PTFEe	4.100	55				-	SIM	1	Óbito no 1o Pós Operatório
13	PTFEe	4.000	65				-	SIM	7	Óbito no 7o PO Sem causa aparente
14	PTFEe	3.900	55	100%	GRT	ENDOTELIZAÇÃO DAS BORDAS	NAO	NAO	60	
15	PTFEe	3.900	60				-	SIM	7	Óbito no 7o PO Sem causa aparente
16	PTFEe	4.000	55	100%	MRT	ENDOTELIZAÇÃO DAS BORDAS	NAO	NAO	60	
17	POMSr	4.000	50	100%	PRT	ENDOTELIZAÇÃO TOTAL	SIM	NAO	60	Monoplegia de Pata traseira Direita no 1o PO
18	POMSr	3.800	45	100%	PRT	ENDOTELIZAÇÃO TOTAL	NAO	NAO	60	
19	POMSr	3.700	50	100%	MRT	ENDOTELIZAÇÃO TOTAL	NAO	NAO	60	
20	POMSr	4.150	60				-	SIM	1	Óbito no 1o Pós Operatório
21	PTFEe	4.700	55				-	SIM	1	Óbito no 1o Pós Operatório
22	POMSr	4.200	45	100%	PRT	ENDOTELIZAÇÃO TOTAL	NAO	NAO	60	
23	POMSr	3.700	55	100%	MRT	ENDOTELIZAÇÃO TOTAL	NAO	NAO	60	
24	POMSr	3.800	50	100%	PRT	ENDOTELIZAÇÃO TOTAL	NAO	NAO	60	
25	PTFEe	3.700	58	100%	GRT	ENDOTELIZAÇÃO DAS BORDAS	NAO	NAO	60	
26	PTFEe	4.200	60	100%	GRT	ENDOTELIZAÇÃO DAS BORDAS	SIM	NAO	60	Hérnia Incisional
27	PTFEe	3.600	45	100%	PRT	ENDOTELIZAÇÃO DAS BORDAS	NAO	NAO	60	
28	PTFEe	3.700	60	100%	GRT	ENDOTELIZAÇÃO DAS BORDAS	NAO	NAO	60	

8 REFERÊNCIAS

- 1 Holmes T. A discussion on the surgery of the large arterial trunks. *Br Med J*. 1890 Nov 15;2(1559):1110-20.
- 2 Goodman C. Experiments outlining the limitations of operations on the abdominal aorta. *J Exp Med*. 1918 May 1;27(5):563-8.
- 3 Ross JP. The surgery of arterial disease and injury. *Br Med J*. 1946 Jan 5;1(4435):1-4.
- 4 Stipa S. The cephalic and basilic veins in peripheral arterial reconstructive surgery. *Ann Surg*. 1972 Apr;175(4):581-7.
- 5 Macfarlane DA. Peripheral arterial reconstruction. *Postgrad Med J*. 1953 Nov;29(337):553-8.
- 6 Blalock A. Technique of arterial anastomosis. *Br Med J*. 1947 Sep 20;2(4524):462.
- 7 Martin P. Direct vein graft in rupture of popliteal artery; report of a case. *Br Med J*. 1949 Sep 24;2(4629):680.
- 8 Kunlin J. Le traitement de l'ischémie artérielle par la greffe veineuse longue. *Rev Chir*. 1951 Jul-Aug;70(7-8):206-35.
- 9 Gross RE, Bill AH Jr, Peirce EC Jr. Methods for preservation and transplantation of arterial grafts; observations on arterial grafts in dogs; report of transplantation of preserved arterial grafts in nine human cases. *Surg Gynecol Obstet*. 1949 Jun;88(6):689-701.
- 10 Blakemore AH, Voorhees AB Jr. The use of tubes constructed from vinyon N cloth in bridging arterial defects; experimental and clinical. *Ann Surg*. 1954 Sep;140(3):324-34.
- 11 Smith RB 3rd. Arthur B. Voorhees, Jr.: Pioneer vascular surgeon. *J Vasc Surg*. 1993 Sep;18(3):341-8.
- 12 Carrel A. Remote results of operations on the pulmonary orifice of the heart. *J Exp Med*. 1921 Oct 31;34(5):441-6.
- 13 Muto A, Nishibe T, Dardik H, Dardik A. Patches for carotid artery endarterectomy: current materials and prospects. *J Vasc Surg*. 2009 Jul;50(1):206-13.

- 14 Beliaev AM, Civil I. Multidetector CT angiography influences the choice of treatment for blunt carotid artery injury. *BMJ Case Rep.* 2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25103313>.
- 15 Yiannoullou P, Van Dellen D, Khambalia H, Forgacs B, Tavakoli A, Murray D., et al. Successful management of a ruptured mycotic pseudoaneurysm following pancreas transplantation using bovine pericardial patch: a case report. *Transplant Proc.* 2014 Jul-Aug;46(6):2023-5.
- 16 Gyoten T, Doi T, Yamashita A, Fukahara K, Kotoh K, Yoshimura N. Ruptured abdominal aortic aneurysm and aortoiliac vein fistula. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2013 Nov 21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24887909>.
- 17 Doerfler A, Lee-Bion A, Tillou X. Alternative management of early anastomotic transplant renal artery stenosis: the prosthetic enlargement patch. *Ann Transplant.* 2014;19:157-60.
- 18 Sandman W, Dueppers P, Pouhassan S, Voiculescu A, Klee D, Balzer KM. Early and long-term results after reconstructive surgery in 42 children and two young adults with renovascular hypertension due to fibromuscular dysplasia and middle aortic syndrome. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014 May;47(5):509-16.
- 19 Li J, Lai H, Zheng J, Guo C, Gu J, Wang C. Patch repair of anomalous origin of the left main coronary artery from the anterior aortic sinus. *Ann Thorac Surg.* 2014 Mar;97(3):e59-61.
- 20 Ma Q, Liu D, Guo Y, Shi B, Tian Y, Song Z, et al. Surgical techniques and results of the pulmonary artery reconstruction for patients with central non-small cell lung cancer. *J Cardiothorac Surg.* 2013;8:219.
- 21 Imparato AM, Weinstein GS. Clinicopathologic correlation in postendarterectomy recurrent stenosis. A case report and bibliographic review. *J Vasc Surg.* 1986 Apr;3(4):657-62.
- 22 Archie JP Jr, Green JJ Jr. Saphenous vein rupture pressure, rupture stress, and carotid endarterectomy vein patch reconstruction. *Surgery.* 1990 Apr;107(4):389-96.
- 23 Archie JP. Carotid endarterectomy saphenous vein patch rupture revisited: selective use on the basis of vein diameter. *J Vasc Surg.* 1996 Sep;24(3):346-51; discussion 351-2, Sep 1996.
- 24 Yu A, Darkik H, Wolodiger F, Raccuia J, Kapadia I, Sussman B et al. Everted cervical vein for carotid patch angioplasty. *J Vasc Surg.* 1990 Nov;12(5):523-6.

- 25 Dardik H, Wolodiger F, Silvestri F, Sussman B, Kahn M, Wengerter K et al. Clinical experience with everted cervical vein as patch material after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 1997 Mar;25(3):545-53.
- 26 Edwards WS, Lyons C. Three years' experience with peripheral arterial grafts of crimped nylon and teflon. *Surg Gynecol Obstet.* 1958 Jul;107(1):62-8.
- 27 Merendino KA, Girvin GW, Thomas GI. The clinical use of Teflon tubes as a vascular substitute for major arteries. *Surgery.* 1958 Jun;43(6):959-68.
- 28 Harrison JH. Synthetic materials as vascular prostheses. I. A comparative study in small vessels of nylon, dacron, orlon, ivalon sponge and teflon. *Am J Surg.* 1958 Jan;95(1):3-15.
- 29 Girvin GW, Wilhelm MC, Merendino KA. The use of teflon fabric as arterial grafts; an experimental study in dogs. *Am J Surg.* 1956 Aug;92(2):240-7.
- 30 Girvin GW, Schlosser RJ, Eade GG, Merendino KA. Teflon fabric grafts in growing pigs. *Surgery.* 1957 Oct;42(4):710-6.
- 31 Lopez YLJ, Shonnard CP, Smyth NP, Szilagyi DE. The replacement of long and narrow arterial segments; an experimental study of heterografts and seamless woven nylon and teflon prostheses. *Surgery.* 1956 Dec;40(6):1043-59.
- 32 Dale WA, Pridgen WR, Shoulders HH Jr. Failure to composite (Teflon and vein) grafting in small human arteries. *Surgery.* 1962 Feb;51(2):258-62.
- 33 Walker PE, Applen JE Rupture of polytetrafluoroethylene arterial femoral prosthesis. *JAMA.* 1960 Dec 3;174:1860-3.
- 34 Aburahma AF, Stone PA, Flaherty SK, Aburahma Z.. Prospective randomized trial of ACUSEAL (Gore-Tex) versus Hemashield-Finesse patching during carotid endarterectomy: early results. *J Vasc Surg.* 2007 May;45(5):881-4.
- 35 Aburahma AF, Stone PA, Elmore M, Flaherty SK, Armistead L, Aburahma Z. Prospective randomized trial of ACUSEAL (Gore-Tex) vs Finesse (Hemashield) patching during carotid endarterectomy: long-term outcome. *J Vasc Surg.* 2008 Jul;48(1):99-103
- 36 Rerkasem K, Rothwell PM Patches of different types for carotid patch angioplasty. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;3:CD000071.
- 37 Whalen RL, Cardona RR, Kantrowitz A. A new, all silicone rubber small vessel prosthesis. *ASAIO J.* 1992 Jul-Sep;38(3):M207-12.

- 38 Lumsden AB, Chen C, Coyle KA, Offenloch JC, Wang JH, Yasuda HK, et al. Nonporous silicone polymer coating of expanded polytetrafluoroethylene grafts reduces graft neointimal hyperplasia in dog and baboon models. *J Vasc Surg*. 1996 Nov;24(5):825-33.
- 39 Martin DJ, Warren LA, Gunatillake PA, McCarthy SJ, Meijs GF, Schindhelm K. Polydimethylsiloxane/polyether-mixed macrodiol-based polyurethane elastomers: biostability. *Biomaterials*. 2000 May;21(10):1021-9.
- 40 Larena-Avellandeda A, Dittmann G, Haacke C, Graunke F, Siegel R, Dietz UA et al. Silicone-based vascular prosthesis: assessment of the mechanical properties. *Ann Vasc Surg*. 2008 Jan;2(1):106-14.
- 41 Kreiner CF. Chemical and physical aspects of clinically applied silicones. *Dev Ophthalmol*. 1987;14:11-9.
- 42 Briganti E, Losi P, Raffi A, Scoccianti M, Munao A, Soldani G. Silicone based polyurethane materials: a promising biocompatible elastomeric formulation for cardiovascular applications. *J Mater Sci Mater Med*. 2006 Mar;17(3):259-66.
- 43 Appolonio F. *Estudo experimental comparativo de implantes arteriais: politetrafluoretileno expandido (PTFE) versus polidimetilsiloxano com reforço de tecido de poliéster* [Tese]. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo; 2014.
- 44 Soldani G, Bernabei M, Losi P, Crucean A, Chiappino D, burchielli S et al. In vitro experiments and in vivo implants to evaluate a new silicone-based polyurethane material for replacement of small vessels. *Cardiol Young*. 2004;14(Suppl 3):20-3.
- 45 Soldani G, Losi P, Bernabei M, Burchielli S, Chiappino D, Kull S et al. Long term performance of small-diameter vascular grafts made of a poly(ether)urethane-polydimethylsiloxane semi-interpenetrating polymeric network. *Biomaterials*. 2010 Mar;31(9):2592-605.
- 46 Ribas LM. *Implante experimental de substituto arterial de polidimetilsiloxano com reforço de tecido de poliéster em coelhos* [Tese]. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo; 2013.
- 47 De Luccia N, De Luccia T. Prótese vascular feita em silicone. *Rev Propriedade Industrial*. Brasil. PI 0704867-0 2007.
- 48 Fonseca N, Goldenberg S, Gomes P, Lima C. Anestesia em coelhos. *Acta Cir Bras*. 1996 Apr/May/Jun;11(2):85-104.

- 49 Kim JH, Cho YP, Kwon TW, Kim H, Kim GE. Ten-year comparative analysis of bovine pericardium and autogenous vein for patch angioplasty in patients undergoing carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg.* 2012 Apr;26(3):353-8.
- 50 Lee C, Ahn H, Kim SH, Choi SY, Kim YJ. Immune response to bovine pericardium implanted into alpha1,3-galactosyltransferase knockout mice: feasibility as an animal model for testing efficacy of anticalcification treatments of xenografts. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 Jul;42(1):164-72.
- 51 Mills SA. Complications associated with the use of heterologous bovine pericardium for pericardial closure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986 Sep;92(3 Pt 1):446-9.
- 52 Aravind S, Paul W, Vasudev SC, Sharma CP. Polyethylene glycol (PEG) modified bovine pericardium as a biomaterial: a comparative study on immunogenicity. *J Biomater Appl.* 1998 Oct;13(2):158-65.
- 53 Becker M, Ehrensperger F. The histocompatibility of a new bovine pericard graft. *Res Exp Med (Berl).* 1986;186(3):221-7.
- 54 Bisdas T, Pichlmaier M, Bisdas S, Haverich A, Teebken OE. Early neurologic outcome after bovine pericardium *versus* venous patch angioplasty in 599 patients undergoing carotid endarterectomy. *Vascular.* 2010 May-Jun;18(3):147-53.
- 55 Ladowski JM, Ladowski JS. Retrospective analysis of bovine pericardium (Vascu-Guard) for patch closure in carotid endarterectomies. *Ann Vasc Surg.* 2011 Jul;25(5):646-50.
- 56 Bbond R, Rerkasem K, Naylor AR, Aburahma AF, Rothwell PM. Systematic review of randomized controlled trials of patch angioplasty *versus* primary closure and different types of patch materials during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2004 Dec;40(6):1126-35.
- 57 Aburahma AF, Hopkins ES, Robinson PA, Deel JT, Agarwal S. Prospective randomized trial of carotid endarterectomy with polytetrafluoroethylene *versus* collagen-impregnated dacron (Hemashield) patching: late follow-up. *Ann Surg.* 2003 Jun;237(6):885-92; discussion 892-3.
- 58 Le L, Charlton-Ouw K, Safi HJ, Azizzadeh A. Late expulsion of a Dacron patch after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2012 Dec;56(6):1721-3.
- 59 Bond R, Rerkasem K, Naylor R, Rothwell PM. Patches of different types for carotid patch angioplasty. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;2004(2):CD000071.

- 60 Bingham HG, Copeland EM, Hackett R, Caffee HH. Breast cancer in a patient with silicone breast implants after 13 years. *Ann Plast Surg*. 1988 Mar;20(3):236-7.
- 61 Cruz NI. Current status of silicone breast implants. *Bol Asoc Med P R*. 1991 Aug;83(8):326-8.
- 62 Mellekjaer L, Kjollet K, Friis S, McLaughlin JK, Hogsted C, Winther JF, et al. Cancer occurrence after cosmetic breast implantation in Denmark. *Int J Cancer*. 2000 Oct 15;88(2):301-6.
- 63 Pukkala E, Boice JD Jr, Hovi SL, Hemminki E, Asko-Seljavaara S, Keskimaki I, et al. Incidence of breast and other cancers among Finnish women with cosmetic breast implants, 1970-1999. *J Long Term Eff Med Implants*. 2002;12(4):271-9.
- 64 Friis S, Holmich LR, McLaughlin JK, Kjollet K, Fryzek JP, Henriksen TF et al. Cancer risk among Danish women with cosmetic breast implants. *Int J Cancer*. 2006 Feb 15;118(4):998-1003.
- 65 McLaughlin JK, Lipworth L, Fryzek JP, Ye W, Tarone RE, Nyren O. Long-term cancer risk among Swedish women with cosmetic breast implants: an update of a nationwide study. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Apr 19;98(8):557-60.
- 66 Brisson J, Holowaty EJ, Villeneuve PJ, Xie L, Ugnat AM, Latulippe L et al. Cancer incidence in a cohort of Ontario and Quebec women having bilateral breast augmentation. *Int J Cancer*. 2006 Jun 1;118(11):2854-62.
- 67 Breast implants with silicone based gel filling from Poly Implant Prothèse company: Update of tests results. Republique Française: Medical Devices Evaluation Direction, Vigilance Department. Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé; 2011.
- 68 Daniels AU. Silicone breast implant materials. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13614.
- 69 Farrar DJ. Development of a prosthetic coronary artery bypass graft. *Heart Surg Forum*. 2000;3(1):36-40.
- 70 Stimpson C, Shite R, Klein S, Shors E. Patency and durability of small diameter silicone rubber vascular prostheses. *Biomater Artif Cells Artif Organs*. 1989;17(1):31-43.
- 71 White RA, Klein SR, Shors EC. Preservation of compliance in a small diameter microporous, silicone rubber vascular prosthesis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1987 Sep-Oct;28(5):485-90.

- 72 Walker T, Gruler M, Ziemer G, Bail DH. The use of a silicon sheet for gradual wound closure after fasciotomy. *J Vasc Surg*. 2012 Jun;55(6):1826-8.
- 73 Bail DH, Schneider W, Khalighi K, Seboldt H. Temporary wound covering with a silicon sheet for the soft tissue defect following open fasciotomy. Technical note. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1998 Oct;39(5):587-91.
- 74 Byrom MJ, Bannon PG, White GH, NG MK. Animal models for the assessment of novel vascular conduits. *J Vasc Surg*. 2010 Jul;52(1):176-95.
- 75 Spanier TB, OZ MC, Madigan JD, Rose EA, Stern DM, Nowygrod R, et al. Selective anticoagulation with active site blocked factor IXa in synthetic patch vascular repair results in decreased blood loss and operative time. *ASAIO J*. 1997 Sep-Oct;43(5):M526-30.
- 76 Jones GT, Van Rij AM, Thomson IA. Endothelial Cell ICAM-1 Staining in Human Carotid Arteries. *Cardiovascular Pathology*. 1998;7(5):245-50.
- 77 Shi Q, Wu MH, Hayashida N, Wechezak AR, Clowes AW, Sauvage LR. Proof of fallout endothelialization of impervious Dacron grafts in the aorta and inferior vena cava of the dog. *J Vasc Surg*. 1994 Oct;20(4):546-56; discussion 556-7.
- 78 Gulbins H, Pritisanac A, Pieper K, Goldemund A, Meiser BM, Reichart B et al. Successful endothelialization of porcine glutaraldehyde-fixed aortic valves in a heterotopic sheep model. *Ann Thorac Surg*. 2006 Apr;81(4):1472-9.