



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112018003862-8 B1



(22) Data do Depósito: 25/08/2016

(45) Data de Concessão: 03/08/2021

(54) Título: CONJUNTO DE CARTUCHO DE GRAMPOS PARA USO COM UM GRAMPEADOR CIRÚRGICO, MÉTODO DE USO DO CONJUNTO DO CARTUCHO DE GRAMPOS, ATUADOR DE EXTREMIDADE PARA UM INSTRUMENTO CIRÚRGICO E MÉTODO DE USO DE UM ATUADOR DE EXTREMIDADE

(51) Int.Cl.: A61L 31/16; A61B 17/00.

(30) Prioridade Unionista: 31/08/2015 US 14/841,147.

(73) Titular(es): ETHICON LLC.

(72) Inventor(es): FREDERICK E. SHELTON IV; JASON L. HARRIS; MICHAEL J. VENDELY; CHARLES J. SCHEIB.

(86) Pedido PCT: PCT US2016048608 de 25/08/2016

(87) Publicação PCT: WO 2017/040189 de 09/03/2017

(85) Data do Início da Fase Nacional: 27/02/2018

(57) Resumo: INDUÇÃO DE ADERÊNCIAS TECIDUAIS USANDO AUXILIARES CIRÚRGICOS E MEDICAMENTOS. A presente invenção proporciona a aderência de tecidos usando auxiliares cirúrgicos e medicamentos. Em geral, um auxiliar implantável pode ter um ou mais medicamentos retidos de modo liberável nele, que são configurados para induzir a aderência tecidual. O auxiliar pode ser configurado para ser aplicado ao tecido pulmonar em conjunto com grampos cirúrgicos usando um grampeador cirúrgico. A pleurodese pode ser estimulada através de liberação do auxiliar no tecido pulmonar.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**CONJUNTO DE CARTUCHO DE GRAMPOS PARA USO COM UM GRAMPEADOR CIRÚRGICO, MÉTODO DE USO DO CONJUNTO DO CARTUCHO DE GRAMPOS, ATUADOR DE EXTREMIDADE PARA UM INSTRUMENTO CIRÚRGICO E MÉTODO DE USO DE UM ATUADOR DE EXTREMIDADE**".

CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A presente descrição refere-se em geral à indução de adesões teciduais usando auxiliares cirúrgicos e medicamentos.

ANTECEDENTES

[0002] Grampeadores cirúrgicos são usados em procedimentos cirúrgicos para fechar aberturas em tecido, vasos sanguíneos, dutos, shunts (anastomose) ou outros objetos ou partes do corpo envolvidas no procedimento específico. As aberturas podem ser de ocorrência natural, como passagens em vasos sanguíneos ou um órgão interno como o estômago, ou podem ser formadas pelo cirurgião durante um procedimento cirúrgico, como por punção de tecido ou vasos sanguíneos para formar uma ponte de safena ou uma anastomose, ou por corte de tecido durante um procedimento de grampeamento.

[0003] A maioria dos grampeadores tem um cabo com um eixo de acionamento alongado tendo um par de garras opostas móveis formadas em uma extremidade do mesmo para segurar e formar grampos entre os mesmos. Os grampos estão tipicamente contidos em um cartucho de grampos, que pode alojar várias fileiras de grampos e é frequentemente liberado em uma das duas garras para a ejeção dos grampos no sítio cirúrgico. Durante o uso, as garras estão posicionadas de modo que o objeto a ser grampeado seja colocado entre as garras e os grampos sejam ejetados e formados quando as garras estão fechadas e o dispositivo é acionado. Alguns grampeadores incluem uma faca configurada para passar entre as fileiras de grampos no car-

tucho de grampos para corte longitudinal e/ou abertura do tecido grampeado entre as fileiras grampeadas.

[0004] Embora os grampeadores cirúrgicos tenham se desenvolvido ao longo dos anos, ainda existem uma série de problemas. Um problema comum é que vazamentos podem ocorrer devido à formação de orifícios ao penetrar o tecido ou outro objeto no qual é liberado. Sangue, ar, fluidos gastrointestinais, e outros fluidos podem entrar nas aberturas formadas pelos grampos, mesmo depois de o grampo ser completamente formado. O tecido a ser tratado também pode inflamar devido ao trauma causado pelo grampeamento. Adicionalmente, grampos, bem como outros objetos e materiais que podem ser implantados em conjunto com procedimentos como grampeamento, geralmente não possuem algumas características do tecido em que são implantados. Por exemplo, grampos e outros objetos e materiais podem não ter a flexibilidade natural do tecido em que são implantados. Um versado na técnica reconhecerá que é normalmente desejável que o tecido mantenha ao máximo as suas características naturais após os grampos serem liberados.

[0005] Em alguns casos, materiais biológicos foram usados em conjunto com o grampeamento de tecido. Entretanto, o uso de materiais biológicos apresenta um número de problemas adicionais. Por exemplo, pode ser difícil manter um local do material biológico em relação às garras do grampeador antes e durante a ejeção do grampo. Pode também ser difícil manter o material biológico em um local desejado no sítio cirúrgico após o término do grampeamento. Adicionalmente, pode ser difícil fabricar o material biológico em um formato e espessura desejados. Técnicas de fabricação de plástico e moldagem comuns geralmente não são úteis para a fabricação de camadas biológicas finas para uso em conjunto com grampeadores cirúrgicos. A natureza frágil de muitos materiais biológicos também dificulta seu uso

com grampeadores cirúrgicos devido à falta de suporte estrutural.

[0006] Consequentemente, permanece uma necessidade na técnica de dispositivos e métodos avançados para grampear tecidos, vasos sanguíneos, dutos, shunts (anastomose) ou outros objetos ou partes do corpo em que o vazamento e a inflamação são minimizados enquanto mantêm substancialmente as características naturais da região do tratamento. Adicionalmente, há a necessidade de materiais implantáveis aprimorados que incluam materiais biológicos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0007] Em geral, é proporcionada a indução de adesões teciduais usando auxiliares e medicamentos.

[0008] Em um aspecto, é fornecido um conjunto de cartucho de grampos para uso com um grampeador cirúrgico que, em uma implementação, inclui um corpo de cartucho, um material auxiliar biocompatível e uma quantidade eficaz de ao menos um medicamento. O corpo de cartucho tem uma pluralidade de cavidades de grampo. Cada cavidade de grampo tem um grampo cirúrgico disposto na mesma. O material auxiliar biocompatível é retido de modo liberável no corpo de cartucho e é configurado para ser liberado ao tecido pulmonar pelo posicionamento dos grampos no corpo de cartucho para formar pelo menos uma linha de grampos posicionados. A quantidade eficaz de ao menos um medicamento está disposta dentro e de maneira liberável do material auxiliar. O pelo menos um medicamento é eficaz para induzir adesões teciduais adjacentes a pelo menos uma linha de grampos posicionados.

[0009] O conjunto de cartucho de grampos pode variar de inúmeras formas. Por exemplo, o material auxiliar pode ser configurado para liberar o ao menos um medicamento do mesmo de uma maneira gradual de liberação no tempo. Em um outro exemplo, o material auxiliar pode ser configurado para liberar o ao menos um medicamento do

mesmo como uma dose única liberada. Como um outro exemplo, o material auxiliar inclui um veículo configurado para sofrer uma mudança de fase de um estado sólido para um estado líquido, o pelo menos um medicamento podendo ser configurado para ser liberado do material auxiliar com o veículo no estado líquido, porém não no estado sólido. Como ainda um outro exemplo, o ao menos um medicamento pode incluir um fator de crescimento. Como ainda um outro exemplo, o pelo menos um medicamento inclui pelo menos uma interleucina (IL) beta, fator de crescimento tecidual beta (TGF-B) e plasma rico em plaquetas.

[0010] Em um outro aspecto, é fornecido um método de uso do conjunto de cartucho de grampos que, em uma implementação, inclui fixar de modo removível o corpo de cartucho a um grampeador cirúrgico, posicionar o grampeador em um local alvo adjacente ao tecido pulmonar e, com o grampeador posicionado no local alvo, acionar o grampeador para posicionar os grampos do corpo do cartucho e dentro do tecido pulmonar, liberando, assim, o material auxiliar para o tecido pulmonar.

[0011] O método pode variar em qualquer número de formas. Por exemplo, o pelo menos um medicamento é eficaz para induzir adesões teciduais entre as superfícies pleurais do tecido pulmonar com o material auxiliar liberado no mesmo.

[0012] Em um outro aspecto, é fornecido um atuador de extremidade para um instrumento cirúrgico que, em uma implementação, inclui uma primeira garra, uma segunda garra, um material auxiliar biocompatível e uma quantidade eficaz de ao menos um medicamento. A primeira garra tem um corpo de cartucho fixado de modo removível à mesma. O corpo de cartucho tem sobre uma superfície voltada para o tecido do mesmo, uma pluralidade de cavidades de grampo configuradas para acomodar os grampos nas mesmas. A segunda garra tem

uma bigorna com uma pluralidade de cavidades de formação de grampos formadas sobre uma superfície voltada para o tecido das mesmas. Ao menos uma dentre a primeira e a segunda garra é móvel em relação à outra. O material auxiliar biocompatível é retido de modo liberável em pelo menos uma das superfícies voltadas para o tecido da primeira e segunda garras e é configurado para ser liberado ao tecido pelo posicionamento dos grampos no corpo de cartucho para formar pelo menos uma linha de grampos posicionados. A quantidade eficaz de ao menos um medicamento está disposta dentro e de maneira liberável do material auxiliar. O pelo menos um medicamento é eficaz para induzir adesões teciduais adjacentes a pelo menos uma linha de grampos posicionados.

[0013] O atuador de extremidade pode variar em qualquer número de formas. Por exemplo, o material auxiliar pode ser configurado para liberar o ao menos um medicamento do mesmo de uma maneira gradual de liberação no tempo. Em um outro exemplo, o material auxiliar pode ser configurado para liberar o ao menos um medicamento do mesmo como uma dose única liberada. Em outro exemplo, o material auxiliar inclui um veículo configurado para sofrer uma mudança de fase de um estado sólido para um estado líquido, e o pelo menos um medicamento pode ser configurado para ser liberado do material auxiliar com o veículo no estado líquido, porém não no estado sólido. Como ainda um outro exemplo, o ao menos um medicamento pode incluir um fator de crescimento. Como ainda um outro exemplo, o pelo menos um medicamento inclui pelo menos uma interleucina (IL) beta, TGF-B e plasma rico em plaquetas.

[0014] Em outro aspecto, é fornecido um método de uso do atuador de extremidade que, em uma implementação, inclui o posicionamento de um grampeador cirúrgico em um local alvo dentro em um paciente adjacente ao tecido pulmonar. O grampeador tem o atuador

de extremidade em uma extremidade distal do mesmo. O método também inclui, com o grampeador posicionado no local alvo, acionar o grampeador para posicionar os grampos a partir do corpo do cartucho e para o interior do tecido, aplicando, assim, o material auxiliar ao tecido pulmonar.

[0015] O método pode ter qualquer número de variações. Por exemplo, o pelo menos um medicamento é eficaz para induzir adesões teciduais entre as superfícies pleurais do tecido pulmonar com o material auxiliar liberado no mesmo.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0016] A presente invenção será compreendida mais completamente tomando-se a descrição detalhada a seguir em conjunto com os desenhos anexos, em que:

[0017] A Figura 1 é uma vista em perspectiva de uma modalidade de um grampeador cirúrgico;

[0018] A Figura 2 é uma vista explodida de uma porção distal do grampeador cirúrgico da Figura 1;

[0019] A Figura 3 é uma vista em perspectiva de uma barra de disparo do grampeador cirúrgico da Figura 1, sendo que a barra de disparo tem um feixe eletrônico em uma extremidade distal da mesma;

[0020] A Figura 4 é uma vista em perspectiva de uma outra modalidade de um grampeador cirúrgico;

[0021] A Figura 5 é uma vista em perspectiva de mais uma outra modalidade de um grampeador cirúrgico;

[0022] A Figura 6 é uma representação gráfica de uma modalidade de um material auxiliar com diferentes tipos de medicamentos encapsulados com o uso de diferentes mecanismos de liberação antes da liberação do medicamento;

[0023] A Figura 7 é uma representação gráfica do material auxiliar da Figura 6, mostrando a liberação de um primeiro medicamento;

[0024] A Figura 8 é uma representação gráfica do material auxiliar da Figura 6, mostrando a liberação de um segundo medicamento;

[0025] A Figura 9 é uma outra representação gráfica de uma modalidade de um material auxiliar com diferentes tipos de medicamentos encapsulados com o uso de diferentes mecanismos de liberação antes da liberação do medicamento;

[0026] A Figura 10 é uma representação gráfica do material auxiliar da Figura 9, mostrando a liberação dos medicamentos como resultado da absorção de um primeiro revestimento;

[0027] A Figura 11 é uma representação gráfica do material auxiliar da Figura 9, mostrando a liberação dos medicamentos como resultado da absorção de um segundo revestimento;

[0028] A Figura 12 é uma representação gráfica de um material auxiliar que inclui camadas de topo e de fundo de um polímero absorvível que tem diferentes taxas de degradação;

[0029] A Figura 13 é uma representação gráfica do material auxiliar da Figura 12, mostrando uma camada de topo parcialmente degradada;

[0030] A Figura 14 é uma representação gráfica do material auxiliar da Figura 12, mostrando uma camada de fundo parcialmente degradada após a camada de topo ter sido degradada;

[0031] A Figura 15 é uma representação gráfica de um material auxiliar configurado para liberar ao menos um medicamento em resposta a ao menos uma condição ambiental;

[0032] A Figura 16 é uma representação gráfica do material auxiliar da Figura 15, mostrando o ao menos um medicamento parcialmente liberado do material auxiliar em resposta a ao menos uma condição ambiental;

[0033] A Figura 17 é uma outra representação gráfica do material auxiliar da Figura 15, mostrando o ao menos um medicamento subs-

tancialmente inteiramente liberado do material auxiliar em resposta a ao menos uma condição ambiental;

[0034] A Figura 18 é uma representação gráfica de um material auxiliar configurado para liberar ao menos um medicamento mediante alteração de sua conformação;

[0035] A Figura 19 é uma representação gráfica do material auxiliar da Figura 18, mostrando o material auxiliar com suas alterações de conformação e o ao menos um medicamento parcialmente liberado;

[0036] A Figura 20 é uma representação gráfica de um material auxiliar que inclui múltiplas fibras associadas a vasos tendo ao menos um medicamento disposto nos mesmos;

[0037] A Figura 21 é uma representação gráfica do material auxiliar da Figura 20, mostrando o ao menos um medicamento liberado do material auxiliar sob o efeito de tensão;

[0038] A Figura 22 é uma representação gráfica de um material auxiliar configurado para liberar ao menos um medicamento em resposta à tensão aplicada ao material auxiliar;

[0039] A Figura 23 é uma representação gráfica do material auxiliar da Figura 22, mostrando o ao menos um medicamento sendo liberado em resposta à tensão aplicada ao material auxiliar;

[0040] A Figura 24 é uma representação gráfica de um vaso que tem ao menos um medicamento encapsulado no mesmo;

[0041] A Figura 25 é uma representação gráfica do vaso da Figura 24, mostrando o ao menos um medicamento sendo liberado em resposta à tensão aplicada ao vaso;

[0042] A Figura 26 é uma representação gráfica de um material auxiliar configurado para liberar ao menos um medicamento quando o material auxiliar altera sua conformação;

[0043] A figura 27 é uma representação gráfica do material auxiliar da figura 26, mostrando o ao menos um medicamento sendo liberado

em resposta a uma alteração na conformação do material auxiliar;

[0044] A Figura 28 é uma outra representação gráfica de um material auxiliar configurado para liberar ao menos um medicamento quando o material auxiliar altera sua conformação;

[0045] A Figura 29 é uma representação gráfica do material auxiliar da Figura 28, mostrando o ao menos um medicamento sendo liberada em resposta a uma alteração na conformação do material auxiliar;

[0046] A Figura 30 é uma representação gráfica de um material auxiliar tendo vasos configurados para liberar ao menos um medicamento encapsulado nos mesmos de uma forma não homogênea;

[0047] A Figura 31 é uma representação gráfica de um vaso configurado para liberar múltiplos medicamentos encapsulados em diferentes camadas do mesmo de uma maneira não homogênea;

[0048] A Figura 32 é uma representação gráfica de um material auxiliar tendo diferentes porções configuradas para liberar ao menos um medicamento de uma maneira não homogênea;

[0049] A Figura 33 é uma outra representação gráfica de um material auxiliar que tem diferentes porções configuradas para liberar ao menos um medicamento de uma maneira não homogênea;

[0050] A Figura 34 é uma representação gráfica de uma vista lateral do material auxiliar da Figura 33;

[0051] A Figura 35 é uma representação gráfica de uma vista lateral de um material auxiliar tendo diferentes porções configuradas para liberar ao menos um medicamento de uma maneira não homogênea;

[0052] A Figura 36 é uma outra representação gráfica de uma vista lateral de um material auxiliar tendo diferentes porções configuradas para liberar ao menos um medicamento de uma maneira não homogênea;

[0053] A Figura 37 é uma representação gráfica de um material

auxiliar que tem diferentes regiões concêntricas configuradas para liberar ao menos um medicamento em diferentes taxas;

[0054] A Figura 38 é uma representação gráfica de um material auxiliar tendo diferentes regiões radiais configuradas para liberar ao menos um medicamento em diferentes taxas;

[0055] A Figura 39 é uma outra representação gráfica de um material auxiliar que tem diferentes regiões concêntricas configuradas para liberar ao menos um medicamento em diferentes taxas;

[0056] A Figura 40 é uma representação gráfica de uma modalidade de cicatrização de ferimentos ao longo do tempo com doses de medicamentos;

[0057] A Figura 41 é uma representação gráfica de um estágio hemostático na cicatrização de ferimentos da Figura 40;

[0058] A Figura 42 é uma representação gráfica de uma porção de um estágio de inflamação na cicatrização de ferimentos da Figura 40;

[0059] A Figura 43 é uma representação gráfica de uma outra porção do estágio de inflamação na cicatrização de ferimentos da Figura 40;

[0060] A Figura 44 é uma representação gráfica de um estágio de proliferação na cicatrização de ferimentos da Figura 40;

[0061] A Figura 45 é uma vista lateral em seção transversal parcial de um exemplo de um auxiliar de múltiplas camadas contendo ao menos um medicamento configurado nele para induzir as adesões teciduais;

[0062] A Figura 46 é uma vista lateral em seção transversal parcial do auxiliar da Figura 45 preso ao tecido pulmonar com um grampo;

[0063] A Figura 47 é uma vista esquemática de um pulmão ressecado com uma linha de grampos contendo um auxiliar; e

[0064] A Figura 48 é uma vista esquemática ampliada do pulmão e do auxiliar da Figura 47.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0065] Certas modalidades exemplificadoras serão agora descritas para propiciar o entendimento geral dos princípios da estrutura, da função, da fabricação e do uso dos dispositivos e métodos aqui revelados. Um ou mais exemplos dessas modalidades estão ilustrados nos desenhos em anexo. Os versados na técnica entenderão que os dispositivos e os métodos especificamente descritos na presente invenção e ilustrados nos desenhos anexos são modalidades exemplificadoras não limitadoras, e que o escopo da presente invenção é definido somente pelas reivindicações. As características ilustradas ou descritas em relação a uma modalidade exemplificadora podem ser combinadas com as características de outras modalidades. Tais modificações e variações destinam-se a estar incluídas no escopo da presente invenção.

[0066] Adicionalmente, na presente revelação, os componentes com os mesmos nomes das modalidades têm, em geral, recursos similares, e, dessa forma, em uma modalidade particular, cada recurso de cada componente com os mesmos nomes não é necessariamente totalmente elaborado sobre isso. Adicionalmente, até o ponto em que medidas lineares ou circulares são usadas na descrição dos sistemas, dispositivos e métodos apresentados, tais dimensões não se destinam a limitar os tipos de formatos que podem ser usados em conjunto com tais sistemas, dispositivos e métodos. Um versado na técnica reconhecerá que um equivalente a tais dimensões lineares e circulares podem facilmente ser determinadas para qualquer formato geométrico. Tamanhos e formatos dos sistemas e dispositivos, e os componentes dos mesmos, podem depender pelo menos da anatomia do indivíduo sendo que os sistemas e dispositivos serão usados, o tamanho e formato de componentes com os quais os sistemas e dispositivos serão usados, e os métodos e procedimentos nos quais os sistemas e dispo-

sitivos serão usados.

[0067] Será reconhecido que os termos "proximal" e "distal" são usados aqui com referência a um usuário, como um clínico, ao ato de apertar o cabo de um instrumento. Outros termos espaciais como "frontal" e "posterior" correspondem de modo similar a distal e proximal, respectivamente. Será entendido ainda que, para conveniência e clareza, os termos espaciais como "vertical" e "horizontal" são usados na presente invenção em relação aos desenhos. Entretanto, os instrumentos cirúrgicos são usados em muitas orientações e posições, e tais termos espaciais não se destinam a serem limitantes e absolutos.

[0068] São fornecidos vários dispositivos e métodos exemplificadores para a realização de procedimentos cirúrgicos laparoscópicos e minimamente invasivos. Em algumas modalidades, os dispositivos e métodos são fornecidos para procedimentos cirúrgicos abertos, e, em outras modalidades, os dispositivos e métodos são fornecidos para procedimentos cirúrgicos laparoscópicos, endoscópicos e outros minimamente invasivos. Os dispositivos podem ser acionados diretamente por um usuário humano ou remotamente sob o controle direto de um robô ou ferramenta de manipulação similar. Entretanto, o versado na técnica entenderá que os vários métodos e dispositivos aqui revelados podem ser usados em inúmeros procedimentos e aplicações cirúrgicas. Os versados na técnica entenderão também que os vários instrumentos aqui apresentados podem ser inseridos em um corpo de qualquer maneira, como através de um orifício natural, através de uma incisão ou perfuração formada nos tecidos ou através de um dispositivo de acesso, como cânula de trocar, etc. Por exemplo, as porções funcionais ou porções de atuador de extremidade dos instrumentos podem ser inseridas diretamente no corpo de um paciente, ou podem ser inseridas por meio de um dispositivo de acesso que tenha uma canaleta de trabalho através da qual possam ser avançados o atuador de ex-

tremidade e o eixo de acionamento alongado de um instrumento cirúrgico.

[0069] Pode ser desejável o uso de um ou mais materiais biológicos e/ou materiais sintéticos coletivamente mencionados, na presente invenção, como "auxiliares", em conjunto com instrumentos cirúrgicos para ajudar a melhorar os procedimentos cirúrgicos. Embora uma variedade de diferentes atuadores de extremidade cirúrgicos possa se beneficiar do uso de auxiliares, em algumas modalidades exemplificadoras, o atuador de extremidade pode ser um grampeador cirúrgico. Quando usado em conjunto com um grampeador cirúrgico, os auxiliares podem ser dispostos entre e/ou nas garras do grampeador, incluídos num cartucho de grampos disposto nas garras ou colocados de outro modo próximo aos grampos. Quando os grampos são posicionados, os auxiliares podem permanecer no local de tratamento com os grampos, por sua vez, gerando diversos benefícios. Por exemplo, os auxiliares podem reforçar o tecido no local de tratamento, impedindo a ruptura ou rompimento pelos grampos no local de tratamento. Reforço de tecido pode ser necessário para evitar que os grampos rasguem o tecido se o tecido estiver doente, é a cicatrização a partir de um outro tratamento como irradiação, medicamentos como quimioterapia, ou outra situação de alteração da propriedade dos tecidos. Em alguns casos, os auxiliares podem minimizar o movimento do tecido nos sítios de perfuração do grampo e em torno dos mesmos que pode ocorrer a partir da deformação tecidual que ocorre após o grampeamento (por exemplo, insuflação do pulmão, distensão do trato gastrointestinal, etc.). Será reconhecido pelo versado na técnica que um sítio de perfuração de grampo pode servir como uma concentração de estresse e que o tamanho do orifício criado pelo grampo crescerá quando o tecido ao redor dele é colocado sob tensão. A restrição do movimento dos tecidos em torno destes sítios de perfuração pode minimizar o tama-

nho dos orifícios que podem crescer sob tensão. Em alguns casos, os auxiliares podem ser configurados para absorver fluidos benéficos, por exemplo, vedantes, colas, que promovem ainda mais a cicatrização, e em alguns casos, os auxiliares podem ser configurados para se degradarem para formar um gel, por exemplo, um vedante, que promove ainda mais a cicatrização. Em alguns casos, os auxiliares podem ser usados para ajudar a vedar os orifícios formados pelos grampos conforme eles são implantados no tecido, vasos sanguíneos, e outros objetos ou partes do corpo. Os auxiliares podem também afetar o crescimento do tecido através do espaçamento, posicionamento e/ou orientação de quaisquer fibras ou filamentos associados aos auxiliares.

[0070] Os auxiliares podem também ter medicamentos sobre os mesmos e/ou dentro dos mesmos. Os medicamentos podem variar dependendo do efeito desejado dos medicamentos sobre o tecido circundante. Como um exemplo não limitante, os medicamentos podem ser fornecidos para influenciar a hemostasia, inflamação, macrófagos, e/ou fibroblastos. Os medicamentos podem ser misturados ou combinados em qualquer combinação ou um medicamento pode ser fornecido sozinho, dependendo, novamente, do efeito desejado sobre o tecido. Os medicamentos podem ser eluídos a partir dos auxiliares em uma variedade de formas diferentes. Como exemplos não limitantes, os revestimentos nos auxiliares podem ser variados para serem absorvidos em momentos diferentes, liberando assim o(s) medicamento(s) em momentos diferentes; os auxiliares podem ser variados para permitir a difusão dos medicamentos através dos auxiliares em taxas variáveis; os auxiliares podem variar em peso molecular e/ou características físicas para causar a liberação dos medicamentos em momentos diferentes; etc.

Instrumentos de Grampeamento Cirúrgico

[0071] Uma variedade de instrumentos cirúrgicos pode ser usada

em conjunto com os auxiliares e/ou os medicamentos revelados na presente invenção. Os "auxiliares" são também chamados na presente invenção de "materiais auxiliares". Os instrumentos cirúrgicos podem incluir grampeadores cirúrgicos. Uma variedade de grampeadores cirúrgicos pode ser usada, por exemplo grampeadores cirúrgicos lineares e grampeadores circulares. Em geral, um grampeador linear pode ser configurado para criar linhas de grampos longitudinais e pode incluir garras alongadas com um cartucho acoplado ao mesmo contendo fileiras longitudinais de grampos. As garras alongadas podem incluir uma faca ou outro elemento de corte capaz de criar um corte entre as fileiras de grampos ao longo do tecido mantido dentro das garras. Em geral, um grampeador circular pode ser configurado para criar linhas de grampos anulares e pode incluir garras circulares com um cartucho contendo fileiras de grampos anulares. As garras circulares podem incluir uma faca ou outro elemento de corte capaz de criar um corte no interior das fileiras de grampos para definir uma abertura através do tecido mantido dentro das garras. Os grampeadores podem ser usados em uma variedade de diferentes procedimentos cirúrgicos, em uma variedade de tecido, em uma variedade de diferentes procedimentos cirúrgicos, por exemplo em cirurgia torácica ou em cirurgia gástrica.

[0072] A Figura 1 ilustra um exemplo de um grampeador cirúrgico linear 10 adequado para uso com um ou mais auxiliares e/ou medicamentos. O grampeador 10 geralmente inclui um conjunto de cabo 12, um eixo de acionamento 14 que se estende distalmente a partir de uma extremidade distal 12d do conjunto de cabo 12, e um atuador de extremidade 30 em uma extremidade distal 14d do eixo de acionamento 14. O atuador de extremidade 30 tem garras inferiores e superiores opostas 32, 34, embora outros tipos de atuadores de extremidade possam ser usados com o eixo de acionamento 14, o conjunto de cabo

12, e componentes associados ao mesmo. A garra inferior 32 tem uma canaleta de grampos 56 configurada para suportar um cartucho de grampos 40, e a garra superior 34 tem uma superfície de bigorna 33 que está voltada para a garra inferior 32 e que é configurada para operar como uma bigorna para ajudar a posicionar os grampos do cartucho de grampos 40 (os grampos são obscurecidos na Figura 1 e na Figura 2). Ao menos uma das garras inferior e superior opostas 32, 34 é móvel em relação às outras garras inferior e superior 32, 34 para prender o tecido e/ou outros objetos dispostos entre as mesmas. Em algumas implementações, uma das garras inferior e superior opostas 32, 34, pode ser fixada ou de outro modo imobilizada. Em algumas modalidades, ambas as garras inferior e superior opostas 32, 34 podem ser móveis. Os componentes de um sistema de disparo podem ser configurados para passar através de ao menos uma porção do atuador de extremidade 30 para ejetar os grampos para dentro do tecido preso. Em várias implementações, uma lâmina de faca 36 ou outro elemento de corte pode ser associada ao sistema de disparo para cortar o tecido durante o procedimento de grampeamento.

[0073] A operação do atuador de extremidade 30 pode se iniciar com a entrada de um usuário, por exemplo, um clínico, um cirurgião, etc. no conjunto de cabo 12. O conjunto de cabo 12 pode ter muitas configurações diferentes desenvolvidas para manipular e operar o atuador de extremidade 30 associado a ele. No exemplo ilustrado, o conjunto de cabo 12 tem um invólucro tipo cabo de pistola 18 com vários componentes mecânicos e/ou elétricos dispostos no mesmo para operar vários aspectos do instrumento 10. Por exemplo, o conjunto de cabo 12 pode incluir um botão de giro 26 montado adjacente a uma extremidade distal 12d do mesmo que pode facilitar a rotação da eixo de acionamento 14 e/ou do atuador de extremidade 30 em relação ao conjunto de cabo 12 em torno de um eixo longitudinal L do eixo de aci-

onamento 14. O conjunto de cabo 12 pode incluir adicionalmente componentes de fixação como parte de um sistema de travamento acionado por um gatilho de fixação 22 e componentes de disparo como parte do sistema de disparo que são acionados por meio de um gatilho de disparo 24. Os gatilhos de disparo e de fixação 22, 24 podem ser forçados para uma posição aberta em relação a um cabo estacionário 20, por exemplo, por uma mola de torção. O movimento do gatilho de fixação 22 em direção ao cabo estacionário 20 pode acionar o sistema de fixação descrito a seguir, que pode fazer com que as garras 32, 34 fechem uma em direção à outra para, assim, prender o tecido entre as mesmas. O movimento do gatilho de disparo 24 pode acionar o sistema de disparo, descrito abaixo, que pode provocar a ejeção dos grampos de um cartucho de grampos 40 dispostos no mesmo e/ou o avanço da lâmina de faca 36 para cortar o tecido capturado entre as garras 32, 34. Uma pessoa versada na técnica reconhecerá que várias configurações de componentes de um sistema de disparo, mecânico, hidráulico, pneumático, eletromecânico, robótico ou de outra forma, podem ser usadas para ejetar os grampos e/ou cortar o tecido.

[0074] Como mostrado na Figura 2, o atuador de extremidade 30 da implementação ilustrada tem uma garra inferior 32, que serve como um conjunto de cartucho ou veículo e uma garra superior 34 oposta que serve como uma bigorna. O cartucho de grampos 40, tendo uma pluralidade de grampos no mesmo, é suportado em uma bandeja de grampos 37, que, por sua vez, é suportada no interior de um canal do cartucho da garra inferior 32. A garra superior 34 tem uma pluralidade de bolsos de formação de grampos (não mostrado), cada um dos quais é posicionado acima de um grampo correspondente a partir da pluralidade de grampos contidos dentro do cartucho de grampos 40. A garra superior 34 pode ser conectada à garra inferior 32 em uma variedade de formas, embora na implementação ilustrada a garra superior

34 tenha uma extremidade proximal pivotante 34p que é recebida de forma articulada dentro de uma extremidade proximal 56p da canaleta de grampos 56, imediatamente distal ao seu engate à eixo de acionamento 14. Quando a garra superior 34 é pivotada para baixo, a garra superior 34 move a superfície da bigorna 33 e os bolsos de formação de grampos formados na mesma se movem para o cartucho de grampos 40 oposto.

[0075] Vários componentes de fixação podem ser usados para efetuar a abertura e fechamento das garras 32, 34 para prender seletivamente o tecido entre elas. Na modalidade ilustrada, a extremidade pivotante 34p da garra superior 34 inclui um recurso de fechamento 34c distal em relação à sua ligação pivotante com a canaleta de grampos 56. Dessa forma, um tubo de fechamento 46, cuja extremidade distal inclui uma abertura de ferradura 46a que engata o recurso de fechamento 34c, seletivamente confere um movimento de abertura à garra superior 34 durante o movimento longitudinal proximal e um movimento de fechamento à garra superior 34 durante o movimento longitudinal distal do tubo de fechamento 46 em resposta ao gatilho de travamento 22. Como mencionado acima, em várias implementações, a abertura e o fechamento do atuador de extremidade 30 podem ser efetuados por um movimento relativo da garra inferior 32 em relação à garra superior 34, um movimento relativo da garra superior 34 em relação à garra inferior 32, ou pelo movimento de ambas as garras 32, 34 uma relação à outra.

[0076] Os componentes de disparo da implementação ilustrada incluem uma barra de disparo 35, conforme mostrado na Figura 3, tendo um feixe de elétrons 38 em uma extremidade distal da mesma. A barra de disparo 35 é abrangida dentro do eixo de acionamento 14, por exemplo em uma fenda de barra de disparo longitudinal 14s do eixo de acionamento 14, e guiada por um movimento de disparo do

cabo 12. A atuação do gatilho de disparo 24 pode afetar o movimento distal do feixe de elétrons 38 através de ao menos uma porção do atuador de extremidade 30 para desse modo provocar o disparo dos grampos contidos dentro do cartucho de grampos 40. Na modalidade ilustrada, os guias 39 que se projetam de uma extremidade distal do feixe de elétrons 38 podem se engatar a um deslizador em cunha 47, mostrado na Figura 2, que, por sua vez, pode empurrar os acionadores de grampos 48 para cima através das cavidades de grampo 41 formadas no cartucho de grampos 40. O movimento para cima dos acionadores de grampos 48 aplica uma força ascendente em cada pluralidade de grampos no interior do cartucho 40 para desse modo empurrar os grampos para cima contra a superfície de bigorna 33 da garra superior 34 e para criar grampos formados.

[0077] Além de provocar o disparo de grampos, o feixe de elétrons 38 pode ser configurado para facilitar o fechamento das garras 32, 34, o espaçamento entre a garra superior 34 a partir do cartucho de grampos 40 e/ou o corte do tecido capturado entre as garras 32, 34. Em particular, um par de pinos de topo e um par de pinos de fundo podem se engatar em uma ou em ambas as garras superior e inferior 32, 34 para comprimir as garras 32, 34 em direção uma à outra conforme a barra de disparo 35 avança através do atuador de extremidade 30. Simultaneamente, a faca 36 que se estende entre os pinos de topo e de fundo pode ser configurada para cortar o tecido capturado entre as garras 32, 34.

[0078] Durante o uso, o grampeador cirúrgico pode ser colocado numa cânula ou porta e disposta num sítio cirúrgico. Um tecido a ser cortado e grampeado pode ser colocado entre as garras 32, 34 do grampeador cirúrgico 10. Os recursos do grampeador 10 podem ser movidos como desejado pelo médico para atingir um local desejado das garras 32, 34 no sítio cirúrgico e o tecido em relação às garras 32,

34. Após atingido o posicionamento adequado, o gatilho 22 pode ser puxado em direção ao cabo estacionário 20 para acionar o sistema de disparo. O gatilho 22 pode fazer com que os componentes do sistema de travamento operem de modo que o tubo de fechamento 46 avance distalmente através de ao menos uma porção do eixo de acionamento 14 para fazer com que ao menos uma das garras 32, 34 se retraia em direção à outra para prender o tecido disposto entre as mesmas. Posteriormente, o gatilho 24 pode ser puxado em direção ao cabo estacionário 20 para fazer com que os componentes do sistema de disparo operem de modo que a barra de disparo 35 e/ou o feixe de elétrons 38 sejam avançados distalmente através de ao menos uma porção do atuador de extremidade 30 para efetuar o disparo dos grampos e, opcionalmente, cortar o tecido capturado entre as garras 32, 34.

[0079] Um outro exemplo de um instrumento cirúrgico sob a forma de um grampeador cirúrgico linear 50 é ilustrado na Figura 4. O grampeador 50 pode em geral ser configurado e usado de maneira similar ao grampeador 10 da Figura 1. Similar ao instrumento cirúrgico 10 da Figura 1, o instrumento cirúrgico 50 inclui um conjunto de cabo 52 com um eixo de acionamento 54 que se estende distalmente a partir do mesmo e que tem um atuador de extremidade 60 em uma extremidade distal do mesmo para tratamento de tecido. As garras superior e inferior 64, 62 do atuador de extremidade 60 podem ser configuradas para capturar o tecido entre elas, grampear o tecido pelo disparo de grampos de um cartucho 66 posicionado na garra inferior 62 e/ou criar uma incisão no tecido. Nessa implementação, uma porção de fixação 67 em uma extremidade proximal do eixo de acionamento 54 pode ser configurada para permitir a fixação removível do eixo de acionamento 54 e do atuador de extremidade 60 ao conjunto de cabo 52. Em particular, os recursos de acoplamento 68 da porção de fixação 67 podem se emparelhar com os recursos de acoplamento complementares 71

do conjunto de cabo 52. Os recursos de acoplamento 68, 71 podem ser configurados para se acoplarem através, por exemplo, um acoplamento de encaixe por pressão, um acoplamento do tipo baioneta, etc., embora qualquer número de recursos de acoplamento complementares e qualquer tipo de acoplamento possam ser usados para acoplar de modo removível a eixo de acionamento 54 ao conjunto de cabo 52. Embora todo o eixo de acionamento 54 da implementação ilustrada seja configurado para ser removível do conjunto de cabo 52, em algumas implementações, a porção de fixação 67 pode ser configurada para permitir a separação de apenas uma porção distal do eixo de acionamento 54. O acoplamento removível do eixo de acionamento 54 e/ou do atuador de extremidade 60 pode permitir a fixação seletiva de um atuador de extremidade 60 desejado para um procedimento específico, e/ou para reutilização do conjunto de cabo 52 para múltiplos procedimentos diferentes.

[0080] O conjunto do cabo 52 pode ter um ou mais elementos no mesmo para manipular e operar o atuador de extremidade 60. A título de exemplo não limitante, um botão de giro 72 montado em uma extremidade distal do conjunto de cabo 52 pode facilitar a rotação do eixo de acionamento 54 e/ou do atuador de extremidade 60 em relação ao conjunto de cabo 52. O conjunto de cabo 52 pode incluir componentes de fixação como parte de um sistema de fixação acionado por um gatilho móvel 74 e componentes de disparo como parte de um sistema de disparo que pode ser também acionado pelo gatilho 74. Dessa forma, em algumas implementações, o movimento do gatilho 74 em direção a um cabo estacionário 70 através de uma primeira faixa de movimento pode acionar os componentes de fixação para fazer com que as garras opostas 62, 64 se aproximem uma em direção à outra para uma posição fechada. Em algumas implementações, apenas uma das garras opostas 62, 24 pode se mover para as garras 62, 64 para a

posição fechada. O movimento adicional do gatilho 74 em direção ao cabo estacionário 70 através de uma segunda faixa de movimento pode acionar os componentes de disparo para provocar a ejeção dos grampos a partir do cartucho de grampos 66 e/ou o avanço de uma faca ou outro elemento de corte (não mostrado) para cortar o tecido capturado entre as garras 62, 64.

[0081] Um exemplo de um instrumento cirúrgico sob a forma de um grampeador cirúrgico circular 80 é ilustrado na Figura 5. O grampeador 80 pode, em geral, ser configurado e usado de modo similar aos grampeadores lineares 10, 50 das Figuras 1 e 4, mas com alguns recursos que acomodam sua funcionalidade como um grampeador circular. Similar aos instrumentos cirúrgicos 10, 50, o instrumento cirúrgico 80 inclui um conjunto de cabo 82 com um eixo de acionamento 84 que se estende distalmente a partir do mesmo e tendo um atuador de extremidade 90 em uma extremidade distal do mesmo para tratamento de tecido. O atuador de extremidade 90 pode incluir um conjunto de cartucho 92 e uma bigorna 94, cada um tendo uma superfície de contato com o tecido que é de formato substancialmente circular. O conjunto de cartucho 92 e a bigorna 94 podem ser acoplados através de um eixo de acionamento 98 que se estende a partir da bigorna 94 até o conjunto de cabo 82 do grampeador 80, e a manipulação de um atuador 85 no conjunto de cabo 82 pode retrair e avançar a eixo de acionamento 98 para mover a bigorna 94 em relação ao conjunto de cartucho 92. A bigorna 94 e o conjunto de cartucho 92 podem executar várias funções e podem ser configurados para capturar o tecido entre si, grampear o tecido pelo disparo de grampos a partir de um cartucho 96 do conjunto de cartucho 92 e/ou podem criar uma incisão no tecido. Em geral, o conjunto de cartucho 92 pode alojar um cartucho contendo os grampos e pode posicionar os grampos contra a bigorna 94 para formar um padrão circular de grampos, por exemplo, um grampo em

torno de uma circunferência de um órgão tubular do corpo.

[0082] Em uma implementação, o eixo de acionamento 98 pode ser formado de primeira e segunda porções (não mostradas) configuradas para se acoplarem, de modo liberável, juntas para permitir que a bigorna 94 seja separada do conjunto de cartucho 92, o que pode permitir maior flexibilidade no posicionamento da bigorna 94 e do conjunto de cartucho 92 em um corpo de um paciente. Por exemplo, a primeira porção do eixo de acionamento pode ser disposta no interior do conjunto de cartucho 92 e se estender distalmente fora do conjunto de cartucho 92, terminando em um recurso de acoplamento distal. A segunda porção do eixo 84 pode estar disposta dentro da bigorna 94 e se estender proximalmente fora do conjunto de cartucho 92, terminando em um recurso de acoplamento proximal. Em uso, os recursos de acoplamento proximal e distal, podem ser acopladas um ao outro para permitir que a bigorna 94 e o conjunto de cartucho 92 se movam um em relação ao outro.

[0083] O conjunto do cabo 82 do grampeador 80 pode ter vários atuadores dispostos sobre o mesmo que podem controlar o movimento do grampeador. Por exemplo, o conjunto de cabo 82 pode ter um botão de giro 86 disposto no mesmo para facilitar o posicionamento do atuador de extremidade 90 por meio de rotação e/ou do gatilho 85 para o acionamento do atuador de extremidade 90. O movimento do gatilho 85 em direção a um cabo estacionário 87 através de uma primeira faixa de movimentos pode acionar componentes de um sistema de fixação a aproximar as garras, isto é, mover a bigorna 94 na direção do conjunto de cartucho 92. O movimento do gatilho 85 em direção ao cabo estacionário 87 através de uma segunda faixa de movimentos pode acionar componentes de um sistema de disparo para fazer com que os grampos do conjunto de cartucho de grampos 92 se posicionem e/ou causem o avanço de uma faca para cortar o tecido captura-

do entre o conjunto de cartucho 92 e a bigorna 94.

[0084] Os exemplos ilustrados de instrumentos de grampeamento cirúrgico 10, 50 e 80 fornecem apenas alguns exemplos de muitas configurações diferentes, e de métodos associados de uso, que podem ser usados em conjunto com as revelações aqui fornecidas. Embora os exemplos ilustrados sejam todos configurados para uso em procedimentos minimamente invasivos, será apreciado que os instrumentos configurados para uso em procedimentos cirúrgicos abertos, por exemplo, grampeadores lineares abertos, como descritos na patente US nº 8.317.070, intitulada "Surgical Stapling Devices That Produce Formed Staples Having Different Lengths" e depositada em 28 de fevereiro de 2007, podem ser usados em conjunto com as revelações aqui fornecidas. Mais detalhes sobre os exemplos ilustrados, bem como exemplos adicionais de grampeadores cirúrgicos, componentes dos mesmos, e seus métodos de uso relacionados, são fornecidos na publicação de patente US. nº 2013/0256377, intitulada "Layer Comprising Deployable Attachment Members" e depositada em 8 de fevereiro de 2013, patente US nº 8.393.514 intitulada "Selectively Orientable Implantable Fastener Cartridge" e depositada em 30 de setembro de 2010, patente US nº 8.317.070 intitulada "Surgical Stapling Devices That Produce Formed Staples Having Different Lengths" e depositada em 28 de fevereiro de 2007, patente US nº 7.143.925 intitulada "Surgical Instrument Incorporating EAP Blocking Lockout Mechanism" e depositada em 21 de junho de 2005, publicação de patente US nº 2015/0134077 intitulada "Sealing Materials For Use In Surgical Stapling" e depositada em 8 de novembro de 2013, intitulada "Sealing Materials for Use in Surgical Procedures", e depositada em 8 de novembro de 2013, publicação de pedido de patente US nº 2015/0134076, intitulada "Hybrid Adjunct Materials for Use in Surgical Stapling" e depositada em 8 de novembro de 2013, publicação da patente US nº

2015/0133996, intitulada "Positively Charged Implantable Materials and Method of Forming the Same" e depositada em 8 de novembro de 2013, publicação de patente USn° 2015/0129634, intitulada "Tissue Ingrowth Materials and Method of Using the Same" e depositada em 8 de novembro de 2013, publicação de patente USn° 2015/0133995, intitulada "Hybrid Adjunct Materials for Use in Surgical Stapling" e depositada em 8 de novembro de 2013, publicação de patente USn° 14/226.142, intitulada "Surgical Instrument Comprising a Sensor System" e depositada em 26 de março de 2014, e publicação de patente USn° 14/300.954, intitulada "Adjunct Materials and Methods of Using Same in Surgical Methods for Tissue Sealing" e depositada em 10 de junho de 2014, as quais estão, por meio desta, incorporadas integralmente neste documento a título de referência.

Auxiliares Implantáveis

[0085] Conforme indicado acima, vários auxiliares implantáveis são fornecidos para uso em conjunto com instrumentos de grampeamento cirúrgico. Os auxiliares podem ter uma variedade de configurações e podem ser formados a partir de vários materiais. Em geral, um auxiliar pode ser formado a partir de um ou mais dentre um filme, uma espuma, um termoplástico moldado por injeção, um material termoforado a vácuo, uma estrutura fibrosa, e seus híbridos. O auxiliar pode também incluir um ou mais materiais biologicamente derivados e um ou mais fármacos. Cada um desses materiais é discutido com mais detalhes abaixo.

[0086] Um auxiliar pode ser formado a partir de uma espuma, como uma espuma de célula fechada, uma espuma de célula aberta, ou uma esponja. Um exemplo de como tal auxiliar pode ser fabricado é de colágeno derivado de animais, como tendão porcino, que pode então ser processado e liofilizado em uma estrutura de espuma. Exemplos de vários auxiliares de espuma são descritos com mais detalhes no

pedido de patente US nº 8.393.514 intitulado "Selectively Orientable Implantable Fastener Cartridge" e depositado em 30 de setembro de 2010.

[0087] Um auxiliar pode também ser formado a partir de um filme formado de qualquer material adequado ou combinação dos mesmos, conforme discutido abaixo. O filme pode incluir uma ou mais camadas, cada uma das quais pode ter diferentes taxas de degradação. Além disso, o filme pode ter várias regiões formadas no mesmo, por exemplo, reservatórios que podem reter de modo liberável nos mesmos um ou mais medicamentos em várias formas diferentes. Os reservatórios que têm ao menos um medicamento disposto no mesmo podem ser selados com o uso de uma ou mais camadas de revestimento diferentes que podem incluir polímeros absorvíveis ou não absorvíveis. O filme pode ser formado de várias maneiras, por exemplo, pode ser um filme extrudado ou moldado por compactação.

[0088] Um auxiliar pode também ser formado a partir de um material termoplástico moldado por injeção ou um material termoformado a vácuo. Exemplos de vários auxiliares moldados são descritos com mais detalhes na publicação de patente USnº 2013/0221065 intitulada "Fastener Cartridge Comprising A Releasably Attached Tissue Thickness Compensator" e depositada em 8 de fevereiro de 2013, que está, por meio desta, aqui incorporada em sua totalidade a título de referência. O auxiliar pode também ser um retículo à base de fibras que pode ser um pano tecido, tecido de malha ou tecido não tecido como um pano tecido solto de trama urdida, construído por sopro em fusão, termicamente ou por perfuração por agulhagem. Um auxiliar pode ter múltiplas regiões que podem ser formadas a partir do mesmo tipo de retículos ou de diferentes tipos de retículos que podem juntos formar o auxiliar de várias maneiras diferentes. Por exemplo, as fibras podem ser tecidas, trançadas, de malha, ou de outro modo interconec-

tadas de modo a formar uma estrutura regular ou irregular. As fibras podem ser interconectadas de modo que o auxiliar resultante seja relativamente solto. Alternativamente, o auxiliar pode incluir fibras firmemente interconectadas. O auxiliar pode estar sob a forma de uma lâmina, tubo, espiral, ou qualquer outra estrutura que possa incluir porções maleáveis e/ou porções de reforço, mais rígidas. O auxiliar pode ser configurado de modo que certas regiões do mesmo podem ter fibras mais densas enquanto outras têm fibras menos densas. A densidade da fibra pode variar em direções diferentes ao longo de uma ou mais dimensões do auxiliar, com base na aplicação pretendida do auxiliar.

[0089] O auxiliar pode também ser um construto híbrido, como um compósito laminado ou fibra interconectada com fechamento por fusão. Exemplos de vários auxiliares de construtos híbridos são adicionalmente descritos na publicação de patente USn° 2013/0146643 intitulada "Adhesive Film Laminate" e depositada em 8 de fevereiro de 2013, e na patente US n° 7.601.118 intitulada "Minimally Invasive Medical Implant And Insertion Device And Method For Using The Same" e depositada em 12 de setembro de 2007, as quais estão por meio desta aqui incorporadas a título de referência em sua totalidade.

Materiais

[0090] Os auxiliares de acordo com as técnicas descritas podem ser formados a partir de vários materiais. Os materiais podem ser usados em várias modalidades para propósitos diferentes. Os materiais podem ser selecionados de acordo com uma terapia desejada a ser aplicada ao tecido de modo a facilitar o crescimento interno do tecido. Os materiais descritos a seguir podem ser usados para formar um auxiliar em qualquer combinação desejada.

[0091] Os materiais podem incluir polímeros bioabsorvíveis e biocompatíveis, incluindo homopolímeros e copolímeros. Alguns exem-

plos não limitantes de homopolímeros e copolímeros incluem p-dioxanona (DOP ou PDS), poli(ácido glicólico), poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), policaprolactona (PCL), carbonato de trimetileno (TMC), e poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico-co-láctico) (PLA/PGA) (por exemplo, materiais de PLA/PGA usados em Vicryl, de Vicryl Rapide, PolySorb e Biofix), poliuretanos (como fibras de elastano, Biospan, Tecoflex, Bionate, e Pellethane), polioctoésteres, polianidridos (por exemplo, polímeros de Gliadel e Bionde), polioxaésteres, poliesteramidas, e poliesteramidas à base de tirosina. Os copolímeros podem também incluir poli(ácido láctico-co-policaprolactona) (PLA/PCL), poli(L-ácido láctico co-policaprolactona) (PLLA/PCL), poli(ácido glicólico-co-carbonato de trimetileno) (PGA/TMC) (por exemplo, Maxon), poli(ácido glicólico-co-caprolactona) (PCL/PGA) (por exemplo, Monocryl e Capgly), PDS/PGA/TMC (por exemplo, Biosyn), PDS/PLA, PGA/PCL/TMC/PLA (por exemplo, Caprosyn), e LPLA/DLPLA (por exemplo, Optima).

[0092] Um auxiliar pode também incluir agentes ativos, como cultura celular ativa (por exemplo, tecido autólogo cortado em cubos, agentes usados para terapia de células-tronco (por exemplo, Biosutures e Cellerix S.L.), agentes hemostáticos, e agentes de cicatrização de tecido. Alguns exemplos não limitantes de agentes hemostáticos podem incluir celulose como celulose regenerada (ORC) oxidada (por exemplo, Surgicel e Interceed), fibrina/trombina (por exemplo, Thrombin-JMI, TachoSil, Tiseel, Floseal, Evicel, TachoComb, Vivostat, e Everest), plasma rico em plaquetas autólogo, gelatina (por exemplo, Gelfilm e Gelfoam), ácido hialurônico como microfibras (por exemplo, fios e produtos têxteis) ou outras estruturas com base em ácido hialurônico, ou hidrogéis baseados em ácido hialurônico. Os agentes hemostáticos podem também incluir vedantes poliméricos como, por exemplo, albumina sérica bovina e glutaraldeído, albumina sérica humana e reticulador de polietileno, e glicol etilênico e carbonato de trimetileno. Os ve-

dantes poliméricos podem incluir vedante cirúrgico FocalSeal desenvolvido pela Focal Inc.

[0093] Os auxiliares aqui descritos podem reter de maneira liberável nos mesmos ao menos um medicamento que pode ser selecionado a partir de um grande número de medicamentos diferentes. Os medicamentos incluem, mas não se limitam a, fármacos ou outros agentes incluídos com o auxiliar, ou associados com o mesmo, que têm uma funcionalidade desejada. Os medicamentos incluem, mas não se limitam a, por exemplo, agentes antimicrobianos como agentes antibacterianos e antibióticos, agentes antifúngicos, agentes antivirais, agentes anti-inflamatórios, fatores de crescimento, analgésicos, anestésicos, inibidores de degeneração de matriz de tecido, agentes anticâncer, agentes hemostáticos, e outros agentes que causam uma resposta biológica.

[0094] Alguns exemplos não limitantes de agentes antimicrobianos incluem prata iônica, aminoglicosídeos, estreptomicina, polipeptídeos, bacitracina, triclosano, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, demeclocycline, tetraciclina, oxitetraciclina, cloranfenicol, nitrofuranos, furazolidona, nitrofurantoína, beta-lactamas, penicilinas, amoxicilina, amoxicilina +, ácido clavulânico, azlocilina, flucloxacilina, ticarcilina, piperacilina + tazobactam, tazocin, biopiper FH, zosyn, carbapenemos, imipenemo, meropenem, ertapenema, doripenem, biapenem, oanipenem/betamipron, quinolonas, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, gemifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, ácido nalidíxico, norfloxacina, sulfonamidas, número de identificação pessoal, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfadiazina de prata, sulfadimetoxina, sulfametizol, sulfametoxazol, sulfassalazina, sulfisoxazol, bactrima, prontosil, ansamicina, geldanamicina, herbimicina, fidaxomicina, glicopeptídeos, teicoplanina, vancomicina, telavancina, dalbavancina, vritavancina, lincosamidas, clindamicina, lincomicina, lipopeptídeo, daptomicina,

macrolídeos, azitromicina, claritromicina, eritromicina, roxithromycin, telitromicina, espiamicina, oxazolidinones, linezolida, aminoglicosídeos, amicacina, gentamicina, canamicina, neomicina, netilmicina, tobramicina, paromicina, paromomicina, cefalosporinas, ceftobiprole, ceftolozano, cefclidina, flomoxef, monobactamas, aztreonam, colistina, e polimixina B.

[0095] Alguns exemplos não limitantes de agentes antifúngicos incluem triclosan, polienos, anfotericina B, candicidina, filipina, hamicina, natamicina, nistatina, rimocidina, azoles, imidazol, triazol, alquilaminas, amorolfina, buetenafina, naftifina, terbinafina, equinocandinas, anidulafungina, caspofungina, micafungina, ciclopirox, e ácido benzóico.

[0096] Alguns exemplos não limitantes de agentes antivirais incluem inibidores de não revestimento como, por exemplo, amantadina, rimantadina, pleconaril; inibidores da transcriptase reversa como, por exemplo, aciclovir, lamivudina, antisentidos, fomivirsen, morfolidos, ribozimas, rifampicina; e como virucidas, por exemplo, cianovirina-N, griffithsina, ccytovirina, éster etílico de α -lauroíl-L-arginina (LAE), e prata iônica.

[0097] Alguns exemplos não limitantes de agentes anti-inflamatórios incluem agentes anti-inflamatórios não esteroidais (por exemplo, salicilatos, aspirina, difunisal, derivados de ácido propiônico, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno e loxoprofeno), derivados de ácido acético (por exemplo, tolmetina, sulindaco, e diclofenaco), derivados de ácido enólico (por exemplo, piroxicam, ácido meloxicam, droxicam e lornoxicam), derivados de ácido antranílico (por exemplo, ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico e ácido flufenâmico), inibidores seletivos de COX-2 (por exemplo, celecoxibe (Celebrex), parecoxibe, rofecoxibe (Vioxx), sulfonanilidas, nimsulida e clonixina) derivados anti-inflamatórios seletivos imunes, corticoesteroides (por exemplo, dexametasona), e inibidores de

iNOS.

[0098] Alguns exemplos não limitantes de fatores de crescimento incluem aqueles que são moléculas de sinalização celular que estimulam o crescimento, cicatrização, remodelagem, proliferação, e diferenciação celular. Os fatores de crescimento exemplificadores podem ser de curto prazo (parácrino), longo prazo (endócrino), ou auto-estimulante (autócrino). Exemplos adicionais dos fatores de crescimento incluem hormônios de crescimento (por exemplo, um fator de crescimento recombinante, nutropina, humatrope, genotropina, norditropina, saizen, o omnitrope, e um fator de crescimento biossintético), fator de crescimento epidérmico (EGF) (por exemplo, inibidores, gefitinibe, erlotinibe, afatinibe e cetuximabe), fatores de crescimento semelhantes a EGF para ligação à heparina (por exemplo, epirregulina, betacelulina, anfirregulina, e epigeno), fator de crescimento de transformação alfa (TGF- α), neuroregulina 1-4, fatores de crescimento de fibroblastos (FGFs) (por exemplo, FGF1-2, FGF2, FGF11-14, FGF18, FGF15/19, FGF21, FGF23, FGF7 ou fator de crescimento de queratinócito (KGF), FGF10 ou KGF2, e fenitoína), fatores de crescimento semelhantes a insulina (IGFs) (por exemplo, IGF-1, IGF-2, e fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF), fatores de crescimento de endotélio vascular (VEGFs) (por exemplo, inibidores, bevacizumabe, o ranibizumabe, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D e becaplermina).

[0099] Alguns exemplos não limitantes adicionais dos fatores de crescimento incluem citocinas, como fatores estimulantes de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSFs) (por exemplo, inibidores que inibem respostas inflamatórias e CM-CSF que foi fabricado com o uso de tecnologia de DNA recombinante e através de fontes derivadas de levedura recombinante), fatores estimulantes de colônias de granulócitos (G-CSFs) (por exemplo, filgrastim, lenograstim, e neupogen), fator de crescimento tecidual beta (TGF- β), leptina e interleucinas (ILs)

(por exemplo, IL-1a, IL-1b, canaquinumabe, IL-2, aldesleucina, interking, denileucina diftitox, IL-3, IL-6, IL-8, IL-10, IL-11, e oprelvequina). Os exemplos não limitantes dos fatores de crescimento incluem adicionalmente eritropoetina (por exemplo, Darbepoetin, Epocept, Dynepo, Epomax, NeoRecormon, Silapo, e Retacrit).

[0100] Alguns exemplos não limitantes de analgésicos incluem narcóticos, opioides, morfina, codeína, oxicodona, hidrocodona, buprenorfina, tramadol, não narcóticos, paracetamol, acetaminofeno, NSAIDS, e flupirtina.

[0101] Alguns exemplos não limitantes de anestésicos incluem anestésicos locais (por exemplo, lidocaína, benzocaína, e ropivacaína) e anestésico geral.

[0102] Alguns exemplos não limitantes de inibidores de degradação de matriz de tecido que inibem a ação de metaloproteinases (MMPs) e outras proteases incluem inibidores de MMP (por exemplo, inibidores de MMP exógenos, inibidores de MMP à base de hidroxamato, batimastat (BB-94), ilomastat (GM6001), marimastat (BB2516), tióis, periostat (doxíciclina), ácido esquárico, BB-1101, hidroxuréis, hidrazinas, endógenos, carbamioifosfatos, beta lactamas, e inibidores teciduais de MMPs) (TIMPs).

[0103] Alguns exemplos não limitantes de agentes anticâncer incluem anticorpos monoclonais, bevacizumabe (Avastin), celular/quimioteróticos, agentes alquilantes (por exemplo, bifuncional, ciclofosfamida, mecloretamina, clorambucila, melfalano, monofuncionais, nitrosoureas e temozolomida), antraciclinas (por exemplo, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, mitoxantrona, e valrubicina), disruptores citoesqueléticos (por exemplo, paclitaxel e docetaxel), agentes epotilones que limitam a divisão celular pela inibição da função de microtúbulos, agentes inibidores que bloqueiam a várias enzimas necessárias para a divisão celular ou certas funções celulares, inibidores de

histona desacetilase (por exemplo, vorinostat e romidepsina), inibidores de topoisomerase I A (por exemplo, irinotecano e topotecano), inibidores de topoisomerase II (por exemplo, etoposídeo, teniposídeo, e tafluposídeo), inibidores de quinase (por exemplo, bortezomibe, erlotinibe, gefitinibe, imatinibe, vemurafenibe, e vismodegibe), análogos de nucleotídeo (por exemplo, azacitidina, azatioprina, capecitabina, citarabina, doxifluridina, fluorouracila, 5-FU, adrucil, carac, efudix, efudex, fluoroplex, gencitabina, hidroxureia, mercaptopurina, e tioguanina), agentes antibióticos de peptídeo que clivam DNA e perturbam o enrolamento/desenrolamento de DNA (por exemplo, bleomicina e actinomicina), agentes antineoplásicos à base de platina que reticulam DNA que inibe o reparo e/ou a síntese de DNA (por exemplo, carboplatina, cisplatina, oxaliplatina, e eloxatina), retinoides (por exemplo, tretinoína, alitretinoína, e bexaroteno), alcaloides da vinca que inibem a mitose e formação de microtúbulos (por exemplo, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina), agentes anti-operatório, agentes pró motilidade, imunossupressores (por exemplo, tacrolimo), agentes modificadores do aspecto do sangue (por exemplo, vasodilatador, viagra e nifedipina), inibidores de 3-hidroxi-3metil-glutaril-CoA (HMG CoA) redutase (por exemplo, atorvastatina), e agentes anti-angiogênese.

[0104] Exemplos de medicamentos também incluem agentes que passivamente contribuem para a cicatrização de ferimentos como, por exemplo, nutrientes, agentes de expulsão de oxigênio, aminoácidos, agentes sintéticos de colágeno, glutamina, insulina, butirato, e dextrano. Os medicamentos exemplificadores incluem também agentes anti-adesão, sendo que alguns exemplos não limitantes destes incluem ácido hialurônico/carboximetilcelulose (Seprafilm), celulose regenerada oxidada (Interceed), e Icodextrina 4% (Extranet, Adept).

Liberção do fármaco

[0105] Um auxiliar de acordo com as técnicas descritas pode ser

associado a ao menos um medicamento de várias maneiras diferentes, de modo a fornecer um efeito desejado, como no crescimento interno do tecido, de uma maneira desejada. O ao menos um medicamento pode ser configurado para ser liberado do auxiliar em múltiplos padrões espaciais e temporais para acionar um processo de cicatrização desejado em um local de tratamento. O medicamento pode ser disposto no interior, ligado a, incorporado dentro, disperso dentro, ou de outro modo associado ao auxiliar. Por exemplo, o auxiliar pode ter uma ou mais regiões que retêm de maneira liberável em seu interior um ou mais medicamentos diferentes. As regiões podem ser reservatórios distintos de vários tamanhos e formatos e reter medicamentos em seu interior de várias maneiras, ou outras regiões distintas ou contínuas dentro dos auxiliares. Em alguns aspectos, uma configuração específica do auxiliar permite que o mesmo retenha de modo liberável um medicamento ou mais de um medicamento diferente.

[0106] Independentemente da forma na qual o medicamento é disposto dentro do auxiliar, uma quantidade eficaz do ao menos um medicamento pode ser encapsulada no interior de um vaso, como um pélete, que pode estar sob a forma de microcápsulas, microesferas, ou qualquer outro vaso. Os vasos podem ser formados a partir de um polímero bioabsorvível.

[0107] A aplicação direcionada e a liberação de ao menos um medicamento a partir de um auxiliar podem ser realizadas de várias formas que dependem de vários fatores. Em geral, o ao menos um medicamento pode ser liberado do material auxiliar como uma dose de bólus, de modo que o medicamento é liberado substancialmente imediatamente após a aplicação do material auxiliar ao tecido. Alternativamente, o ao menos um medicamento pode ser liberado do auxiliar durante um certo período de tempo que pode ser de minutos, horas, dias, ou mais. Uma taxa de liberação temporizada e uma quantidade do

medicamento sendo liberado pode depender de vários fatores, como uma taxa de degradação de uma região a partir da qual o medicamento está sendo liberado, uma taxa de degradação de um ou mais revestimentos ou outras estruturas usadas para reter o medicamento dentro dos auxiliares, condições ambientais em um local de tratamento, e vários outros fatores. Em alguns aspectos, quando o auxiliar tem mais de um medicamento disposto em seu interior, a liberação de uma dose de bólus de um primeiro medicamento pode regular uma liberação de um segundo medicamento que começa a ser liberado após o primeiro medicamento ser liberado. O auxiliar pode incluir múltiplos medicamentos, cada um dos quais pode afetar a liberação de um ou mais outros medicamentos de qualquer maneira adequada.

[0108] A liberação de ao menos um medicamento como uma dose de bólus ou como uma liberação temporizada pode ocorrer ou se iniciar substancialmente imediatamente após a aplicação do material auxiliar ao tecido, ou pode ser atrasada até um tempo predeterminado. O atraso pode depender da estrutura e das propriedades do auxiliar ou de uma ou mais das suas regiões.

[0109] Um material auxiliar pode ser configurado para ter uma estrutura que facilita a distribuição de quantidades eficazes de um ou mais medicamentos carregados no auxiliar para fornecer um efeito desejado. Por exemplo, a aplicação direcionada dos medicamentos pode ser realizada pela incorporação dos medicamentos em regiões (por exemplo, reservatórios como poros ou outras estruturas) dentro do auxiliar formado em um padrão que permite uma certa distribuição espacial dos medicamentos após sua aplicação. Os medicamentos dispostos dentro do reservatório podem ser incorporados em vasos distintos. Um reservatório pode incluir mais de um tipo de medicamentos diferentes. O um ou mais medicamentos podem ser eluídos do auxiliar de uma maneira homogênea ou de uma maneira espacial e/ou temporal

heterogênea para aplicar uma terapia desejada. A estrutura do auxiliar e a maneira como os medicamentos são liberados do mesmo podem ser usadas para influenciar ou controlar o recrescimento do tecido. Além disso, o recrescimento do tecido pode ser encorajado em determinados locais no local de tratamento e desencorajado em outros locais no local de tratamento.

[0110] As Figuras 6 a 8 ilustram um auxiliar biocompatível 100 que tem múltiplos poros que transportam diferentes medicamentos que são encapsulados dentro dos poros dispostos em locais diferentes e com o uso de diferentes revestimentos absorvíveis. Os revestimentos podem absorver, dissolver ou de outro modo se desintegrar em momentos diferentes após a aplicação do auxiliar 100 a um local de tratamento e o posicionamento do grampo de modo a permitir que os medicamentos sejam também liberados em diferentes momentos e em direções diferentes. Dessa forma, os medicamentos podem ser liberados do auxiliar 100 de uma maneira não homogênea. Por exemplo, um dos medicamentos pode ser liberado imediatamente após a aplicação e/ou posicionamento do grampo enquanto um ou mais dentre os outros medicamentos podem ser liberados em um momento posterior, como sobre um perfil de liberação predeterminado. A liberação desses medicamentos subsequentemente liberados pode ser controlada pela liberação do primeiro medicamento e depender da mesma. Os lados opostos do auxiliar 100 podem ser cobertos por revestimentos (ou podem ser formados de materiais) tendo diferentes taxas de absorção de modo que certos medicamentos são liberados em um lado do auxiliar enquanto outros medicamentos são liberados em um outro lado do auxiliar. Isso fornece uma forma mais controlada e direcionada de se aplicar terapias ao tecido.

[0111] Neste exemplo, o auxiliar 100 está sob a forma de uma camada que tem múltiplas regiões porosas, duas das quais são mostra-

das a título de exemplo como poros 101, 103. Conforme mostrado na Figura 6, as regiões porosas 101, 103 transportam os respectivos primeiro e segundo medicamentos 102, 104 que podem ser medicamentos diferentes. Deve-se considerar que o auxiliar 100 tem múltiplas regiões porosas que podem transportar os medicamentos 102, 104 de maneira alternada ou em quaisquer outros padrões.

[0112] Conforme mostrado na Figura 6, um primeiro lado 100a do auxiliar 100 tem revestimentos A, C de modo que o revestimento A veda a região porosa 101 com o primeiro medicamento 102 e o revestimento C veda a região porosa 103 com o segundo medicamento 104. Um segundo lado oposto 100b do auxiliar 100 é coberto por um revestimento B. No exemplo ilustrado, os revestimentos A, B, C que criam uma barreira que afeta a liberação de um medicamento podem ser selecionados de modo que o revestimento A absorve primeiro após o posicionamento do grampo, o revestimento B absorve após o revestimento A ter sido ao menos parcialmente absorvido, e o revestimento C não é absorvível.

[0113] Conforme mostrado na Figura 7, após a aplicação e/ou posicionamento do grampo, o revestimento A é primeiro absorvido de modo a permitir que o primeiro medicamento 102 seja liberado da região porosa 101 no primeiro lado 100a do auxiliar 100. Por exemplo, se o primeiro lado 100a é uma superfície de contato com o tecido, o primeiro medicamento 102 pode ser um medicamento que promove cicatrização no local de tratamento. Subsequentemente, após um certo período de tempo, o revestimento B pode ser absorvido de modo a permitir que o segundo medicamento 104 seja liberado da região porosa 103 no segundo lado 100b do auxiliar 100, conforme mostrado na Figura 8. Por exemplo, se o segundo lado 100b é uma superfície de não contato com o tecido, o segundo medicamento 104 pode ser um medicamento que evita adesão. Como também mostrado na Figura 8,

o revestimento C veda a região porosa 103 no primeiro lado 100a e dessa forma impede que o segundo medicamento 104 seja liberado no primeiro lado 100a do auxiliar 100. Embora neste exemplo o revestimento C seja não absorvível, ele pode alternativamente ser absorvível após o revestimento B ter sido absorvido e o segundo medicamento 104 pode ter sido liberado no segundo lado 100b. Deve-se compreender que, para permitir que uma região porosa seja exposta e um medicamento liberado, um revestimento pode ser absorvido em sua totalidade ou ao menos parcialmente. Uma taxa de absorção de um revestimento pode controlar uma taxa de liberação de um medicamento.

[0114] O versado na técnica compreenderá que mais de dois medicamentos diferentes podem ser incorporados de modo liberável em diferentes regiões porosas ou outras estruturas dentro de um auxiliar. Os medicamentos podem ser retidos dentro do auxiliar com o uso de vários revestimentos que podem ser selecionados de modo a controlar a taxa e a direção de liberação dos medicamentos.

[0115] Um auxiliar pode incluir regiões (por exemplo, poros ou outros reservatórios) que retêm de maneira liberável uma pluralidade de vasos, como microesferas ou outros vasos, que têm um ou mais medicamentos encapsulados nos mesmos. **As Figuras 9 a Figura 11** ilustram um auxiliar 108 que inclui ao menos um medicamento encapsulado em uma pluralidade de recipientes que são retidos de modo liberável pelas respectivas regiões que regulam a dispersão dos recipientes do auxiliar. Os vasos podem ser microcápsulas, microesferas, ou quaisquer outros tipos de vasos de tamanho e formato adequados. Cada vaso pode ter uma camada externa absorvível que pode degradar e dessa forma liberar um medicamento retido dentro daquele vaso quando os vasos são liberados de um auxiliar. O auxiliar pode ser usado para aplicar medicamentos de uma maneira não homogênea em relação a ao menos tempo de liberação e local de liberação.

[0116] Conforme mostrado na **Figura 9**, o auxiliar 108 tem múltiplos reservatórios ou regiões, sendo cinco dos quais mostrados como as regiões 109a, 111a, 113a, 109b, 111b que transportam os respectivos recipientes 110, 112, 114, 110, 112. Dessa forma, conforme é mostrado esquematicamente na **Figura 9**, as regiões 109a, 109b transportam o mesmo primeiro tipo de recipientes 110, as regiões 111a, 111b transportam o mesmo segundo tipo de recipientes 112 e a região 113a transporta um terceiro tipo de recipientes 114.

[0117] Conforme mostrado na **Figura 9**, em um primeiro lado 108a do auxiliar 108, uma camada de revestimento B1 veda as regiões 111a, 113a e a região 111b. Uma camada de um revestimento A1 está disposta ao longo de todo o primeiro lado 108a e cobre as camadas do revestimento B1. Em um segundo lado oposto 108b do auxiliar 108, uma camada do revestimento B1 veda a região 109a e uma outra camada do revestimento B1 veda a região 109b. Uma camada de um revestimento C1 veda a região 113a no segundo lado 108b. Similar ao primeiro lado 108a, todo o segundo lado 108b é coberto pelo revestimento A1.

[0118] Neste exemplo, os revestimentos A1, B1, C1 têm diferentes taxas de degradação ou absorção de modo que o revestimento A1 começa a absorver primeiro, mediante uma aplicação do auxiliar ao tecido, o revestimento B1 absorve depois do revestimento A1 ser ao menos parcialmente absorvido, e o revestimento C1 é não absorvível. O revestimento A1 pode ser selecionado de modo que ele absorve substancialmente imediatamente após a aplicação do auxiliar ao tecido ou em algum momento posterior. O revestimento A1 pode ser absorvido antes do revestimento B1 porque o revestimento A1 está disposto sobre a superfície do auxiliar e é, portanto, mais acessível à água e/ou a outros agentes em um local de tratamento. Outras propriedades do revestimento A1 podem contribuir para sua taxa de absorção adicional

ou alternativamente.

[0119] Por causa das diferentes características de absorção do revestimento usado, o revestimento A1 absorve de modo a liberar o primeiro medicamento 110 das regiões 109a, 109b no primeiro lado 108a e a liberar o segundo medicamento 112 das regiões 111a, 111b no segundo lado 108b, conforme mostrado na Figura 10. Como também mostrado na Figura 10, as camadas do revestimento B1 permanecem associadas ao auxiliar 108. Conforme mostrado na Figura 11, após o primeiro medicamento 110 ser liberado no primeiro lado 108a e o segundo medicamento 112 ser liberado no segundo lado 108b, o revestimento B1 absorve de modo a liberar o terceiro medicamento 114 da região 113a no primeiro lado 108a. Dessa maneira, diferentes medicamentos podem ser aplicados em momentos adequados aos locais desejados no tecido que está sendo tratado. Deve-se considerar que um auxiliar pode ter qualquer padrão adequado de regiões que retêm de modo liberável vários medicamentos para criar um processo/perfil de cicatrização desejado.

[0120] Em alguns aspectos, alternativamente ou em adição ao uso de vários revestimentos, um auxiliar pode estar sob a forma de um retículo de fibras que tem regiões com diferentes características de absorção. Por exemplo, cada uma das regiões pode estar sob a forma de retículos de fibras com diferentes taxas de absorção. Um medicamento associado a um retículo de fibras pode ser liberado conforme o retículo de fibras se desintegra. Devido à degradação heterogênea dos polímeros absorvíveis que formam o auxiliar, o auxiliar pode ser configurado de modo que um ou mais medicamentos associados a ele podem ser liberados em vários padrões espaciais e temporais. O medicamento pode ser incorporado em péletes que têm um revestimento dissolvível (por exemplo, como um "quebra-queixo") de modo que, conforme o revestimento é desintegrado, o medicamento pode ser distribuído co-

mo uma dose de bólus ou como uma dosagem de liberação temporizada.

[0121] As Figura 12 a 14 ilustram um auxiliar 116 que tem uma primeira (de topo) camada e uma segunda (de fundo) camada 118, 120 formadas de polímeros absorvíveis tendo diferentes taxas de degradação. Por exemplo, a primeira camada 118 pode ser um polímero absorvível de baixo peso molecular que absorve durante um primeiro período de tempo após o auxiliar 116 ser aplicado ao tecido e a segunda camada 120 pode ser um polímero absorvível de alto peso molecular que absorve durante um segundo período de tempo após o primeiro período de tempo ter sido completado. A primeira e a segunda camadas 118, 120 podem ser formadas a partir de polímeros diferentes ou do mesmo tipo de polímero que é tratado de modo a formar camadas ou outras estruturas tendo diferentes propriedades de degradação.

[0122] No exemplo da Figura 12 à Figura 14, a primeira camada 118 tem um primeiro medicamento 119 presente na mesma, e a segunda camada 120 tem um segundo medicamento 121 presente na mesma. Deve-se considerar, entretanto, que cada uma dentre a primeira e a segunda camadas 118, 120 pode incluir mais de um tipo de medicamento diferente. Os medicamentos podem ser retidos em associação com a primeira e a segunda camadas 118, 120 de várias maneiras adequadas. O primeiro medicamento 119 pode ser liberado primeiro devido à absorção da primeira camada 118, conforme mostrado na Figura 13 onde a primeira camada 118 é mostrada parcialmente desintegrada de modo que os péletes contendo o primeiro medicamento 119 estão sendo liberados. Conforme mostrado, a primeira camada 118 começa a absorver a partir de sua superfície que é mais acessível à água e outros agentes do que porções da primeira camada 118 removidas mais distantes da superfície. Após a primeira camada

118 ter sido totalmente ou parcialmente absorvida, a segunda camada 120 pode começar a se desintegrar a partir de sua superfície de modo a liberar os péletes contendo o segundo medicamento 121, conforme mostrado na Figura 14 onde a segunda camada 120 é mostrada parcialmente desintegrada e os péletes contendo o segundo medicamento 121 estão sendo liberados do auxiliar 116.

[0123] Em alguns aspectos, um auxiliar que retém de maneira liberável um ou mais medicamentos pode ser configurado de modo que uma ou mais regiões do auxiliar se desintegram devido aos efeitos de temperatura, pH, luz, ou outros fatores ambientais de modo a liberar o(s) medicamento(s). Alternativamente, o auxiliar pode se romper sob a tensão exercida sobre uma ou mais de suas porções. As Figuras 15 a 17 ilustram um auxiliar 122 tendo um corpo 123 que retém um medicamento 124, uma camada porosa 125 disposta sobre o corpo 123, e uma camada de filme externa absorvível 126 disposta sobre a camada porosa 125. O medicamento 124 pode estar sob a forma de péletes (por exemplo, microcápsulas sólidas ou microesferas ou outros vasos) que transportam de modo liberável um ou mais medicamentos.

[0124] No exemplo ilustrado, em sua configuração original, o auxiliar 122 tem uma primeira largura, conforme mostrado na Figura 15. Em tal configuração, a camada de filme externa 126 restringe a camada porosa 125 e os poros na camada porosa 125 têm um tamanho que não permite que o medicamento 124 escape do auxiliar 122. Entretanto, quando o auxiliar 122 é aplicado ao tecido e a camada de filme externa 126 se torna dessa forma exposta ao pH, temperatura, vários agentes, e/ou outras condições ambientais no local de tratamento, a camada externa de filme absorvível 126 pode começar a se desintegrar, conforme mostrado por uma rasgo ou abertura 127 na camada de filme 126 na Figura 16. Adicional ou alternativamente, a camada de filme externa 126 pode se romper sob tensão devido ao posicionamen-

to de grampos ou outra tensão mecânica sobre o auxiliar 122.

[0125] Independentemente dos fatores específicos que resultam na desintegração ou ruptura da camada de filme externa 126, o auxiliar 122 pode inchar ou de outro modo alterar sua conformação de modo que sua largura aumente a partir da largura original X_1 para uma largura maior X_2 . Conforme também mostrado na Figura 15, o tamanho dos poros da camada porosa 125 aumenta, permitindo que o conteúdo dos poros, os péletes que transportam o medicamento 124, passem através dos poros dilatados e sejam assim liberados do auxiliar 122.

[0126] Um período de tempo durante o qual o corpo 123 do auxiliar se expande e os péletes com o medicamento 124 são liberados pode variar com base em uma taxa de absorção do filme externo 126, as propriedades do corpo 123 do auxiliar, as características do ambiente ao qual o auxiliar 122 é aplicado, e outros fatores. Após um certo período de tempo, a camada de filme externa 126 pode se desintegrar e o auxiliar 122 pode se expandir adicionalmente para ter uma largura X_3 de modo que a totalidade ou substancialmente a totalidade do medicamento 124 se torna liberada do corpo 123 para aplicar a terapia adequada ou atingir o efeito desejado, conforme mostrado na Figura 17. O auxiliar 122 pode ser formado a partir de ao menos um polímero absorvível (por exemplo, gelatina, celulose, etc) que regula a dispersão dos vasos. Dessa forma, o auxiliar 122 pode agir como uma carga de espaço que cria uma vedação temporária em um local de tratamento e é então dissolvida para ser subsequentemente substituída por tecido.

[0127] A Figuras 18 e a Figura 19 ilustram um outro exemplo de um auxiliar 128 que retém de modo liberável diferentes medicamentos e é configurado para liberar os medicamentos de uma maneira não homogênea. O auxiliar 128 pode ser configurado para liberar os medi-

camentos devido aos efeitos de temperatura, pH, vários agentes, e/ou outros fatores ambientais no auxiliar 128. O auxiliar 128 pode alterar uma conformação de uma ou mais de suas porções em resposta aos fatores ambientais. Conforme mostrado na Figura 18, o auxiliar 128 pode ter múltiplas regiões ou reservatórios, dois dos quais, primeiro e segundo reservatórios 130, 132 transportando o primeiro e segundo medicamentos 131, 133, respectivamente, são mostrados. Os reservatórios 130, 132 podem estar sob a forma de tubos, cavidades, orifícios, ou quaisquer outras estruturas. O primeiro reservatório 130 é vedado por um primeiro revestimento A2 em um primeiro lado 128a do auxiliar 128 e por um segundo revestimento B2 em um segundo lado 128b do auxiliar 128. O segundo reservatório 131 é vedado pelo segundo revestimento B2 no primeiro lado 128a e pelo primeiro revestimento A2 no segundo lado 128. Neste exemplo, o primeiro e o segundo revestimentos A2, B2 são selecionados de modo que o primeiro revestimento A2 e suas propriedades e/ou configuração podem ser alterados pelos efeitos de temperatura, pH, agentes ativos, e/ou outros fatores e, dessa forma, abrir um reservatório que ele veda. Por exemplo, o primeiro revestimento A2 pode inchar, amolecer, ou de outro modo se tornar alterado.

[0128] Consequentemente, conforme mostrado na Figura 19, após a aplicação do auxiliar 128 em um local de tratamento, o primeiro revestimento A2 pode mudar sua configuração de modo a não mais vedar o reservatório 130 no primeiro lado 128a do auxiliar 128 e não mais vedar o reservatório 132 no segundo lado 128b do auxiliar 128. Como resultado, o primeiro e o segundo medicamentos 131, 133 são liberados no primeiro e segundo lados 128a, 128b do auxiliar, respectivamente, conforme também mostrado na Figura 19. O segundo revestimento B2 permanece no lugar ao menos até que a totalidade dos medicamentos seja liberada nos locais do tecido desejados, desse

modo impedindo a liberação dos medicamentos.

[0129] Em alguns aspectos, o auxiliar pode estar sob a forma de fibras ou outros componentes estruturais associados a um ou mais componentes fluidos viscosos (por exemplo, vasos) que retêm o medicamento. O componente viscoso pode estar sob uma forma seca (por exemplo, em uma forma de pó secado por congelamento) e pode se reidratar após o posicionamento do auxiliar. Conforme o componente viscoso se reidrata, ele pode abrir e, dessa forma, liberar um medicamento. Adicional ou alternativamente, o vaso que retém o medicamento pode ser rompido por tensão como, por exemplo, ruptura mecânica imposta sobre o mesmo pelos grampos ou outros meios.

[0130] A Figura 20 e a Figura 21 ilustram um auxiliar 140 sob a forma de múltiplas fibras, três das quais são denotadas a título de exemplo como fibras 142, 144, 146. Conforme mostrado, cada uma das fibras 142, 144, 146 é associada a um vaso respectivo dentre os vasos 143, 145, 147 retendo um medicamento. Os vasos 143, 145, 147 podem reter medicamentos iguais ou diferentes. No exemplo ilustrado, os vasos 143, 145, 147 estão sob a forma de microesferas redondas de formato irregular com tamanhos diferentes, entretanto eles podem ser conformados de qualquer outra maneira e podem ter vários tamanhos. Os vasos podem ser aplicados às fibras como um pó ou eles podem ser ligados, ancorados a, ou de outro modo associados com os fios de fibra. Os vasos podem permanecer associados às fibras ou podem ser liberados das fibras para dessa forma aplicar um tratamento desejado com o uso do auxiliar.

[0131] Conforme mostrado na Figura 21, quando tensão é aplicada ao auxiliar 140, o que é esquematicamente mostrado pelas setas 141, as fibras podem se deformar e os vasos podem se romper e liberar o medicamento incorporado no mesmo. A magnitude da tensão pode controlar as taxas de liberação dos medicamentos. Por exemplo,

conforme mostrado na Figura 21, o vaso 143 é rompido e um medicamento 148 está liberado. Em alguns aspectos, os vasos podem ser rompidos em momentos diferentes, dependendo de seu tamanho e/ou outras propriedades. Neste exemplo, o vaso 143 pode ser rompido primeiro para liberar o medicamento 148 retido no mesmo, conforme mostrado na Figura 21, após o que o vaso menor 145 e, então, mesmo o vaso menor 147 pode se romper dessa forma liberando os respectivos medicamentos em momentos diferentes (não mostrados). Entretanto, dependendo da pressão aplicada e de outros fatores, um ou mais vasos podem se romper simultaneamente. Além disso, conforme mencionado acima, os vasos 143, 145, 147 podem absorver em diferentes momentos de modo a liberar os respectivos medicamentos em momentos diferentes.

[0132] Em alguns aspectos, um auxiliar pode ter várias texturas de superfície de suas fibras e pode liberar um ou mais medicamentos de várias maneiras para influenciar ou controlar o recrescimento de tecido. O auxiliar pode ser aplicado por grampos que transportam o auxiliar nos mesmos de modo que os medicamentos se liberam quando grampo é deformado durante o posicionamento do grampo. Por exemplo, a Figura 22 ilustra um auxiliar 150 que tem uma camada ou revestimento externo 152 que encapsula uma camada interna 154 disposta sobre um grampo 151 de um dispositivo cirúrgico usado para aplicar o auxiliar 150. Entretanto, em alguns aspectos, ao invés de ser disposto sobre um grampo, o auxiliar 150 pode ser disposto sobre um retículo de fibras que pode ser dobrado em um formato tubular ou outro formato.

[0133] Um primeiro medicamento pode ser retido entre o revestimento externo 152 e a camada interna 154, e um segundo medicamento pode ser incorporado à camada interna 154. A camada interna 154 pode estar sob a forma de uma malha flexível enrolada sobre a

fibra 156. Quando tensão é aplicada ao auxiliar 150 (por exemplo, quando o grampo 151 é deformado), conforme mostrado esquematicamente por uma seta 153 na Figura 23, o revestimento externo 152 pode ser levado a também se deformar e romper. Após a ruptura do revestimento externo 152, o primeiro medicamento retido entre o revestimento externo 152 e a camada interna 154 pode liberar (155) o primeiro medicamento como uma dose de bólus. O segundo medicamento incorporado à camada interna 154 pode começar sua liberação como uma liberação temporizada após o primeiro medicamento ser liberado ou durante o tempo em que o primeiro medicamento é liberado. A liberação do segundo medicamento no tecido pode ser regulada pela liberação do primeiro medicamento. O segundo medicamento pode ser alternativamente liberado em uma dose de bólus. Deve-se considerar que o auxiliar 150 pode incluir um medicamento disposto dentro da camada interna 154 que pode se liberar como uma dose de bólus.

[0134] Conforme mencionado acima, uma quantidade eficaz de ao menos um medicamento disposto dentro ou associado a um auxiliar pode ser retida dentro de vasos distintos transportados pelo auxiliar. Os vasos podem ser dispostos dentro de uma ou mais regiões do auxiliar ou de outro modo associadas ao mesmo. A **Figura 24** e a **Figura 25** ilustram um exemplo de um vaso 158 sob a forma de um pélete ou cápsula que tem um revestimento externo 159 que encapsula dentro do mesmo ao menos um medicamento 160. Neste exemplo, o vaso 158 tem um formato esférico e se assemelha a uma quebra-queixo. Entretanto, deve-se considerar que o vaso pode ter qualquer outro formato. Além disso, em algumas implementações exemplificadoras, o revestimento externo 159 pode encapsular uma região interna que inclui ao menos um polímero bioabsorvível tendo ao menos um medicamento incorporado ao mesmo. Os vasos 158 podem incluir múltiplas

camadas tendo diferentes taxas de degradação e reter de modo liberável em seu interior um ou mais medicamentos. Cada uma das camadas pode reter um medicamento diferente, ou duas ou mais das camadas podem transportar o mesmo medicamento.

[0135] Quando uma tensão é aplicada ao vaso 158, conforme mostrado esquematicamente por uma seta 161 na **Figura 25**, o revestimento externo 159 pode quebrar ou se romper de modo que seus conteúdos sob a forma de ao menos um medicamento 160 sejam liberados. Adicional ou alternativamente, o revestimento externo 159 pode absorver, dissolver ou de outro modo se desintegrar mediante exposição do vaso 158 a uma ou mais condições ambientais de modo que o ao menos um medicamento 160 seja liberado do vaso 158.

[0136] A Figura 26 e a Figura 27 ilustram um exemplo de um auxiliar 162 na forma de um retículo de fibras que tem uma determinada conformação que é alterável, como pela ação de água e/ou de outros agentes ao qual o auxiliar é submetido, no local de tratamento. Conforme mostrado na Figura 26, o auxiliar 162 que tem um formato de uma espiral firmemente enrolada pode reter no mesmo um ou mais vasos que transportam um medicamento 164. O medicamento 164 pode ser retido em associação ao auxiliar 162 ao ser mantido firmemente pelas fibras do auxiliar. Por exemplo, o medicamento pode incluir uma estrutura de polímero absorvível/de múltiplas camadas onde uma camada mais externa dentre as camadas inclui um polímero absorvível que pode ser ligado às fibras do auxiliar, por exemplo, ligação de um polímero absorvível a um outro polímero absorvível, conforme será entendido pelo versado na técnica.

[0137] Quando o auxiliar 162 é aplicado no local de tratamento, as fibras enroladas do mesmo podem inchar e aumentar de comprimento, ou alongar, de modo que as distâncias entre as fibras aumentam e o auxiliar 162 se "desenrola" e libera o medicamento 164 "aprisionado"

dentro do auxiliar 162, conforme mostrado na Figura 27. As fibras do auxiliar podem se desenrolar 162 de modo que o auxiliar 162 inteiro adota uma conformação diferente, como no exemplo da Figura 26 e Figura 27. Entretanto, em alguns aspectos, as fibras do auxiliar podem começar a se desenrolar ou rasgar a partir de uma extremidade ou outra superfície do auxiliar.

[0138] A Figura 28 e a Figura 29 ilustram um outro exemplo de um auxiliar 166 que tem um medicamento 168 retido de modo liberável no mesmo. Neste exemplo, o auxiliar 166 está sob a forma de uma malha tecida de fibras em forma de folha. Conforme mostrado na Figura 28, as fibras firmes do auxiliar 166 em sua configuração original permitem que o medicamento 168 seja retido no mesmo. Quando o auxiliar 166 é aplicado no local de tratamento, água e/ou outros agentes, mostrado esquematicamente como gotas 167a, 167b na Figura 28, podem fazer com que as fibras se expandam e alonguem de modo que as distâncias entre as fibras aumentem, conforme mostrado na Figura 29. Desta forma, o medicamento 168 é liberado, conforme também mostrado na Figura 29. O versado na técnica compreenderá que o auxiliar 166 pode ser formado a partir de diferentes tipos de fibras. As fibras podem ter diferentes taxas de absorção, densidade, direção, padrões, tamanho, e outras propriedades que são selecionadas de modo a fornecer o recrescimento desejado do tecido. Embora algumas regiões do auxiliar possam ser configuradas para liberar ao menos um medicamento para estimular o recrescimento do tecido, uma ou mais regiões do auxiliar podem ser configuradas para liberar ao menos um medicamento de modo a desencorajar o recrescimento do tecido.

[0139] Em aspectos nos quais ao menos um medicamento é disposto no interior de um vaso formado a partir de um revestimento de polímero bioabsorvível que encapsula o medicamento, o medicamento pode ser configurado para ser liberado a partir do vaso em determina-

dos tempos com base em vários fatores. Os fatores podem incluir, por exemplo, a velocidade de degradação do polímero bioabsorvível, um volume do vaso, uma área de superfície do vaso, as condições ambientais em um ambiente fisiológico que circundam o vaso e a responsividade do polímero bioabsorvível a tais condições, um número de camadas do polímero bioabsorvível, uma concentração do medicamento, e um tipo de associação entre o medicamento e o polímero bioabsorvível.

[0140] A Figura 30 ilustra um exemplo do primeiro e segundo vasos 170, 172 que podem estar associados a um auxiliar 171. Neste exemplo, o primeiro e o segundo vasos 170, 172 estão sob a forma de microesferas esféricas. Entretanto, outros tipos de vasos podem ser usados adicional ou alternativamente de modo que o auxiliar 171 pode incluir um ou mais tipos diferentes de vasos que transportam diferentes tipos de medicamentos. O primeiro e o segundo vasos 170, 172 têm revestimentos externos de polímero absorvível A3, B3 que têm diferentes taxas de degradação que, portanto, controlam a liberação do primeiro e segundo medicamentos D1, D2 encapsulados dentro dos revestimentos A3, B3 de diferentes maneiras. A velocidade de degradação do revestimento externo A3 pode ser maior do que uma velocidade de degradação do revestimento externo B3. Dessa forma, o primeiro medicamento D1 é liberado do primeiro recipiente 170 antes do segundo medicamento D2 ser liberado do segundo vaso 172. Por exemplo, o primeiro medicamento D1 pode ser um agente anti-inflamatório que é liberado dentro de 1 a 2 dias após o auxiliar 171 ser aplicado a um local de tratamento. O segundo medicamento D2 pode ser um agente anti-inflamatório que é liberado dentro de 3 a 5 dias após a liberação do auxiliar 171. Dessa maneira, a liberação dos medicamentos D1, D2 do primeiro e segundo vasos 170, 172 pode fornecer um efeito desejado sobre o crescimento interno do tecido.

[0141] Um vaso que tem ao menos um medicamento encapsulado no mesmo pode ter múltiplos medicamentos associados ao mesmo de várias maneiras diferentes. A Figura 31 ilustra um exemplo de um vaso 174 sob a forma de uma esfera que tem múltiplas camadas concêntricas cada uma transportando ao menos um medicamento respectivo. Neste exemplo, conforme mostrado na Figura 31, o vaso 174 tem, do lado de fora para o interior, quatro camadas distintas E1, E2, E3, E4 tendo primeiro, segundo, terceiro e quarto medicamentos F1, F2, F3, F4, respectivamente. Cada uma das camadas E1, E2, E3, E4 pode ter diferentes taxa de degradação, espessura, densidade, capacidade de resposta às condições ambientais, e outras propriedades que controlam a liberação dos medicamentos dispostos nas mesmas. Por exemplo, a primeira camada mais externa E1 pode ser configurada para degradar primeiro, de modo que o medicamento seja liberado primeiro, e as outras camadas E2, E3, E4 podem ser configuradas para degradar de modo que uma camada externa se degrada antes que uma camada interna se degrade.

[0142] À medida que cada camada se degrada, um medicamento respectivo incorporado no mesmo é liberado. Deve-se considerar que as camadas podem ser selecionadas de modo que ao menos uma camada interna possa começar a degradar após apenas uma porção de ao menos uma camada externa ter sido degradada. Os medicamentos F1, F2, F3, F4 dispostos dentro do vaso de multicamadas 174 podem ser diferentes ou ao menos alguns dos medicamentos podem ser iguais. Os medicamentos podem ser liberados como uma dose de bólus ou de outras maneiras. Por exemplo, o primeiro medicamento F1 disposto na primeira camada E1 pode ser liberado como uma dose de bólus substancialmente imediatamente após a aplicação de um auxiliar que retém o vaso 174 ao tecido. A liberação do segundo medicamento F2 disposto dentro da segunda camada E2 pode ser regulada pela li-

beração do primeiro medicamento F1.

[0143] Uma distribuição espacial de medicamentos em um auxiliar pode variar dependendo de um tipo de medicamento e de um efeito desejado sobre o crescimento interno do tecido. A aplicação direcionada dos medicamentos pode ser realizada de várias maneiras. Por exemplo, um auxiliar pode ser configurado para liberar um ou mais medicamentos de uma maneira heterogênea de modo que vários medicamentos podem ser aplicados ao tecido em momentos diferentes, para facilitar a cicatrização desejada. Diferentes porções do auxiliar podem ser formadas a partir de materiais diferentes ou de materiais iguais tratados de modo a ter diferentes taxas de absorção.

[0144] A Figura 32 ilustra um auxiliar 176 sob a forma de um laminado que inclui porções ou camadas heterogêneas que têm diferentes taxas de degradação e que incorporam diferentes medicamentos. Conforme mostrado, o auxiliar 176 tem uma camada ou porção superior 178 e uma camada ou porção inferior 180 que têm diferentes taxas de degradação. Além disso, cada uma das porções superior e inferior 178, 180 pode ter várias porções com taxas de degradação que variam de uma maneira distinta ou contínua. As taxas de degradação podem variar ao longo do auxiliar de várias formas adequadas que dependem de um efeito de tratamento desejado a ser fornecido pelo auxiliar.

[0145] No exemplo da Figura 32, a porção superior 178 do auxiliar 176 tem duas porções 178a, 178b que têm diferentes taxas de degradação. A porção inferior 180 tem duas porções 180a, 180b que têm diferentes taxas de degradação. Cada uma das porções pode incluir um medicamento diferente de modo que, quando uma porção se degrada, um medicamento respectivo é eluído ou liberado. As taxas de degradação e distribuição dos medicamentos dentro de uma ou mais das porções 178a, 178b, 180a, 180b podem adicionalmente variar de

uma maneira distinta ou contínua de modo que o auxiliar 176 possa fornecer um perfil de eluição mostrado em um gráfico 177 na Figura 32. Conforme mostrado, uma área central 182 do auxiliar 176 centralizada em torno de uma porção intermediária 179 do mesmo tem uma taxa de eluição aumentada de um ou mais medicamentos que atinge o pico na porção intermediária 179, ao passo que uma quantidade menor dos medicamentos é eluída a partir de lados opostos do auxiliar 176 ao longo de seu comprimento L. O aumento da taxa de eluição pode ser devido às propriedades do auxiliar 176 na área central 182 e à concentração dos medicamentos.

[0146] Conforme mostrado adicionalmente na Figura 32, o auxiliar 176 é configurado para liberar medicamentos em diferentes perfis de eluição ao longo do comprimento L do mesmo e ao longo de uma largura W do mesmo. Por exemplo, os medicamentos podem ser liberados ao longo da largura W como uma dose de bólus e ao longo do comprimento como uma dose de liberação temporizada. A liberação de um ou mais dos medicamentos pode regular a liberação de ao menos um outro dentre os medicamentos. Entretanto, os medicamentos podem ser liberados de qualquer outra maneira, dependendo de um tratamento desejado a ser aplicado.

[0147] A Figura 33 ilustra um outro exemplo de um auxiliar 184 que tem camadas ou porções superior e inferior 186, 188. De modo similar ao auxiliar 176 na Figura 32, cada uma dentre as porções superior e inferior 186, 188 do auxiliar 184 pode ter diferentes medicamentos dispostos nas mesmas. Dessa forma, conforme mostrado na Figura 33, a porção de topo 186 pode ter um primeiro e um segundo medicamentos G1 e G1, em porções respectivos da mesma. A porção de fundo 188 pode ter um terceiro e um quarto medicamentos G3 e G4 em porções respectivas da mesma dispostas de modo que o terceiro medicamento G3 está em uma porção disposta sobre uma porção que

transporta o quarto medicamento G4, como também mostrado na Figura 34.

[0148] A Figura 35 ilustra um exemplo de uma porção de um auxiliar 185 que pode ser similar ao auxiliar 176 (Figura 32) ou auxiliar 184 (Figura 33). Conforme mostrado na Figura 35, o auxiliar 185 pode ter porções lado a lado 185a, 185b que têm diferentes medicamentos G5, G6, dispostos nas mesmas. A Figura 36 ilustra um outro exemplo de uma porção de um auxiliar 187 que tem uma porção interna 187a e uma porção externa 187b tendo diferentes medicamentos G7, G8 dispostos nas mesmas.

[0149] Em alguns aspectos, as taxas de eluição de ao menos um medicamento a partir de um auxiliar tendo uma ou mais porções distintas formadas a partir de ao menos um polímero bioabsorvível podem depender de uma posição das porções dentro do auxiliar, uma velocidade de degradação do ao menos um polímero bioabsorvível, a responsividade do ao menos um polímero bioabsorvível às condições ambientais, e uma configuração geral do auxiliar.

[0150] A Figura 37 ilustra um exemplo de um auxiliar 190 em uma forma de um cilindro que tem camadas concêntricas externa e interna 191, 192 que podem ser formadas a partir de diferentes tipos de polímero absorvível e podem ter espessura e outras propriedades diferentes. As camadas externa e interna 191, 192 podem ter diferentes medicamentos B4, A4 dispostos nas mesmas e que podem ser liberados a partir das respectivas camadas 191, 192 em diferentes momentos e em diferentes taxas. Neste exemplo, uma cavidade mais interna 193 criada pela camada interna 192 pode estar vazia. O medicamento A4 pode ser configurado para começar a liberar antes do medicamento B4 ser liberado. Deve-se considerar que, em alguns aspectos, as camadas externa e interna 191, 192 podem ser dispostas sobre uma fibra.

[0151] A Figura 38 ilustra um exemplo de um auxiliar tubular 194

que tem múltiplas porções radiais formadas a partir de diferentes tipos de polímero absorvível. Conforme mostrado, o auxiliar 194 tem uma cavidade interna 194a tendo as porções radiais dispostas concentricamente ao redor da mesma. No exemplo ilustrado, as porções podem ser formadas a partir do primeiro e segundo tipos de polímero de uma maneira alternada, conforme mostrado pelas porções 195, 196 na Figura 38 formadas a partir do primeiro e segundo polímeros, respectivamente. A porção 195 formada a partir do primeiro polímero tem um medicamento A5 disposto na mesma, a porção 197 formada a partir do segundo polímero tem um medicamento B5 disposto na mesma, e outras porções formadas a partir do primeiro e segundo polímeros têm os medicamentos A5, B5 dispostos nas mesmas da mesma maneira alternada, conforme mostrado na Figura 38. De modo similar aos exemplos anteriores, os medicamentos A5, B5 podem ser liberados das respectivas camadas em diferentes momentos e em diferentes taxas. Por exemplo, o medicamento A5 pode ser configurado para começar a liberar antes do medicamento B5 ser liberado.

[0152] A Figura 39 ilustra um exemplo de um auxiliar tubular 197 similar ao auxiliar 190 (Figura 37). Conforme mostrado na Figura 39, o auxiliar 197 tem camadas concêntricas externa e interna 198, 199 que podem ser formadas de diferentes tipos de polímero absorvível e podem ter espessura e outras propriedades diferentes. As camadas externa e interna 198, 199 podem ter diferentes medicamentos B6, A6 dispostos nas mesmas e que podem ser liberados a partir das respectivas camadas 198, 199 em diferentes momentos e em diferentes taxas. Por exemplo, conforme mostrado em um gráfico 197a na Figura 39, o medicamento A6 pode ser liberado antes do medicamento B6 ser liberado. Além disso, o medicamento A6 pode-se liberar em uma dose maior que o medicamento B6, conforme mostrado no gráfico 197a.

[0153] Em ao menos algumas implementações, um cartucho de

grampos pode incluir um lubrificante (por exemplo, estearato de sódio ou outro lubrificante) aplicado ao mesmo que inclui ao menos um medicamento (por exemplo, LAE, doxiciclina, e/ou outro agente antimicrobiano) removível do mesmo. O lubrificante pode ser aplicado ao cartucho de grampos como uma aspersão e pode revestir o cartucho e os grampos dispostos de modo liberável no mesmo. O lubrificante, incluindo um ou mais medicamentos, pode permitir que os medicamentos sejam aplicados aos grampos. Dessa maneira, os medicamentos podem ser aplicados a uma área alvo (por exemplo, ao longo de uma linha de grampos definida pelos grampos) onde os medicamentos podem ser mais capazes de facilitar a cicatrização de ferimentos, conforme discutido neste documento. O lubrificante, incluindo um ou mais medicamentos, pode ser usado com um auxiliar que inclui um ou mais medicamentos, o que pode facilitar a cicatrização de ferimentos alvejado.

Cicatrização de Ferimentos

[0154] Durante a realização de um procedimento cirúrgico, o tecido de um paciente pode ser lesionado (por exemplo, cortado, rasgado, perfurado, etc.) em qualquer uma de uma variedade de maneiras. A lesão pode ser um aspecto pretendido do procedimento cirúrgico, como em um procedimento de anastomose e/ou quando o tecido é cortado e preso com o uso de um dispositivo cirúrgico como um grampeador cirúrgico. O tecido lesionado normalmente cicatriza ao longo do tempo, em geral, da mesma maneira todos os pacientes.

[0155] A cicatrização de ferimentos é tradicionalmente considerada como incluindo quatro estágios: hemostasia, inflamação, proliferação, e remodelagem (ou remodelação). O estágio de hemostasia geralmente envolve a coagulação do sangue, por exemplo, interrupção do sangramento. Em geral, os vasos sanguíneos danificados se constroem e reduzem o fluxo sanguíneo, as plaquetas se agregam para

ajudar a vedar o local do ferimento, as plaquetas ativam a fibrina para facilitar ainda mais a cicatrização do ferimento, e um coágulo sanguíneo se forma no local do ferimento. O estágio de inflamação geralmente envolve a limpeza do local do ferimento. Em geral, o sistema imune fornece uma resposta à ameaça de uma possível infecção no local do ferimento através de sinalização para células imunes defensivas como neutrófilos e macrófagos. O estágio de proliferação envolve geralmente a reconstrução de tecido com crescimento de tecido e angiogênese (crescimento do vaso sanguíneo). Em geral, os fibroblastos chegam ao local do ferimento, os fibroblastos depositam colágeno, os fibroblastos liberam fatores de crescimento que atraem células epiteliais, e as células epiteliais atraem células endoteliais. O estágio de remodelagem, também chamado de estágio de maturação, geralmente envolve o fortalecimento do tecido cicatricial no local do ferimento. Em geral, as fibras de colágeno se alinham e reticulam, e a cicatriz amadurece e finalmente desaparece. Cada um desses quatro estágios é discutido adicionalmente abaixo.

[0156] Embora cada um dos quatro estágios da cicatrização de ferimentos envolva um aspecto diferente do processo de cicatrização, os estágios tipicamente se sobrepõem um ao outro. Especificamente, cada um dos últimos três estágios tipicamente se sobrepõe ao seu estágio anterior, por exemplo, a inflamação se sobrepõe à hemostasia, a proliferação se sobrepõe à inflamação, e a remodelagem se sobrepõe à proliferação. A velocidade na qual a transição entre os estágios ocorre geralmente afeta a velocidade de cicatrização geral dos ferimentos e, dessa forma, geralmente afeta o tempo de recuperação do paciente, as chances de complicações, e/ou o conforto do paciente. De modo similar, a extensão de cada um dos quatro estágios individuais geralmente afeta a velocidade da cicatrização geral do ferimento e a recuperação geral do paciente. Em geral, quanto mais lento o processo de

cicatrização do ferimento e, em particular, quanto mais longo o tempo para iniciar o estágio de remodelação, maior a probabilidade de o ferimento se tornar infectado, causar desconforto ao paciente, se tornar um ferimento crônico, causar uma úlcera, e/ou o desenvolver cicatrizes patológicas.

[0157] O estágio de hemostasia geralmente se inicia dentro de minutos da lesão inicial, a menos que haja distúrbios de coagulação subjacentes, em cujo caso a hemostasia pode ser retardada. O estágio de hemostasia dura tipicamente 30 a 60 minutos antes do estágio de inflamação se iniciar (por exemplo, antes da chegada dos neutrófilos, conforme discutido abaixo) e termina tipicamente horas após o ferimento, por exemplo, 2 a 6 horas após a lesão. Um controle hemostático inadequado que resulta em um estágio de hemostasia mais longo pode levar a aumento de sangramento e danos ao tecido. Adicionalmente, um estágio prolongado de hemostasia pode resultar em formação de cicatriz adicional que atrasa os estágios de proliferação e remodelação.

[0158] No estágio de hemostasia, os vasos sanguíneos danificados no local do ferimento são vedados. Os vasos sanguíneos se comprimem em resposta à lesão, por exemplo, em resposta a serem cortados, mas esse espasmo por fim relaxa. As plaquetas sanguíneas secretam substâncias vasoconstritoras para ajudar neste processo. As plaquetas também formam um coágulo estável que vedam os vasos danificados. Sob a influência de adenosina difosfato (ADP) que vaza do tecido danificado no local do ferimento, as plaquetas sanguíneas se agregam e se aderem ao colágeno exposto. As plaquetas sanguíneas secretam fatores, que interagem com e estimulam uma cascata de coagulação intrínseca através da produção de trombina, que por sua vez inicia a formação de fibrina a partir de fibrinogênio. A cascata de coagulação ocorre para atingir a hemostase, ou parar a perda de sangue

por meio de um coágulo de fibrina. Mais particularmente, a fibrina forma uma malha que reforça o agregado de plaquetas em um tampão ou coágulo hemostático estável, desse modo reduzindo e/ou evitando o sangramento. A malha serve como um arcabouço para células invasoras, como neutrófilos, macrófagos, fibroblastos, e células endoteliais, durante os estágios de inflamação e proliferação. Adicionalmente, as plaquetas secretam vários fatores solúveis, como quimioquinas, citocinas, e fator (PDGF) de crescimento derivado de plaqueta (PDGF). Essa secreção geralmente inicia o estágio de inflamação da cicatrização de ferimentos, já que os fatores solúveis atraem células que fagocitam o material (por exemplo, detritos, micro-organismos como bactérias, e tecido danificado).

[0159] A cascata de coagulação ocorre no estágio de hemostasia pouco antes do estágio inflamatório se iniciar. O estágio de inflamação se inicia tipicamente dentro de uma hora da lesão e tipicamente dura por 2 a 6 dias, mas pode durar ainda mais, por exemplo, até 10 dias. Quanto mais longo for o estágio de inflamação, maior a probabilidade de que ocorram cicatrizes adicionais, atrasando assim os estágios de proliferação e remodelação. Durante o estágio de inflamação, o tecido ferido pode mostrar vários sinais de inflamação, como eritema, calor, edema, dor, e distúrbio funcional. Estes sinais podem durar a maior parte ou a totalidade do estágio de inflamação. Consequentemente, quanto mais longo o estágio de inflamação, mais tempo o tecido experimenta esses efeitos adversos da inflamação, que por sua vez podem prolongar o desconforto do paciente e/ou prolongar o período de tempo em que o paciente é particularmente suscetível à infecção. Os efeitos adversos da inflamação podem ser graves o bastante em alguns doentes para causar a morte. A inflamação deve ocorrer durante a cicatrização adequada do ferimento, entretanto, e seus efeitos adversos tolerados a fim de que os estágios finais de cicatrização dos ferimen-

tos tenham início.

[0160] No estágio de inflamação, as células atraídas pelos fatores solúveis secretados no estágio de hemostasia secam o material. A saber, as células imunes incluindo células fagocíticas, neutrófilos, e macrófagos destroem o material em um esforço para ajudar a evitar infecções. A chegada dos neutrófilos geralmente sinaliza o início do estágio de inflamação. Os neutrófilos tipicamente chegam ao local do ferimento dentro de uma hora do ferimento. Os neutrófilos são capazes de fagocitar detritos e micro-organismos e fornecer uma primeira linha de defesa contra infecção. Eles são auxiliados por mastócitos locais. A fibrina é decomposta, e os produtos de degradação atraem macrófagos. Os macrófagos aparecem tipicamente 1 a 2 dias após a lesão. Os macrófagos são capazes de fagocitar as bactérias e fornecer uma segunda linha de defesa contra a infecção. Os macrófagos secretam uma variedade de fatores quimiotáticos e fatores de crescimento, como fator de crescimento de fibroblasto (FGF), fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento transformante beta (TGF- β), interleucina-1 (IL-1), que são tradicionalmente reconhecidos por direcionar os estágios de proliferação e remodelação subsequentes. Em outras palavras, os macrófagos liberam substâncias angiogênicas para ajudar a iniciar o estágio de proliferação para estimular o crescimento capilar e a granulação, definindo assim o estágio para o estágio de remodelação. Os linfócitos (por exemplo, linfócitos T) atraídos para o local do ferimento tipicamente aparecem no local do ferimento depois que os macrófagos aparecem.

[0161] O estágio de proliferação se inicia tipicamente 2 a 5 dias após a lesão e dura tipicamente por 2 a 21 dias. No estágio de proliferação, a secreção de macrófagos induz a proliferação de fibroblastos. Os fibroblastos entram no local do ferimento e formam uma matriz extracelular (MEC) por excreção de colágeno e fibronectina. O ferimento

é assim "reconstruído" com o novo tecido de granulação que inclui o colágeno e a MEC na qual uma nova rede de vasos sanguíneos se desenvolve, um processo tradicionalmente conhecido como angiogênese. O colágeno aumenta a resistência do ferimento. Consequentemente, quanto mais rápido o colágeno é produzido, mais rápido os fibroblastos entram na área do ferimento, mais rápido o ferimento pode se tornar resistente e, desse modo, menos propenso a causar qualquer número de problemas, como infecção e desconforto para o paciente.

[0162] Concomitante com a formação da MEC, as células epiteliais (por exemplo, queratinócitos) migram da borda do ferimento para cobrir o ferimento e formam uma barreira entre o ferimento e seu ambiente. Em outras palavras, as células epiteliais recobrem o ferimento, em um processo tradicionalmente conhecido como epitelialização. As células epiteliais migram para o tecido de granulação, mas abaixo da cicatriz no ferimento (se uma cicatriz foi formada anteriormente). As células epiteliais devem dissolver o coágulo, os detritos, e as partes da MEC para migrar adequadamente para o ferimento. Para facilitar sua migração, as células epiteliais secretam um ativador de plasminogênio, que ativa plasminogênio, transformando-o em plasmina para dissolver o coágulo, detritos, e partes da MEC. Adicionalmente, como as células podem migrar para o tecido vivo, as células epiteliais excretam collagenases e proteases como metaloproteinases de matriz (MMPs) para dissolver partes danificadas da MEC em sua trajetória migratória. Na fase final de epitelialização, a contração do ferimento ocorre quando os fibroblastos se diferenciam em miofibroblastos para formar a camada externa protetora, ou estrato córneo. A contração pode durar dias ou várias semanas e continua mesmo depois que o ferimento é completamente reepitelializado. A contração é a principal causa da cicatrização associado à cicatrização de ferimentos.

[0163] O estágio de remodelação geralmente começa quando os níveis de produção de colágeno e degradação se igualam. Em outras palavras, a remodelação geralmente começa quando uma cicatriz se formou e a resistência à tração do ferimento começou a aumentar. O estágio de remodelação se inicia tipicamente 7 a 21 dias após a lesão e dura tipicamente ao menos 3 semanas e pode durar meses ou anos dependendo de fatores como tamanho do ferimento e reincidência da lesão.

[0164] No estágio de remodelação, o ferimento amadurece para se tornar mais resistente, por exemplo, para ter resistência à tração aumentada. Em geral, o colágeno tipo III mais fraco, que é comum no local do ferimento no estágio de proliferação, é substituído por colágeno do tipo I mais forte. Essa substituição geralmente envolve reorganização, reticulação, e alinhamento das fibras de colágeno temporárias. Conforme a remodelação avança, a cicatriz desaparece.

[0165] A Figura 40 ilustra uma representação da cicatrização do ferimento ao longo do tempo. Uma porção superior da Figura 40 mostra um primeiro gráfico de cicatrização de ferimentos 200 de resistência de tecido (força de tração F) em função do tempo (t). Uma porção inferior da Figura 40 mostra um segundo gráfico de cicatrização de ferimentos 202 da quantidade de dose de medicamento em função do tempo (t). O primeiro e o segundo gráficos 200, 202 são plotados com um eixo horizontal compartilhado para facilitar a comparação dos dados mostrados nos primeiro e segundo gráficos 200, 202. O tempo zero ($t=0$) no primeiro e segundo gráficos 200, 202 representa um tempo de lesão, por exemplo, quando um ferimento ocorre. Uma primeira resistência de tecido F_1 no primeiro gráfico 200 representa, assim, a resistência do tecido no ferimento no momento da lesão.

[0166] O primeiro gráfico 200 inclui uma primeira curva 204 de resistência do tecido ao longo do tempo durante a cicatrização de feri-

mentos típica, e inclui uma segunda curva 206 de resistência do tecido ao longo do tempo durante a cicatrização acelerada do ferimento de acordo com ao menos alguns métodos, sistemas, e dispositivos aqui fornecidos. A segunda curva 206 da cicatrização acelerada do ferimento pode ser obtida com o uso de uma ou mais doses de medicamentos fornecidos no segundo gráfico 202, conforme discutido adicionalmente abaixo. Os estágios de cicatrização do ferimento (um estágio de hemostasia 208, um estágio de inflamação 210, e um estágio de proliferação 212) são mostrados na Figura 40 com referência ao segundo gráfico 202 e, portanto também à segunda curva 206 do primeiro gráfico 200. A primeira curva 204 no primeiro gráfico 200 tem uma temporização diferente dos estágios de hemostasia, inflamação e proliferação, conforme discutido abaixo.

[0167] A escala de tempo na Figura 40 é apenas um exemplo. Conforme discutido acima, a temporização da cicatrização do ferimento pode variar, por exemplo, os estágios de cicatrização do ferimento podem se iniciar em momentos diferentes para ferimentos diferentes e/ou para pacientes diferentes. A Figura 40 demonstra que para o mesmo ferimento no mesmo paciente, a cicatrização típica do ferimento, conforme ilustrado pela primeira curva 204, é aprimorada quando um ou mais medicamentos são dosados para o paciente de acordo com o segundo gráfico 202, conforme ilustrado pela segunda curva 206. Em outras palavras, independentemente da escala de tempo do eixo horizontal do primeiro e do segundo gráficos 200, 202, a dosagem de um ou mais medicamentos pode proporcionar cicatrização de ferimentos mais rápida que a cicatrização de ferimentos típica e pode proporcionar um período mais curto de resistência à tração de tecido mínima do que a cicatrização de ferimentos típica.

[0168] Conforme demonstrado pela primeira curva 204, a cicatrização de ferimentos típica envolve o tecido que tem o primeiro estágio

de resistência ao tecido F1 no instante zero e diminui em resistência ao longo do tempo até uma resistência ao tecido mínima F4 que começa durante o dia quatro ($5 > t > 4$) durante um estágio de inflamação e persiste até um tempo durante o dia seis ($7 > t > 6$) antes que a resistência ao tecido comece a melhorar gradualmente novamente em direção à primeira resistência ao tecido F1. A primeira resistência ao tecido F1 pode ser obtida novamente durante a cicatrização de ferimentos típica, conforme mostrado pela primeira curva 204, em algum momento durante ou após um estágio de proliferação. A resistência do tecido começa a diminuir a partir da primeira resistência de tecido F1 em resposta à inflamação, por exemplo, em resposta à entrada no estágio de inflamação, durante o primeiro dia ($2 > t > 1$) e continua a diminuir em direção a e/ou permanece em seu nível mais baixo F4 até que a inflamação do tecido começa a diminuir, por exemplo, até que o estágio de proliferação começa, durante o dia seis. O tecido está, dessa forma, diminuindo em resistência e está mais vulnerável para sucumbir a qualquer número de efeitos adversos da inflamação durante um período de tempo relativamente longo que se inicia durante o dia um e dura até o dia seis.

[0169] Conforme demonstrado pela segunda curva 206, a cicatrização acelerada de ferimentos de acordo com ao menos algumas modalidades dos métodos, sistemas, e dispositivos aqui fornecidos envolve ter um tecido com a primeira resistência de tecido F1 no tempo zero, e uma resistência que diminui ao longo do tempo até uma resistência mínima de tecido F3 que começa durante o dia três ($4 > t > 3$) durante o estágio de inflamação 210 e persiste até que um tempo durante o dia quatro ($5 > t > 4$) antes da resistência de tecido começa a gradualmente melhorar de volta em direção à primeira resistência de tecido F1. A resistência mínima do tecido F3 na cicatrização acelerada de ferimentos é maior que a resistência mínima do tecido F4 na cicatriza-

ção de ferimentos típica. O tecido que experimenta a cicatrização acelerada do ferimento, desse modo, nunca tem resistência tão baixa àquela durante a cicatrização de ferimentos típica. Em outras palavras, a cicatrização acelerada de ferimentos permite menos enfraquecimento do tecido do que a cicatrização de ferimentos típica. A resistência do tecido começa a diminuir a partir da primeira resistência de tecido F1 em resposta à inflamação, por exemplo, em resposta à entrada no estágio de inflamação 210, durante o primeiro dia ($2 > t > 1$) e continua a diminuir em direção a e/ou permanece em seu nível mais baixo F3 até que a inflamação começa a diminuir, por exemplo, até que o estágio de proliferação 212 começa, durante o dia quatro. O tecido está, desse modo, diminuindo em resistência e está mais vulnerável para sucumbir mais rapidamente a qualquer número de efeitos adversos da inflamação e por um período de tempo mais curto do que a cicatrização de ferimentos típica, isto é, começando durante o primeiro dia e durando até o dia quatro em vez de começar durante o primeiro dia e durar até o dia seis. Em outras palavras, a cicatrização acelerada de ferimentos pode proporcionar um estágio de inflamação mais curto do que a cicatrização de ferimentos típica. A resistência do tecido pode não aumentar de volta ao seu nível de resistência de tecido pré-enrolado F1 após o estágio de inflamação 210 na cicatrização acelerada, mas pode aumentar até um nível próximo disso, conforme mostrado pela segunda curva 206 que atinge uma nova resistência máxima de tecido F2 durante o estágio de proliferação 212.

[0170] O segundo gráfico 202 ilustra um exemplo de doses de medicamentos que podem ser administradas ao paciente para se obter a cicatrização de ferimentos acelerada indicada pela segunda curva 206. As doses de medicamentos podem incluir uma dose de medicamento A configurada para facilitar a hemostasia no estágio de hemostasia 208 conforme também mostrado na Figura 41; doses de medi-

camento B, medicamento B₁, medicamento C, e medicamento C₁ configuradas para facilitar a inflamação no estágio de inflamação 210 conforme também mostrado na Figura 42; doses de medicamento D e medicamento D₁ configuradas para inibir MMPs durante uma fase de macrófagos 214 do estágio de inflamação 210 (por exemplo, durante um tempo no qual macrófagos estão presentes e ativos no local do ferimento no estágio de inflamação 210) conforme também mostrado na Figura 43; uma dose de medicamento E configurada para evitar inflamação no estágio de proliferação 212 durante uma fase de fibroblastos 216 do estágio de proliferação 212 (por exemplo, durante um período em que os fibroblastos estão presentes e ativos no local do ferimento no estágio de proliferação 212) conforme também mostrado na Figura 44; e uma dose de medicamento F configurada para facilitar o crescimento de tecido no estágio de proliferação 212 durante uma fase de fibroblastos 216 do estágio de proliferação 212 (por exemplo, durante um período em que os fibroblastos estão presentes e ativos no local do ferimento no estágio de proliferação 212) conforme também mostrado na Figura 44. Cada um dos medicamentos A, B, B₁, C, C₁, D, D₁, E, F é discutido adicionalmente abaixo.

[0171] Em um exemplo, ao menos um medicamento pode ser administrado ao tecido durante cada estágio dentre os estágios de hemóstase, inflamação e proliferação 208, 210, 212 da cicatrização de ferimentos para otimizar de modo geral o processo de cicatrização do ferimento com todos os medicamentos mostrados no segundo gráfico 202 que estão sendo administrados, por exemplo, o medicamento A no estágio de hemostasia 208, os medicamentos B, B₁, C, C₁, D, D₁ no estágio de inflamação 210, e os medicamentos E, F no estágio de proliferação 212. Em um outro exemplo, ao menos um medicamento pode ser administrado ao tecido durante cada estágio dentre os estágios de hemóstase, inflamação e proliferação 208, 210, 212 da cicatrização de

ferimentos para otimizar de modo geral o processo de cicatrização do ferimento sem que todos os medicamentos mostrados no segundo gráfico 202 sejam administrados, por exemplo, o medicamento A no estágio de hemostasia 208, ao menos um dentre os medicamentos B, B₁, C, C₁, D, D₁ no estágio de inflamação 210 (e em um exemplo adicional, ao menos dois dentre os medicamentos B, B₁, C, C₁, D, D₁), e um ou ambos os medicamentos E, F no estágio de proliferação 212. O subconjunto dos medicamentos A, B, B₁, C, C₁, D, D₁, E, F administrados pode ser determinado em uma base caso-a-caso com base em um ou mais fatores como tipo de ferimento, tamanho do ferimento, preferência do cirurgião, medicamentos disponíveis em um tempo de cirurgia, histórico médico do paciente, etc. Em ainda um outro exemplo, ao menos um medicamento pode ser administrado ao tecido durante apenas um ou dois estágios dentre os estágios de hemostasia, inflamação, proliferação 208, 210, 212 para otimizar a seleção dos estágios do processo de cicatrização de ferimentos (com uma melhora em um estágio sendo capaz de melhorar o estágio subsequente do processo de cicatrização de ferimentos, conforme discutido acima) sem que todos os medicamentos mostrados no segundo gráfico 202 sejam administrados. Adicionalmente, os medicamentos podem ser administrados nos um ou dois estágios selecionados conforme mostrado no segundo gráfico 202 (por exemplo, o medicamento A no estágio de hemostasia, os medicamentos B, B₁, C, C₁, D, D₁ no estágio de inflamação 210, os medicamentos de E, F no estágio de proliferação 212) ou podem ser seletivamente administrados nos um ou dois estágios selecionados (por exemplo, o medicamento A no estágio de hemostasia 208, ao menos um dos medicamentos B, B₁, C, C₁, D, D₁ no estágio de inflamação 210 (e em um outro exemplo, ao menos dois dos medicamentos B, B₁, C, C₁, D, D₁), um ou ambos dentre os medicamentos de E, F no estágio de proliferação 212). O um ou dois dos es-

tágios 208, 210, 212 em que as doses de medicamento são administradas podem ser determinados em uma base caso-a-caso com base em qualquer um ou mais fatores como tipo de ferimento, tamanho do ferimento, preferência do cirurgião, medicamentos disponíveis em um momento da cirurgia, histórico médico do paciente, etc.

[0172] Conforme discutido neste documento, um material auxiliar que inclui um ou mais medicamentos liberáveis do mesmo pode ser aplicado ao tecido, por exemplo, com o uso de um grampeador cirúrgico. O um ou mais medicamentos do material auxiliar podem incluir a administração de cada um dos medicamentos A, B, B₁, C, C₁, D, D₁, E, F, independente de serem administrados todos os medicamentos A, B, B₁, C, C₁, D, D₁, E, F ou um subconjunto dos mesmos. Os medicamentos administrados dentre os medicamentos A, B, B₁, C, C₁, D, D₁, E, F podem, então, ser aplicados ao paciente concomitantemente com um momento da lesão ($t=0$). Conforme discutido neste documento, os medicamentos do material auxiliar podem ser liberáveis do mesmo de diversas maneiras. A temporização da liberação pode permitir que os medicamentos sejam administrados ao tecido no momento adequado no processo de cicatrização de ferimentos, conforme também discutido neste documento. Os medicamentos A, B, B₁, C, C₁, D, D₁, E, F (ou o subconjunto selecionado dos mesmos) podem, então, ser simultaneamente aplicados ao paciente, mas podem ser liberados ao tecido do paciente em momentos diferentes e ao longo do tempo para alcançar os efeitos desejados.

[0173] O medicamento A configurado para facilitar a hemostasia pode ter uma variedade de configurações. Em geral, o medicamento A pode incluir um agente hemostático configurado para promover a hemostasia. A administração de um medicamento A pode, dessa forma, ajudar a interromper o sangramento e ajudar a encurtar um comprimento do estágio de hemostasia 208 e, conseqüentemente, ajudar o

estágio de inflamação 210 a começar mais cedo do que na cicatrização de ferimentos típica. Exemplos do medicamento A incluem fibrina e trombina. Também, exemplos de agentes hemostáticos configurados para promover a hemostasia e a aplicação dos mesmos são descritos na publicação de patente USn° 2013/0149343 intitulada "Hemostatic Bioabsorbable Device with Polyethylene Glycol Binder", depositada em 13 de dezembro de 2011, na patente US n° 8.383.147 intitulada "Reinforced Absorbable Synthetic Matrix For Hemostatic Applications", depositada em 22 de agosto de 2012, e na patente US n° 8.329.211 intitulada "Reinforced Absorbable Multi-Layered Fabric For Hemostatic Applications" depositada em 17 de maio de 2010, as quais estão por meio desta incorporadas em sua totalidade a título de referência.

[0174] O medicamento A pode ser administrado de diversas formas. Em um exemplo, o medicamento A pode ser administrado a partir de um vaso. O vaso pode incluir um revestimento bioabsorvível ou dissolúvel, por exemplo, um revestimento de sacarídeo, etc, que circunda o medicamento A. O revestimento pode estar configurado para bioabsorver/dissolver de forma relativamente rápida para ser administrado ao tecido ferido dentro de minutos da lesão, por exemplo, dentro minutos de $t=0$. Os efeitos hemostáticos do medicamento A podem assim começar antes do início do estágio de inflamação 210. Conforme mostrado nas Figuras 40 e 41, a dose do medicamento A pode diminuir ao longo do tempo à medida que o agente se dissipa no tecido/corpo do paciente.

[0175] Cada um dos medicamentos B, B₁, C, C₁ configurados para facilitar a inflamação pode ter uma variedade de configurações. Em geral, cada um dos medicamentos B, B₁, C, C₁ pode incluir um agente inflamatório configurado para promover a inflamação. Os medicamentos B, B₁, C, C₁ podem, dessa forma, ajudar a acelerar o processo inflamatório e, conseqüentemente, ajudar a reduzir o estágio de inflama-

ção 210 em comparação com a típica cicatrização de ferimentos, ajudar o estágio de proliferação 212 a iniciar antes do que na típica cicatrização de ferimentos, ajudar o tecido a atingir sua resistência mínima F3 antes do que quando a resistência mínima F4 é atingida na típica cicatrização de ferimentos e ajudar a diminuir um período de tempo no qual o tecido está em sua resistência mínima F3 em comparação com a típica cicatrização de ferimentos. Exemplos dos medicamentos B, B₁, C, C₁ incluem medicamentos pró-inflamatórios. Em alguns aspectos, cada um dos medicamentos B, B₁, C, C₁ pode incluir o mesmo agente. Em outros aspectos, cada um dos medicamentos B, B₁ pode incluir o mesmo agente, e cada um dos medicamentos C, C₁ pode incluir o mesmo agente igual ao outro que é um agente diferente dos medicamentos B, B₁. Em ainda outros aspectos, cada um dos medicamentos B, B₁, C, C₁ podem incluir diferentes agentes um do outro.

[0176] Cada um dos medicamentos B, B₁, C, C₁ pode ser administrado em uma variedade de formas. Em um exemplo, o medicamento B pode ser administrado como um vaso com o medicamento B₁ sendo um revestimento do vaso do medicamento B, e o medicamento C pode ser administrado como um outro vaso com o medicamento C₁ sendo um revestimento do vaso do medicamento C. As dosagens dos medicamentos B, C do vaso podem ser maiores que as dosagens dos medicamentos de revestimento B₁, C₁, conforme mostrado nas Figuras 40 e 42, uma vez que os revestimentos de vaso incluem tipicamente menos substância que o vaso que circundam.

[0177] Em um exemplo, o medicamento B₁ pode ser configurado para iniciar a liberação antes do medicamento B, que pode ser configurado para iniciar a liberação antes do medicamento C₁, que pode ser configurado para iniciar a liberação antes do medicamento C. Os medicamentos inflamatórios B, B₁, C, C₁ podem dessa forma ser configurados para serem liberados de maneira escalonada com dose de me-

dicamento atingindo o pico em um tempo diferente (por exemplo, em um ponto diferente ao longo do eixo de tempo t do segundo gráfico 202). As diferentes dosagens de pico dos medicamentos inflamatórios B , B_1 , C , C_1 podem permitir que os medicamentos B , B_1 , C , C_1 tenham uma dose inflamatória cumulativa, mostrada como "BC" na Figura 40 e na Figura 42, maior que qualquer uma de suas doses individuais. Em outras palavras, as dosagens de pico dos medicamentos individuais B , B_1 , C , C_1 podem ser temporizadas para contribuir para uma dose inflamatória total "BC" maior do que poderia ser alcançada individualmente com suas doses. A dose inflamatória "BC" pode, em geral, ter o formato de uma onda quadrada, como também mostrado nas Figuras 40 e 42.

[0178] Cada um dos medicamentos inflamatórios B , B_1 , C , C_1 pode ser configurado para começar a liberar antes da liberação dos outros medicamentos eficazes no estágio de inflamação 210, os medicamentos D , D_1 configurados para inibir MMPs. Desse modo, o tecido no local do ferimento pode ser deixado para ser inflamado e aproximar sua resistência à tração mínima F_3 um curto período de tempo antes do dia três ($t=3$), em cujo momento a fase de macrófagos 214 do estágio de inflamação 210 geralmente se inicia e durante a qual os medicamentos D , D_1 podem ser administrados.

[0179] Cada um dos medicamentos D , D_1 configurados para inibir as MMPs pode ter uma variedade de configurações. Em geral, cada um dos medicamentos D , D_1 pode incluir, cada um, um agente configurado para inibir MMP, por exemplo, um inibidor de MMP. Os medicamentos D , D_1 podem, dessa forma, ajudar a liberar menos MMP no estágio de inflamação 210, permitindo assim que menos ECM seja destruído no estágio de inflamação 210. O tecido no local do ferimento pode assim ser menos desgastado e ainda permitir o processo inflamatório e, conseqüentemente, permitir que o tecido tenha mais resis-

tência do que no processo de cicatrização de ferimentos típico, por exemplo, $F3 > F4$. Exemplos dos medicamentos D, D_1 incluem inibidores teciduais de degradação de matriz que inibem a ação das MMPs e de outras proteases. Em um exemplo, cada um dos medicamentos D, D_1 incluem, cada um, o mesmo agente, mas os medicamentos D, D_1 podem diferir um do outro em ao menos alguns exemplos.

[0180] Cada um dos medicamentos D, D_1 pode ser administrado em uma variedade de formas. Em um exemplo, cada um dos medicamentos D, D_1 pode ser administrado por meio de um recipiente. Cada um dos dois recipientes pode incluir um revestimento configurado para facilitar a liberação dos medicamentos D, D_1 no momento adequado no processo de cicatrização de ferimentos, por exemplo, em um momento após a liberação dos medicamentos inflamatórios B, B_1 , C, C_1 , como em algum momento de 4 a 7 dias após a lesão ($4 < t < 7$). Exemplos do revestimento incluem um copolímero tendo 90% de poliglicolídeo (também chamado de poli(ácido glicólico) (PGA) e 10% de polilactídeo (também chamado de poli(ácido láctico) (PCA), como Vicryl™ Rapide.

[0181] Em um exemplo, o medicamento D pode ser configurado para iniciar a liberação antes do medicamento D_1 . Os medicamentos inibidores de MMP D, D_1 podem, dessa forma, ser configurados para serem liberados de maneira escalonada com cada dose de medicamento atingindo o pico em um tempo diferente (por exemplo, em um ponto diferente ao longo do eixo de tempo t do segundo gráfico 202). As diferentes dosagens de pico dos medicamentos D, D_1 inibidores de MMP podem permitir que os medicamentos D, D_1 tenham uma dose cumulativa de inibição de MMP, mostrada como " DD_1 " na Figura 40 e na Figura 43, maior que suas doses individuais. Em outras palavras, as dosagens de pico dos medicamentos individuais D, D_1 podem ser temporizadas para contribuir para uma dose de inibição total de MMP " DD_1 " maior do que pode ser obtida individualmente com suas doses.

[0182] Os medicamentos inibidores de MMP D, D₁ podem ser configurados para que cada um comece a ser liberado antes da liberação dos medicamentos E, F. Dessa forma, o tecido no local do ferimento pode ser deixado inflamar e suportar sua resistência à tração mínima F3 antes que o estágio de proliferação 212 se inicie em algum momento durante o dia quatro.

[0183] O medicamento E configurado para evitar inflamação pode ter uma variedade de configurações. Em geral, o medicamento E pode incluir um agente configurado para inibir a inflamação, por exemplo, um agente anti-inflamatório. O medicamento E pode assim ser configurado para ajudar a reduzir a inflamação no local do ferimento e, conseqüentemente, ajudar a encerrar o estágio de inflamação 210. Exemplos do medicamento E incluem diclofenaco.

[0184] O medicamento E pode ser administrado de diversas formas. Em um exemplo, o medicamento E pode ser administrado como um vaso. O vaso pode incluir um revestimento configurado para facilitar a liberação do medicamento E no momento adequado no processo de cicatrização de ferimentos, por exemplo, em um momento após a liberação dos medicamentos inibidores de MMP, D, D₁, como ao menos 4 dias após a lesão ($4 < t$), por exemplo, em algum momento 7 a 10 dias após a lesão ($7 < t < 10$). Exemplos do revestimento incluem um copolímero tendo 90% de PGA e 10% de PCA e com um alto peso molecular, por exemplo, um peso molecular mais alto do que o revestimento usado para os medicamentos inibidores de MMP, D, D₁, de modo a serem liberados depois disso.

[0185] O medicamento F configurado para facilitar o crescimento de tecidos pode ter uma variedade de configurações. Em geral, o medicamento F pode incluir um agente configurado para promover o crescimento de tecidos, por exemplo, um fator de crescimento. O medicamento F pode assim ser configurado para ajudar a reconstruir o

tecido no estágio de proliferação 212. Exemplos do medicamento F incluem TGF- β .

[0186] O medicamento F pode ser administrado de diversas formas. Em um exemplo, o medicamento F pode ser administrado como um vaso. O vaso pode incluir um revestimento configurado para facilitar a liberação do medicamento F no momento adequado no processo de cicatrização de ferimentos, por exemplo, em um momento após a liberação do medicamento anti-inflamatório E, como ao menos 5 dias após a lesão ($5 < t$), por exemplo, em algum momento 5 a 10 dias após a lesão ($5 < t < 10$). Exemplos do revestimento incluem um copolímero tendo 65% de PGA e 35% de PCA.

Implementações

[0187] Vários auxiliares cirúrgicos e medicamentos exemplificadores para induzir as adesões teciduais são aqui descritos. Em geral, um auxiliar implantável pode ter um ou mais medicamentos retidos de modo liberável nele, que são configurados para induzir a aderência tecidual. O auxiliar pode ser configurado para ser aplicado ao tecido pulmonar em conjunto com grampos cirúrgicos com o uso de um grampeador cirúrgico, conforme discutido neste documento.

[0188] Procedimentos cirúrgicos envolvendo tecido pulmonar podem resultar em vazamentos de ar no pulmão, como ao longo de quaisquer linhas de grampos aplicadas ao tecido pulmonar no procedimento cirúrgico. Vazamentos de ar são especialmente problemáticos quando se tenta fechar o tecido pulmonar usando grampos em procedimentos cirúrgicos como uma ressecção pulmonar, dada a necessidade de os pulmões inflarem e desinflarem após a cirurgia sem vazamento ou sem causar dor para o paciente. Os cirurgiões tipicamente preferem que os vazamentos de ar no tecido pulmonar do paciente fechem sozinhos. Entretanto, se um vazamento de ar não fechar sozinho, ou se um cirurgião optar por intervir sem esperar que o ar vaza-

mento de ar pare sozinho, um cirurgião, tipicamente, injetará uma amostra de sangue em uma cavidade torácica do paciente em um processo chamado pleurodese. A pleurodese geralmente envolve induzir adesões fazendo com que as superfícies pleurais (por exemplo, membranas pleurais) ao redor dos pulmões adiram umas às outras e, assim, evitando que o fluido se acumule em um espaço (por exemplo, espaço pleural) entre as superfícies pleurais. A presença da amostra de sangue na cavidade torácica prejudica o tecido do paciente e faz com que adesões se formem entre o tecido pulmonar e a cavidade torácica do paciente. As adesões destonam-se a interromper e/ou evitar vazamentos de ar. Entretanto, vazamentos de ar podem ser muito difíceis de detectar de modo que eles podem não ser detectados mesmo que existam e, conseqüentemente, pode não se ter conhecimento de que a pleurodese é necessária. Para lidar com essa incerteza, os cirurgiões tradicionalmente aplicam substâncias indutoras de adesão a uma superfície do pulmão intraoperatoriamente durante a execução do procedimento cirúrgico que pode causar vazamentos de ar ou aplicar as substâncias indutoras de adesão através de um dreno torácico pós-operatório. Entretanto, essas abordagens intra-operatórias e pós-operatórias são demoradas uma vez que aumentam a duração do procedimento (no caso de intervenção intraoperatória) ou causam trauma adicional ao paciente (no caso de intervenção pós-operatória). As abordagens intraoperatórias e pós-operatórias podem também ser difíceis de executar, particularmente, para cirurgiões menos experientes.

[0189] O pelo menos um medicamento disposto dentro e de modo liberável do auxiliar pode ser configurado para induzir adesões teciduais e, assim, ajudar a evitar vazamentos de ar e/ou tornar o procedimento de pleurodese de introdução de uma amostra de sangue no interior da cavidade torácica do paciente desnecessário, quer intraoperatoriamente ou pós-operatoriamente. Em outras palavras, a pleurodese

pode ser estimulada através de liberação do auxiliar no tecido pulmonar. O auxiliar sendo fornecido em conjunto com grampos cirúrgicos pode ser muito menos desafiador do que a pleurodese tradicional de aplicação manual de substâncias indutoras de adesão durante um procedimento cirúrgico, no qual o tecido pulmonar é grampeado e/ou substâncias são aplicadas através de um dreno torácico após um procedimento cirúrgico, no qual o tecido pulmonar é grampeado pelo menos porque o grampeamento faz parte do próprio procedimento e não é uma etapa realizada depois disso.

[0190] Além de serem configurados para promover adesões teciduais, o um ou mais medicamentos podem ser configurados para facilitar um ou mais aspectos da cicatrização de ferimentos, por exemplo, estimular a hemostasia, estimular o crescimento tecidual, etc., e/ou promover a função pulmonar. O um ou mais medicamentos podem, dessa forma, ser configurados para induzir as adesões teciduais, assim como ser configurados para facilitar a cicatrização do pulmão lesionado, por exemplo, a cicatrização do tecido pulmonar grampeado e/ou para promover a função pulmonar. Os auxiliares e os medicamentos configurados para promover a função pulmonar são adicionalmente descritos no pedido U.S. nº [] intitulado "Surgical Adjuncts And Medicants For Promoting Lung Function", depositado na mesma data do presente pedido [nº do documento do procurador 47364-174F01US (END7637USNP)], o qual está aqui incorporado em sua totalidade a título de referência.

[0191] O auxiliar, incluindo o pelo menos um medicamento configurado para induzir adesões teciduais, pode ser configurado de várias maneiras, conforme discutido neste documento, como pela inclusão de um retículo à base de fibra, uma espuma e/ou um filme.

[0192] Em ao menos algumas implementações, o auxiliar pode incluir um veículo configurado para facilitar a liberação do ao menos

um medicamento do auxiliar. O veículo pode propriamente formar o auxiliar ou pode ser disposto no mesmo, por exemplo, disposto em um polímero que forma o auxiliar. O veículo pode ser configurado para sofrer uma mudança de fase de um estado sólido para um estado líquido, como sendo configurado para mudar de estado devido aos efeitos de temperatura, pH, luz e/ou outros fatores ambientais. Um exemplo de um veículo configurado para sofrer uma mudança de fase de um estado sólido para um estado líquido é o polietilenoglicol (PEG), que é configurado para alterar o estado em resposta à temperatura (por exemplo, da temperatura ambiente para a temperatura corporal). Quando o veículo está no estado sólido, o ao menos um medicamento pode ser mantido pelo auxiliar de modo a não ser liberado do mesmo. Quando o veículo está no estado líquido, o pelo menos um medicamento pode ser liberado a partir do auxiliar, por exemplo, pelo veículo que flui para fora do auxiliar ou pelo próprio auxiliar convertendo-se no estado líquido. O ao menos um medicamento pode ser disperso no veículo no estado sólido de modo que o ao menos um medicamento possa ser transportado pelo veículo em seu estado líquido. Por exemplo, o ao menos um medicamento pode ser encapsulado em microcápsulas, microesferas, ou qualquer outro vaso, conforme discutido anteriormente, que são dispersos no veículo. As microcápsulas, as microesferas ou outro recipiente podem ser configurados para aderir ao tecido mole, por exemplo, às superfícies pleurais, como por ter um revestimento sobre o mesmo de um adesivo ou outro agente aderente ao tecido. O(s) medicamento(s) contido(s) nas microcápsulas, microesferas ou em outro recipiente pode(m), dessa forma, ser configurado(s) para induzir a adesão tecidual onde as microcápsulas, microesferas ou outros recipientes aderem ao tecido mole. A eluição do um ou mais medicamentos pode ocorrer durante a liberação inicial através do veículo e/ou através da absorção de revestimentos das microcápsulas,

microcápsulas, microesferas, ou outros recipientes. O ao menos um medicamento sendo transportado pelo veículo no estado líquido pode permitir que o ao menos um medicamento seja amplamente disperso através da função pulmonar normal (por exemplo, expansão e contração dos pulmões), uma vez que a função pulmonar normal pode facilitar o movimento do veículo no estado líquido entre os lóbulos pulmonares, a parede torácica, o diafragma, etc.

[0193] Conforme discutido acima, o pelo menos um medicamento retido de modo liberável pelo auxiliar pode ser configurado para ser liberado de acordo com qualquer uma de uma variedade de padrões temporais, como sendo uma dose de bólus ou uma dose de liberação temporizada, e para qualquer um dentre uma variedade de padrões espaciais. O ao menos um medicamento sendo configurado para ser liberado do auxiliar como uma dose única, por exemplo, como uma dose de bólus, pode permitir a indução mais rápida de adesões teciduais. A criação mais rápida das adesões pode ajudar a evitar vazamentos e, assim, os problemas associados a elas. O pelo menos um medicamento sendo configurado para ser liberado do auxiliar como uma dose de liberação temporizada ao longo do tempo pode permitir a formação de adesões sobre uma área maior, pois o medicamento pode fluir, escoar ou, de outro modo, se deslocar sobre ou passar em áreas onde as adesões teciduais foram previamente formadas, de modo a induzir as adesões em uma nova área. Vazamentos podem, assim ser evitáveis em uma área maior. O um ou mais medicamentos podem ser retidos de modo liberável pelo auxiliar em uma variedade de formas, conforme discutido acima, como sendo revestido sobre o mesmo, incluído em um ou mais recipientes acoplados ao mesmo, entre outros. Uma variedade de diferentes medicamentos pode ser configurada para induzir as adesões teciduais. Alguns exemplos não-limitantes de medicamentos configurados para induzir as adesões te-

ciduais incluem fatores de crescimento (por exemplo, IL-beta, TGF-B, etc.) e plasma rico em plaquetas.

[0194] A ampla dispersão dos um ou mais medicamentos configurados para induzir adesões teciduais pode levar a uma ampla distribuição de adesões teciduais em um paciente. Se um outro procedimento cirúrgico for realizado no tórax do paciente após as adesões terem se formado, a ampla distribuição de adesões pode tornar o procedimento cirúrgico subsequente mais difícil de realizar. Em ao menos algumas implementações, um marcador como um marcador fiducial (por exemplo, um marcador radiopaco) pode ser fixado a um auxiliar que retém um ou mais medicamentos configurados para induzir adesões teciduais. O marcador pode ser configurado para permanecer no lugar permanentemente. O marcador pode ajudar o(s) cirurgião/cirurgiões a realizar procedimentos(s) cirúrgico(s) subsequente(s) no paciente na área do tórax para retornar a um mesmo local anatômico, por exemplo, para o local onde o auxiliar foi aplicado e, portanto, em ou próximo a uma área onde as adesões teciduais foram formadas, no(s) procedimento(s) subsequente(s). O marcador pode, portanto auxiliar no planejamento e orientação cirúrgicos. Um ou mais marcadores podem ser fixados ao auxiliar e liberados com o mesmo.

[0195] A Figura 45 ilustra uma implementação de um auxiliar 2000 que tem pelo menos um medicamento 2008 retido de modo liberável no mesmo e configurado para induzir adesões teciduais. Em geral, o auxiliar 2000 tem múltiplas camadas incluindo uma camada de barreira 2004 disposta entre uma camada conformável 2006 e uma camada de reforço 2002. A camada conformável 2006 pode ser formada de um material configurado para se adaptar a uma superfície irregular e para ser viscoso e fluxível. Conforme mostrado, o pelo menos um medicamento 2008 pode estar disposto na camada conformável 2006. O auxiliar 2000 incluindo a camada conformável 2006 pode, dessa forma, ser

particularmente bem adequada para liberação ao tecido pulmonar, que é naturalmente expansivo e extensível. As implementações de auxiliares que incluem múltiplas camadas são adicionalmente descritas no pedido de patente US nº [] intitulado "Composite Adjunct Materials For Delivering Medicants" depositado na mesma data do presente pedido [nº do documento do procurador 47364-163F01US (END7626USNP)], o qual está aqui incorporado em sua totalidade a título de referência.

[0196] A Figura 46 mostra o material auxiliar 2000 preso a uma superfície externa do tecido pulmonar 2010 com um grampo 2020. A camada conformável 2006 é comprimida por pressão do grampo 2020. Apenas um grampo 2020 é mostrado por motivos de facilidade de ilustração. Uma pluralidade dos grampos 2020 seriam tipicamente usada para prender o auxiliar 2000 ao tecido 2010. Conforme mostrado, o pelo menos um medicamento 2008 não é eluído para fora da camada conformável 2006 e para dentro da camada de reforço 2002 devido à camada de barreira 2004. O medicamento 2008 está, entretanto, eluindo lateralmente para longe de uma coroa de grampo 2022. A eluição lateral de pelo menos um medicamento 2008 pode ajudar o pelo menos um medicamento 2008 a induzir as adesões teciduais próximo à área do ferimento, por exemplo, próximo ao grampo 2020 e, de modo similar, próximo à pluralidade de grampos para fixar o auxiliar 2000 ao tecido 2020. Quando um pulmão é grampeado, o vazamento é tradicionalmente maior ao longo de uma borda externa do pulmão. A eluição lateral do pelo menos um medicamento 2008 pode ajudar o pelo menos um medicamento 2008 a se aproximar e/ou escoar sobre a borda externa do pulmão que inclui o tecido pulmonar 2010 e, assim, ajudar a resolver o vazamento na borda do pulmão, por exemplo, por um ou mais medicamentos 2008 incluindo um ou mais agentes hemostáticos configurados para facilitar a vedação.

[0197] Conforme mencionado acima, a taxa de liberação tempori-

zada pelo menos do medicamento 2008 do auxiliar 2000 pode ser diferente em diferentes implementações. Por exemplo, a camada conformável 2006 pode variar (por exemplo, variar entre implementações a serem formadas de materiais diferentes, para ter diferentes taxas de desintegração, etc.) para permitir uma taxa de liberação selecionável do pelo menos um medicamento 2008. Por exemplo, a camada conformável 2006 pode variar de dissolução rápida, permitindo que o pelo menos um medicamento 2008 seja rapidamente liberado do auxiliar 2000, para dissolução lenta, permitindo que o pelo menos um medicamento 2008 seja lentamente liberado do auxiliar 2000. Como também é mencionado anteriormente, uma taxa de liberação lenta pode ser particularmente útil para os medicamentos configurados para induzir as adesões teciduais de modo a induzir mais adesões teciduais e/ou adesões teciduais mais fortes ao longo de um período de tempo mais longo do que pode ser obtido com uma dose de bólus ou se a liberação ocorrer a uma taxa de liberação mais rápida.

[0198] A Figuras 47 e a Figura 48 ilustram uma outra implementação de um auxiliar 2030 que tem pelo menos um medicamento 2032 retido de modo liberável no mesmo e configurado para induzir adesões teciduais. A Figura 47 e a Figura 48 mostram o auxiliar 2030 fixado a um pulmão 2040 com uma pluralidade de grampos 2042 com parte do pulmão 2040 removido, como por um procedimento de ressecção. A Figura 47 mostra o pulmão 2040 em um estado relaxado (por exemplo, com o pulmão 2040 em um estado desinflado durante a função pulmonar normal). A Figura 48 mostra o pulmão 2040 em um estado expandido (por exemplo, com o pulmão 2040 em um estado inflado durante a função pulmonar normal). Conforme ilustrado na Figura 48, o pelo menos um medicamento 2032 pode ser liberado do auxiliar 2030 para dentro e/ou próximo a um espaço pleural 2052, onde, conforme discutido neste documento, o pelo menos um medicamento 2032 pode ser

configurado para induzir a formação de adesões teciduais.

[0199] O auxiliar 2030 pode ser configurado para ter uma estrutura que facilita a distribuição de quantidades eficazes de um ou mais medicamentos 2032 para proporcionar um efeito desejado, como discutido anteriormente. O efeito desejado pode incluir, como nesta implementação ilustrada, o direcionamento de um ou os medicamentos 2032 para dentro do espaço pleural 2052. Por exemplo, a aplicação direcionada de um ou mais medicamentos 2032 pode ser realizada pela incorporação de um ou mais medicamentos 2032 em regiões dentro do auxiliar 2030 formado em um padrão que permite uma distribuição espacial dos um ou mais medicamentos 2032 para dentro da cavidade pleural 2052 após sua liberação do auxiliar 2030.

[0200] Uma pessoa versada na técnica entenderá que a presente invenção tem aplicação na instrumentação cirúrgica aberta e minimamente invasiva convencional bem como aplicação em cirurgia robótica assistida.

[0201] Os dispositivos aqui revelados podem ser projetados para que eles sejam descartados após um único uso, ou podem ser projetados para que eles sejam usados múltiplas vezes. Em qualquer um dos casos, entretanto, o dispositivo pode ser recondicionado para reuso após ao menos um uso. O recondicionamento pode incluir qualquer combinação das etapas de desmontagem do dispositivo, seguido de limpeza ou substituição de peças específicas e subsequente remontagem. Em particular, o dispositivo pode ser desmontado e qualquer número de peças ou partes específicas do dispositivo podem ser seletivamente substituídas ou removidas, em qualquer combinação. Mediante a limpeza e/ou substituição de partes específicas, o dispositivo pode ser remontado para uso subsequente na instalação de recondicionamento ou por uma equipe cirúrgica, imediatamente antes de um procedimento cirúrgico. Os versados na técnica entenderão que o re-

condicionamento de um dispositivo pode usar uma variedade de técnicas para desmontar, limpar/substituir e remontar. O uso de tais técnicas e o dispositivo recondicionado resultante estão dentro do escopo do presente pedido.

[0202] O versado na técnica compreenderá outras características e vantagens da invenção com base nas modalidades acima descritas. Consequentemente, a invenção não deve ser limitada pelo que foi particularmente mostrado e descrito, exceto conforme indicado pelas reivindicações anexas. Todas as publicações e referências citadas estão expressamente aqui incorporadas na íntegra, a título de referência.

REIVINDICAÇÕES

1. Conjunto de cartucho de grampos para uso com um grampeador cirúrgico, **caracterizado pelo fato de que** compreende:

um corpo de cartucho que tem uma pluralidade de cavidades de grampo, cada cavidade de grampo tendo um grampo cirúrgico disposto na mesma;

um material auxiliar biocompatível retido de modo liberável sobre o corpo do cartucho e configurado para ser liberado no tecido pulmonar pelo posicionamento dos grampos no corpo de cartucho para formar pelo menos uma linha de grampos posicionados, o material auxiliar tendo uma camada conformável, uma camada de reforço e uma camada de barreira disposta entre a camada conformável e a camada de reforço, a camada conformável sendo configurada para estar em conformidade com uma superfície irregular do tecido pulmonar, de modo que a camada conformável seja configurada para estar em conformidade com expansão e extensão do tecido pulmonar; e

uma quantidade eficaz de pelo menos um medicamento, o pelo menos um medicamento sendo disposto dentro e liberável da camada conformável, o pelo menos um medicamento sendo eficaz para induzir aderências teciduais adjacentes a pelo menos uma linha de grampos implantados, a camada de barreira impedindo a liberação do medicamento da camada conformável para a camada de reforço.

em que o material auxiliar inclui um veículo configurado para sofrer uma mudança de fase de um estado sólido para um estado líquido, pelo menos um medicamento sendo configurado para ser liberado do material auxiliar com o veículo no estado líquido, mas não no estado sólido, o pelo menos um medicamento sendo encapsulado em microcápsulas dispersas no veículo, as microcápsulas sendo configuradas para aderir ao tecido mole, tendo um revestimento nele de um agente aderente de tecido adesivo.

2. Conjunto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de que** o material auxiliar é configurado de modo a liberar pelo menos um medicamento do mesmo como uma única dose liberada.

3. Conjunto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de que** o pelo menos um medicamento inclui um fator de crescimento.

4. Conjunto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de que** o pelo menos um medicamento inclui pelo menos uma de interleucina (IL) beta, fator de crescimento tecidual beta (TGF-B) e plasma rico em plaquetas.

5. Método de uso do conjunto do cartucho de grampos, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de que** compreende:

fixar de modo removível o corpo de cartucho a um grampeador cirúrgico;

posicionar o grampeador em um local alvo adjacente ao tecido pulmonar; e

com o grampeador posicionado no local alvo, acionar o grampeador para implantar os grampos a partir do corpo de cartucho e para dentro do tecido pulmonar, liberando, assim, o material auxiliar no tecido pulmonar.

6. Método, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado pelo fato de que** o pelo menos um medicamento é eficaz para induzir a aderências teciduais entre as superfícies pleurais do tecido pulmonar com o material auxiliar liberado no mesmo.

7. Atuador de extremidade para um instrumento cirúrgico, **caracterizado pelo fato de que** compreende:

uma primeira garra que tem um corpo de cartucho fixado de modo removível a mesma, o corpo de cartucho tendo sobre uma su-

perfície voltada para o tecido do mesmo uma pluralidade de cavidades de grampo configuradas para acomodar os grampos nas mesmas;

uma segunda garra tendo uma bigorna com uma pluralidade de cavidades de formação de grampo formadas sobre uma superfície voltada para o tecido do mesmo, sendo que pelo menos uma da primeira e segunda garras é móvel em relação à outra;

um material auxiliar biocompatível retido de maneira liberável em pelo menos uma das superfícies voltadas para o tecido da primeira e da segunda garras, e configurado para ser liberado no tecido pelo posicionamento dos grampos no corpo do cartucho de modo a formar pelo menos uma linha de grampos posicionados, o material auxiliar tendo uma camada conformável, uma camada de reforço e uma camada de barreira disposta entre a camada conformável e a camada de reforço, a camada conformável sendo configurada para estar em conformidade com uma superfície irregular do tecido pulmonar, de modo que a camada conformável seja configurada para estar em conformidade com expansão e extensão do tecido pulmonar; e

uma quantidade eficaz de pelo menos um medicamento, o pelo menos um medicamento estando disposto dentro e de modo liberável da camada conformável, o pelo menos um medicamento sendo eficaz para induzir aderências de tecido adjacente a pelo menos uma linha de grampos posicionados, a camada de barreira que impede a liberação do medicamento da camada conformável para a camada de reforço,

em que o material auxiliar inclui um veículo configurado para sofrer uma mudança de fase de um estado sólido para um estado líquido, pelo menos um medicamento sendo configurado para ser liberado do material auxiliar com o veículo no estado líquido, mas não no estado sólido, o pelo menos um medicamento sendo encapsulado em microcápsulas dispersas no veículo, as microcápsulas sendo configu-

radas para aderir ao tecido mole, tendo um revestimento nele de um agente aderente de tecido adesivo.

8. Atuador de extremidade, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado pelo fato de que** o material auxiliar é configurado para liberar o pelo menos um medicamento do mesmo como uma única dose liberada.

9. Atuador de extremidade, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado pelo fato de que** o pelo menos um medicamento inclui um fator de crescimento.

10. Atuador de extremidade, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado pelo fato de que** o pelo menos um medicamento inclui pelo menos um de interleucina (IL) beta, fator de crescimento tecidual beta (TGF-B) e plasma rico em plaquetas.

11. Método de uso de um atuador de extremidade, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado pelo fato de que** compreende:

posicionar um grampeador cirúrgico em um local alvo dentro de um paciente adjacente ao tecido pulmonar, o grampeador tendo o atuador de extremidade em uma extremidade distal do mesmo; e

com o grampeador posicionado no local alvo, acionar o grampeador para posicionar os grampos a partir do corpo de cartucho e para o do tecido, liberando assim o material auxiliar no tecido pulmonar.

12. Método, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado pelo fato de que** o pelo menos um medicamento é eficaz para induzir aderências teciduais entre as superfícies pleurais do tecido pulmonar com o material auxiliar liberado no mesmo.

13. Conjunto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de que** ainda compreende um marcador anexado ao material auxiliar, o marcador sendo configurado para marcar um local

no tecido pulmonar.

14. Método, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado pelo fato de que** a camada de reforço do material auxiliar entregue encosta no tecido pulmonar.

15. Atuador de extremidade, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado pelo fato de que** ainda compreende um marcador anexado ao material auxiliar, o marcador sendo configurado para marcar um local no tecido pulmonar.

16. Método, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado pelo fato de que** a camada de reforço do material auxiliar entregue encosta no tecido pulmonar.

17. Conjunto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de que** o veículo está configurado para mudar de estado devido à exposição à luz.

18. Atuador de extremidade, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado pelo fato de que** o veículo está configurado para mudar de estado devido à exposição à luz.

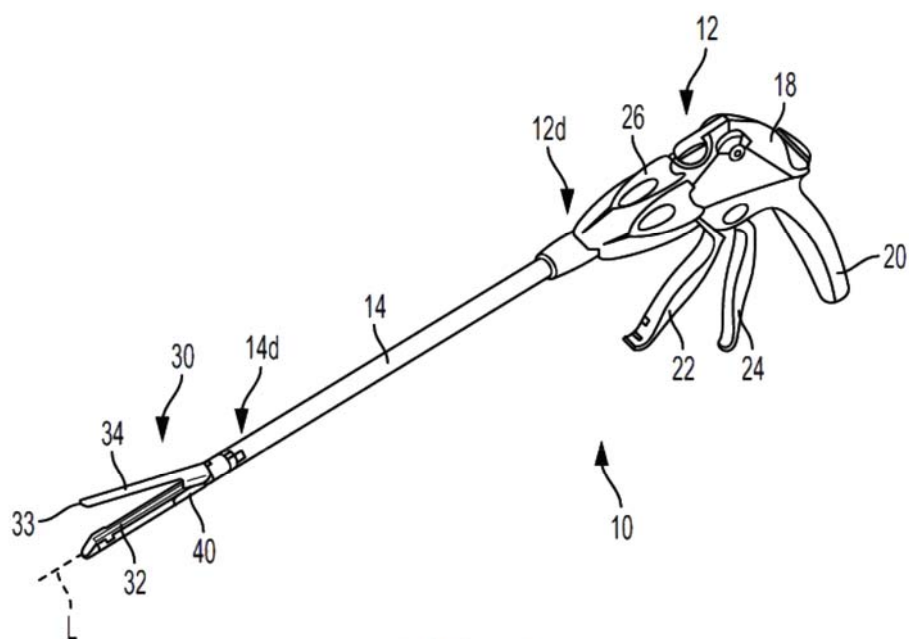


FIG. 1

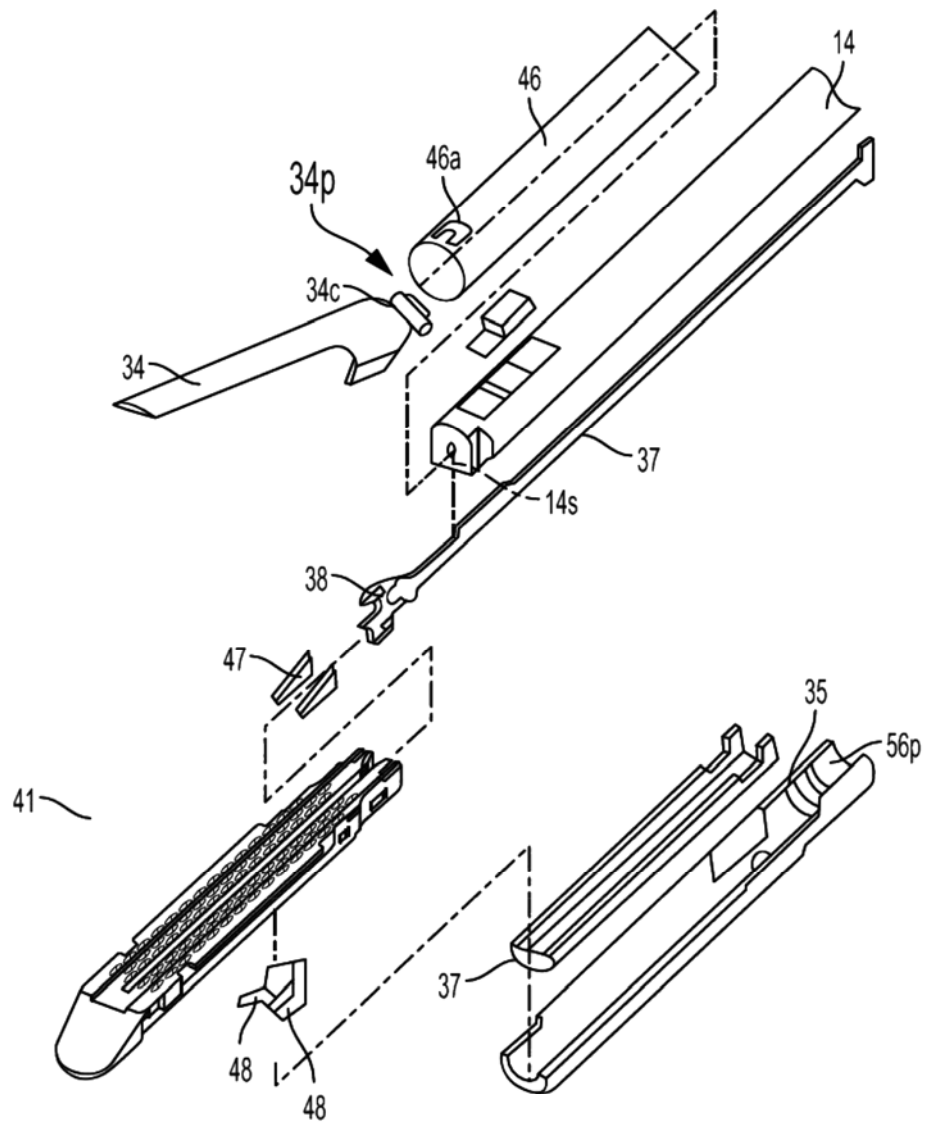


FIG. 2

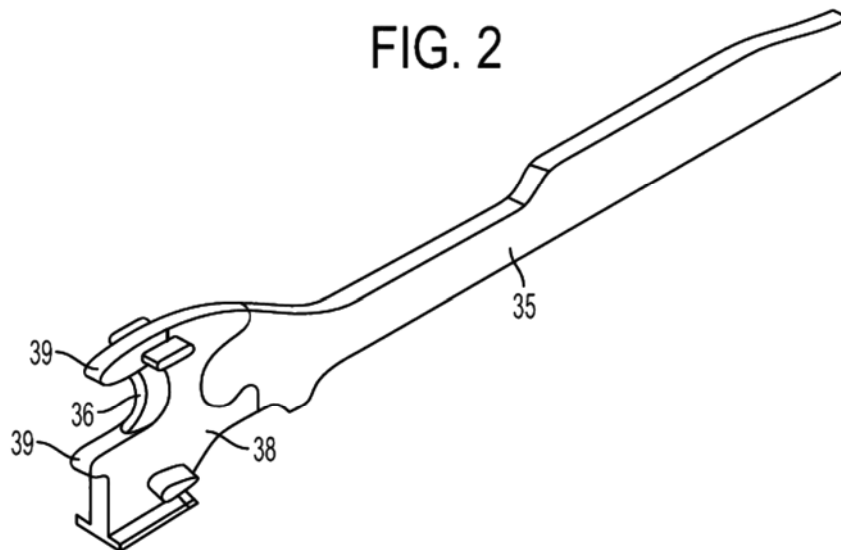


FIG. 3

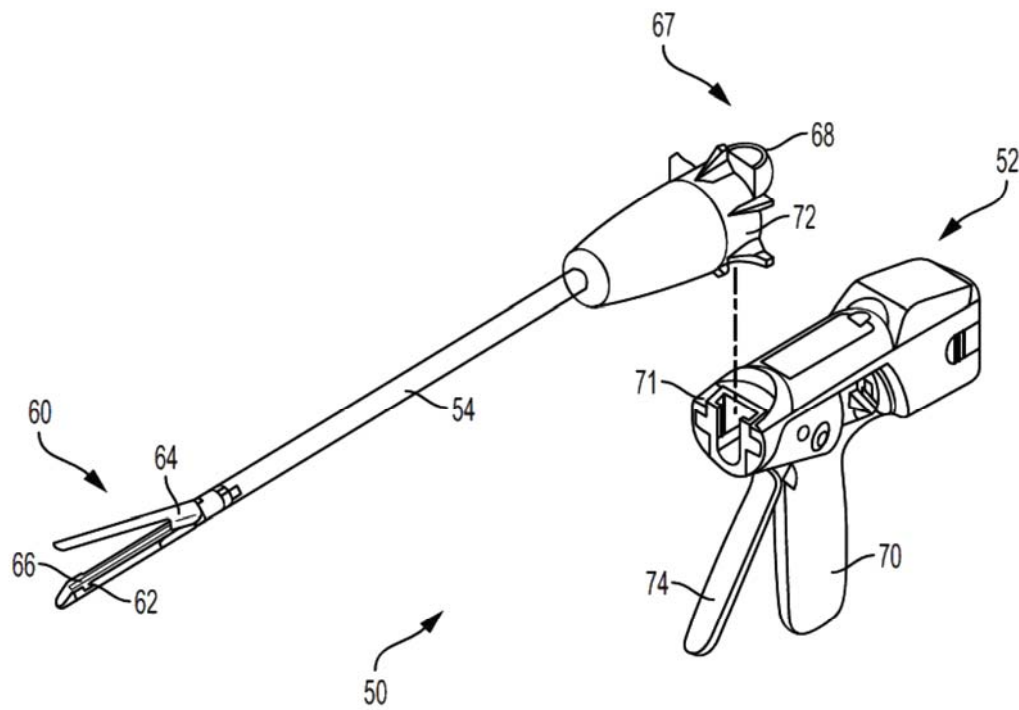


FIG. 4

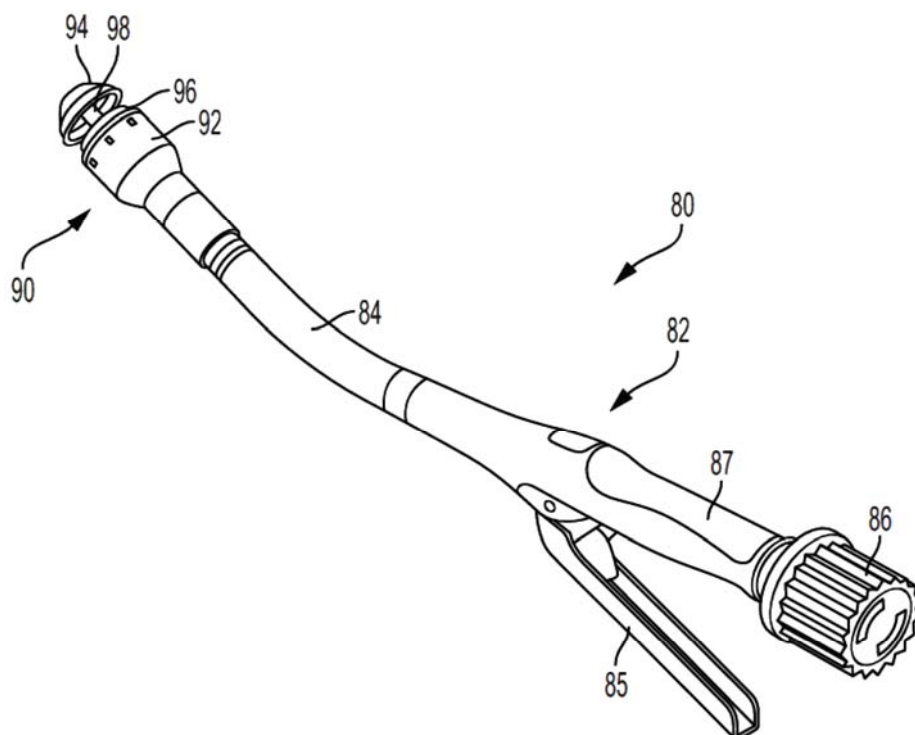


FIG. 5

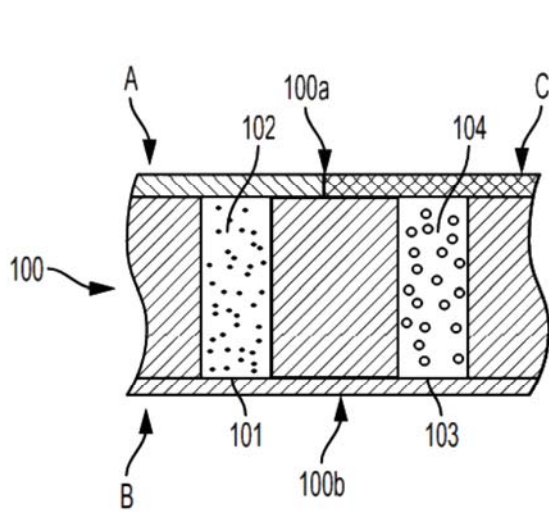


FIG. 6

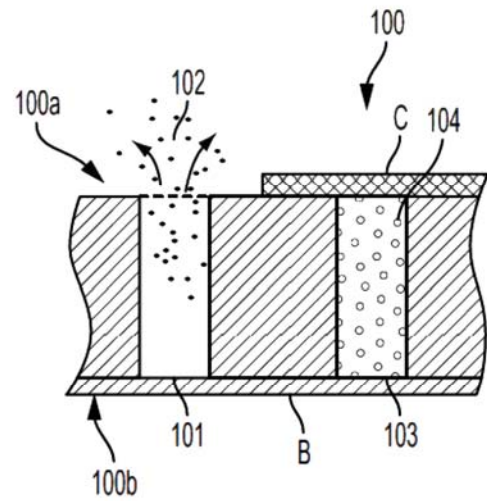


FIG. 7

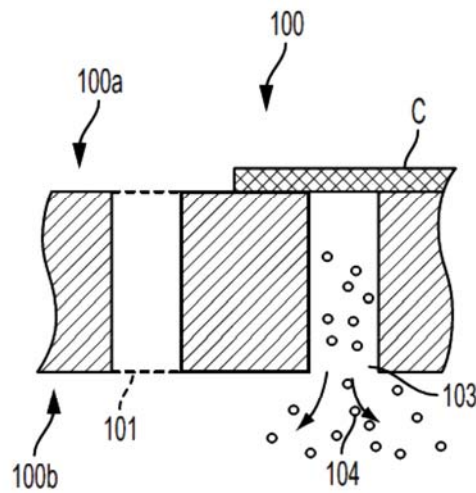


FIG. 8

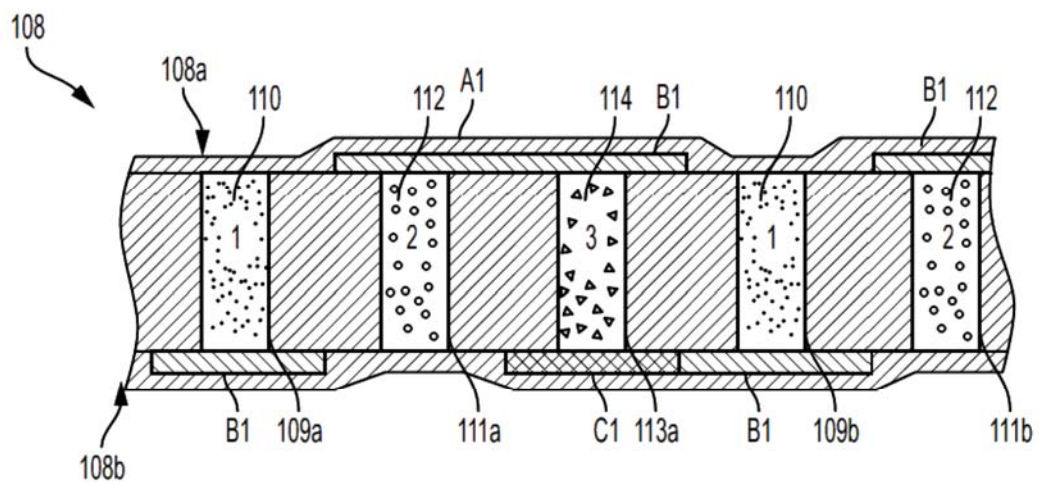


FIG. 9

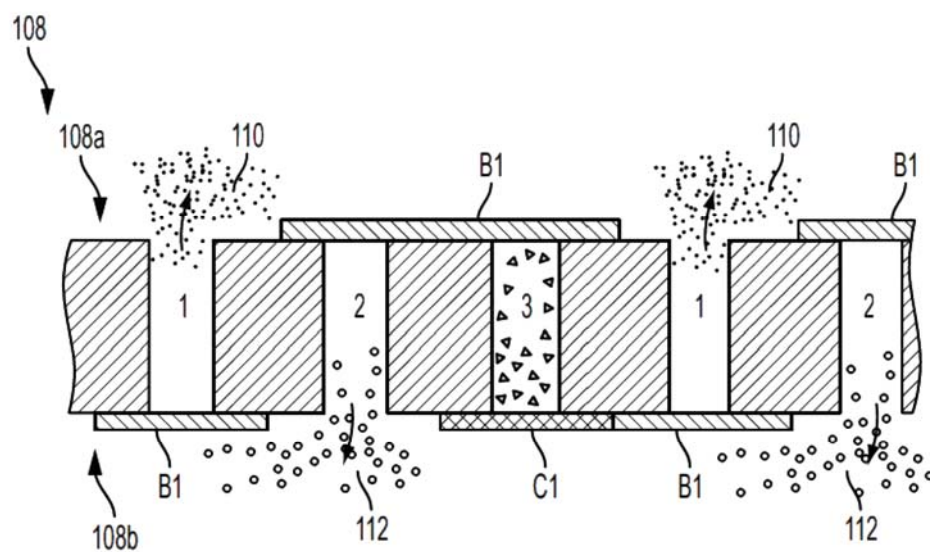


FIG. 10

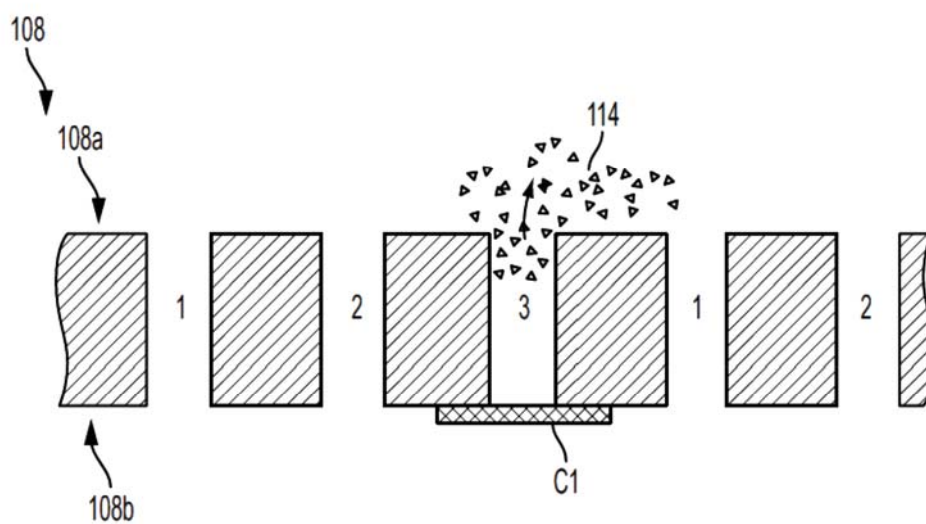


FIG. 11

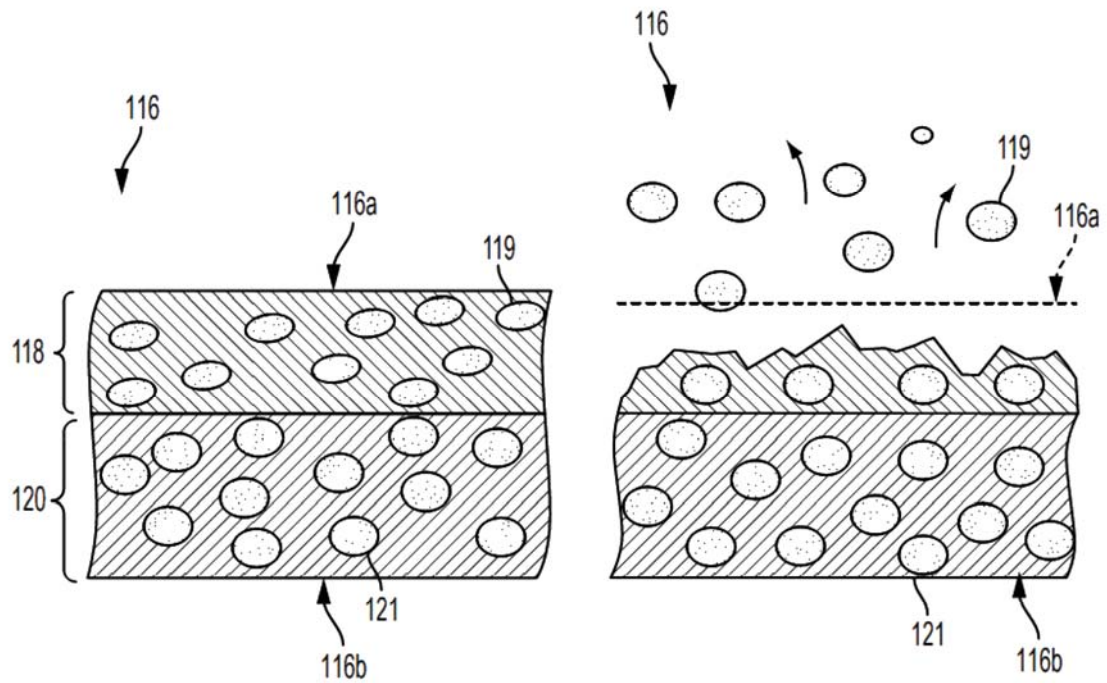


FIG. 12

FIG. 13

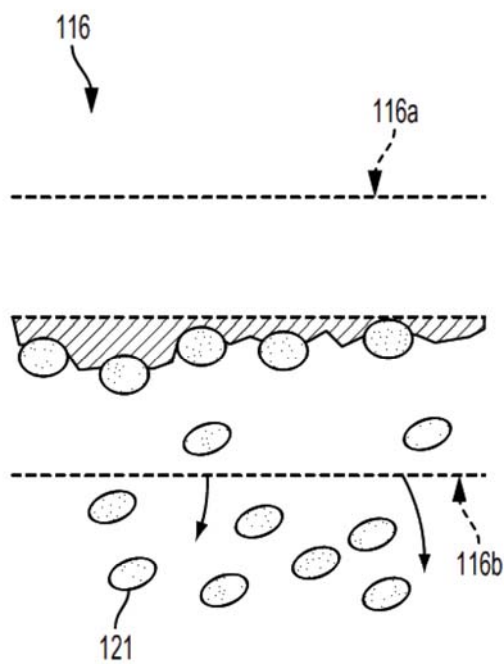
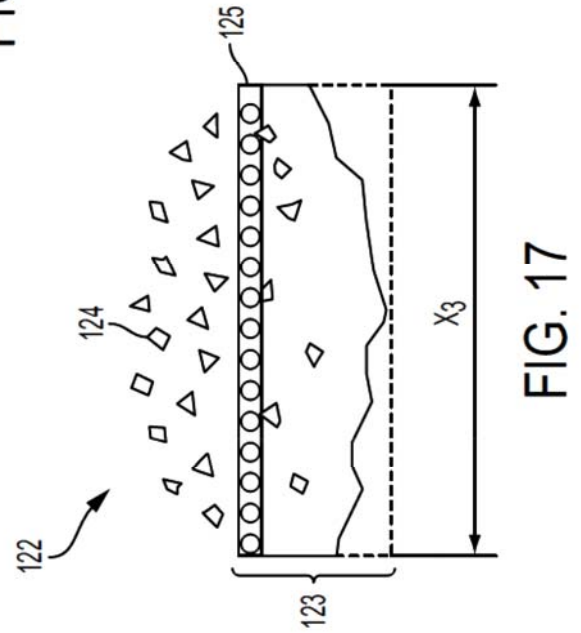
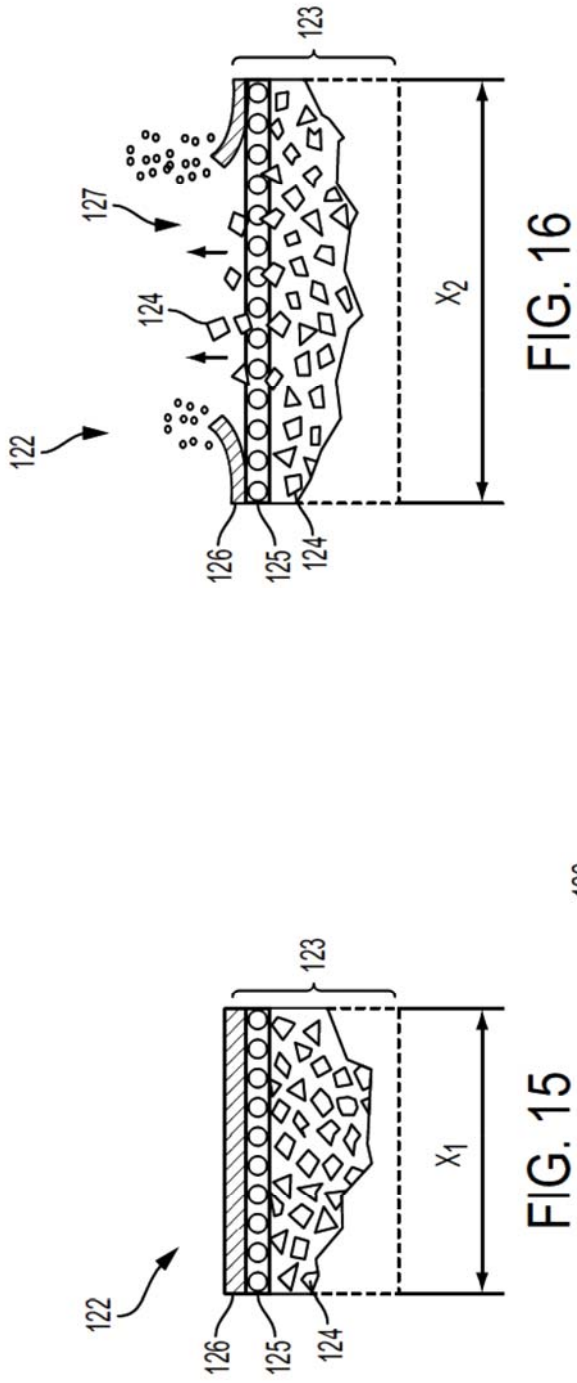


FIG. 14



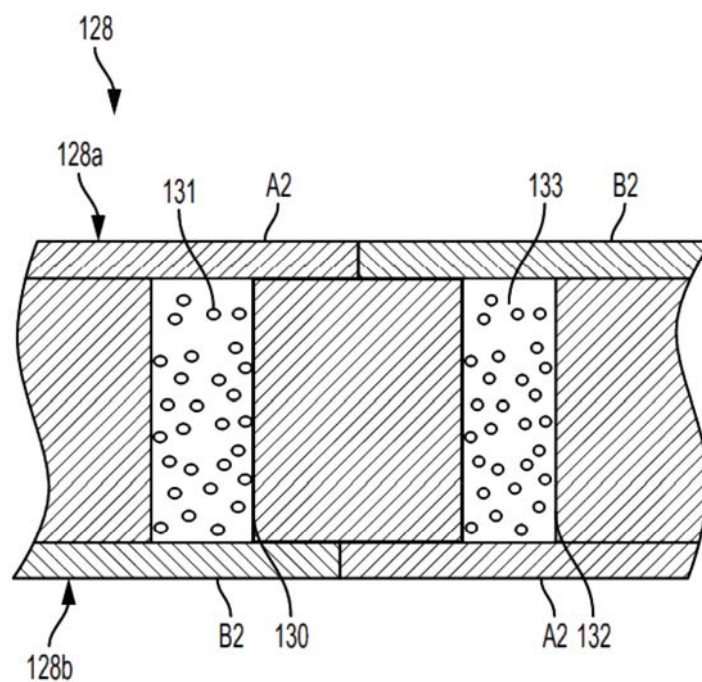


FIG. 18

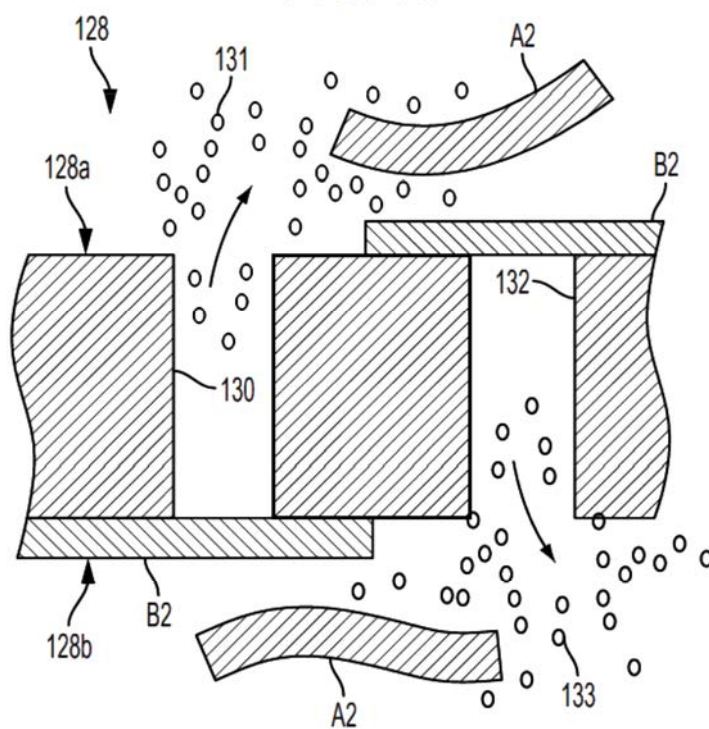


FIG. 19

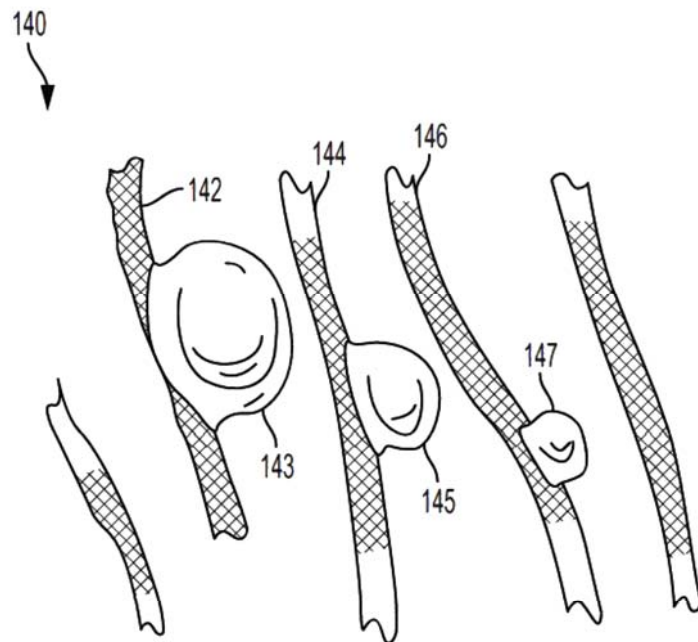


FIG. 20

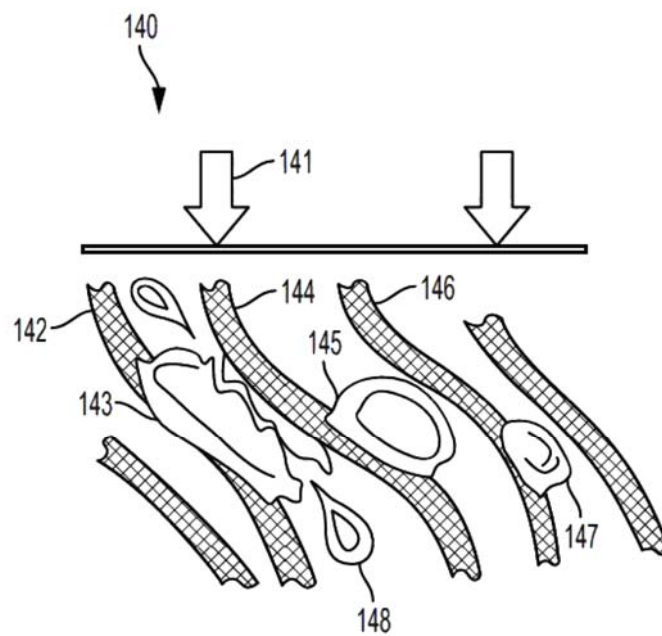


FIG. 21

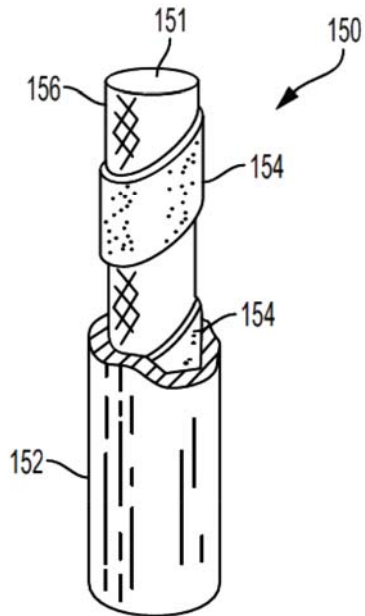


FIG. 22

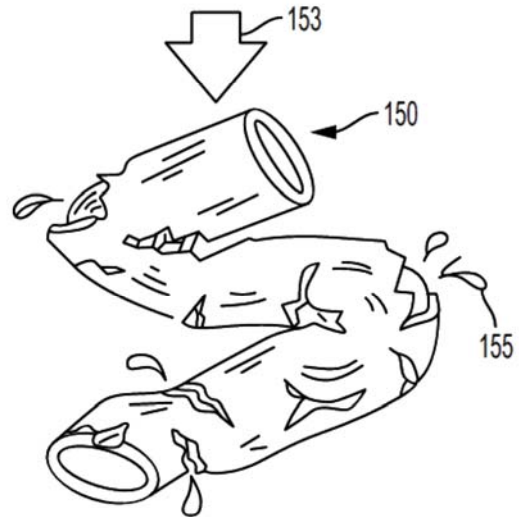


FIG. 23

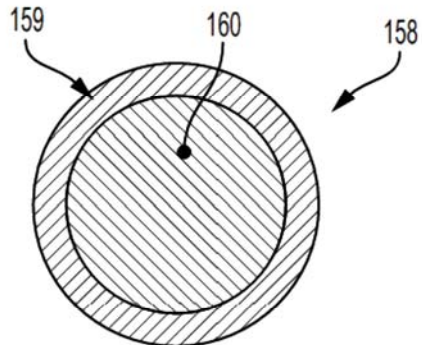


FIG. 24

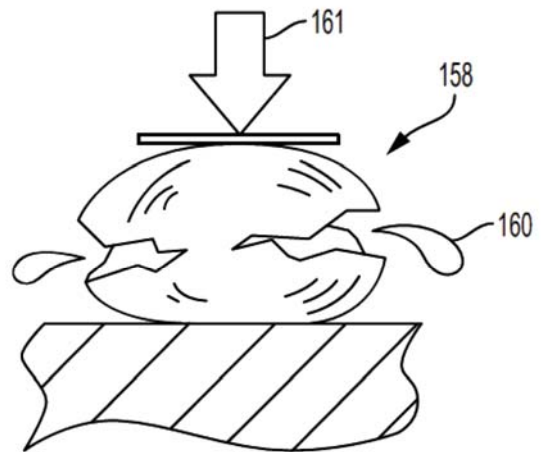


FIG. 25

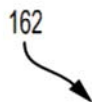
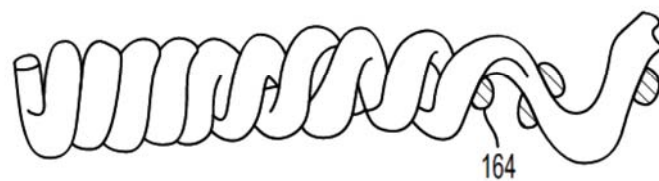


FIG. 26



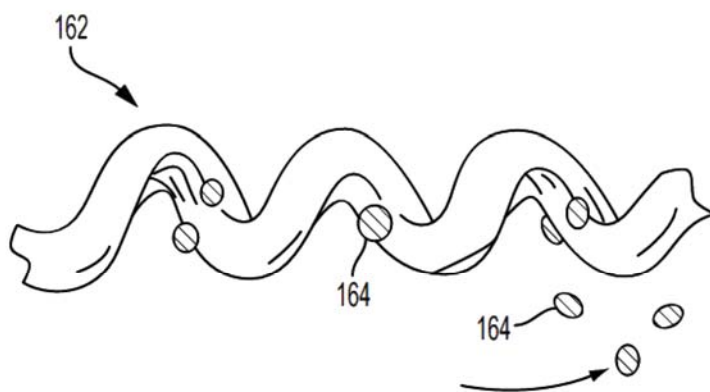


FIG. 27

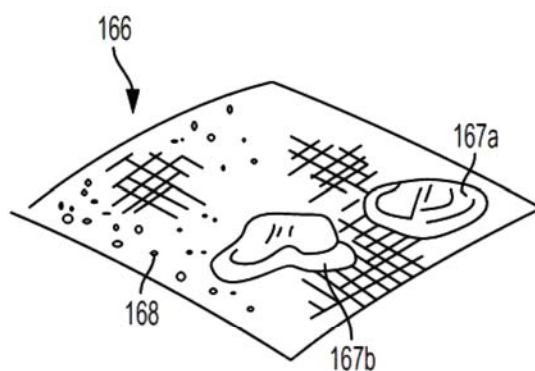


FIG. 28

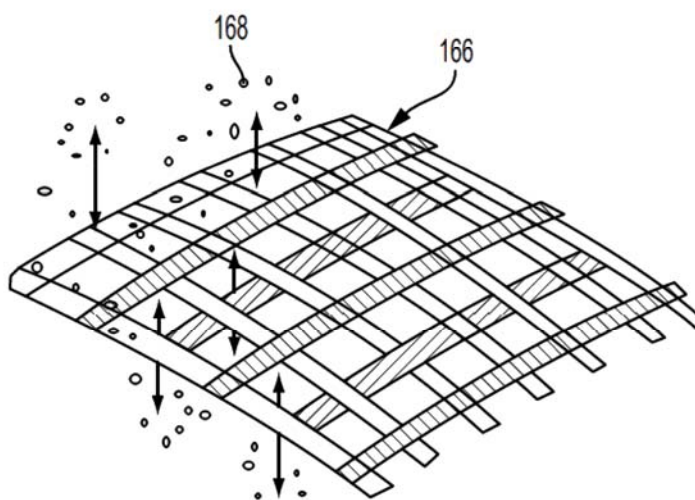


FIG. 29

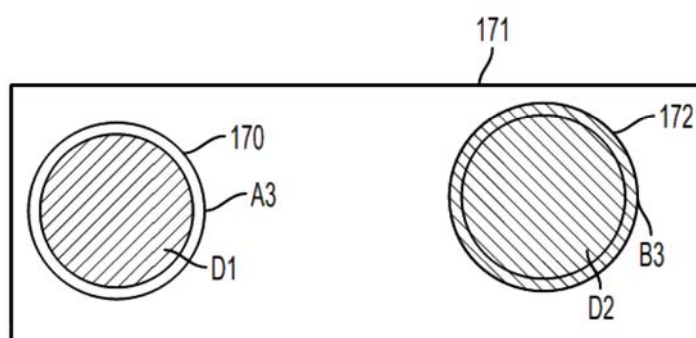


FIG. 30

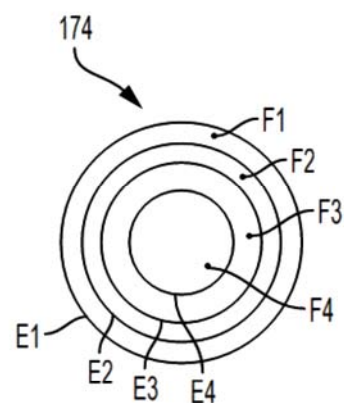


FIG. 31

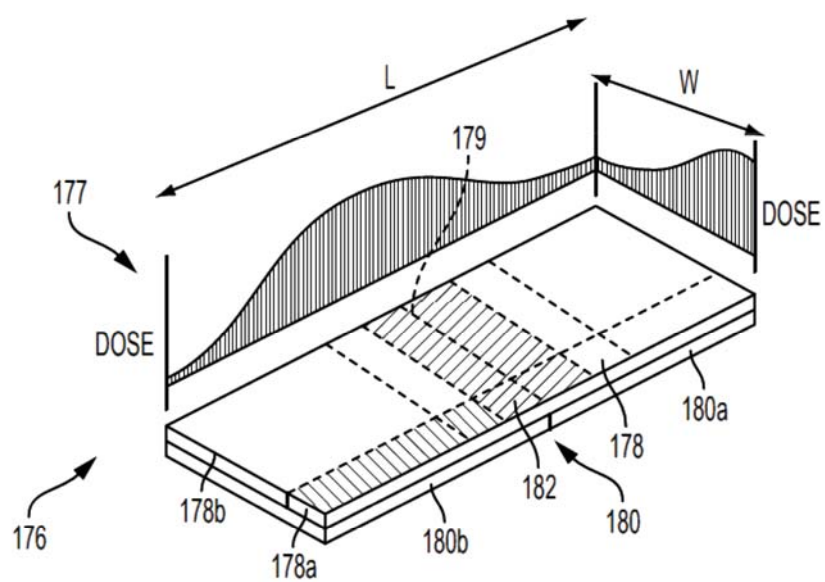


FIG. 32

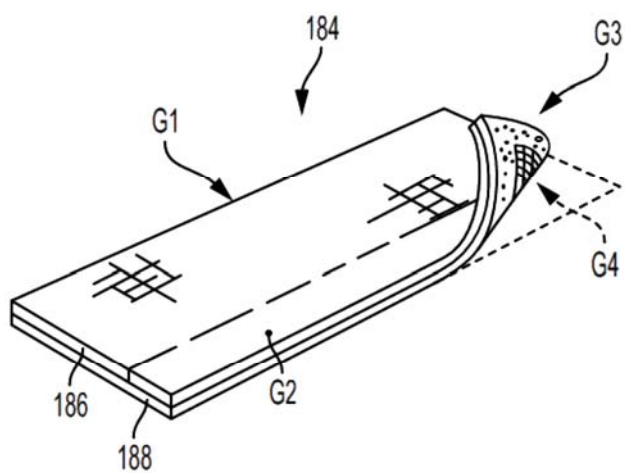


FIG. 33

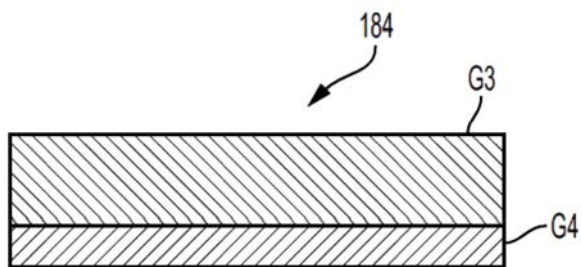


FIG. 34

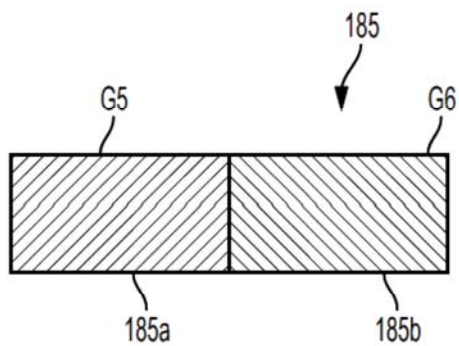


FIG. 35

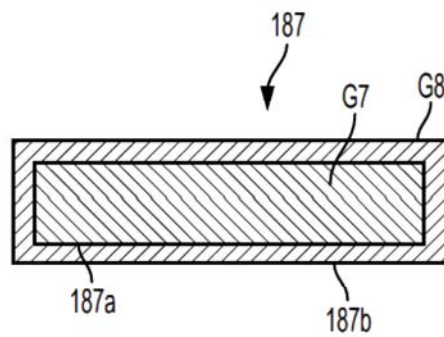


FIG. 36

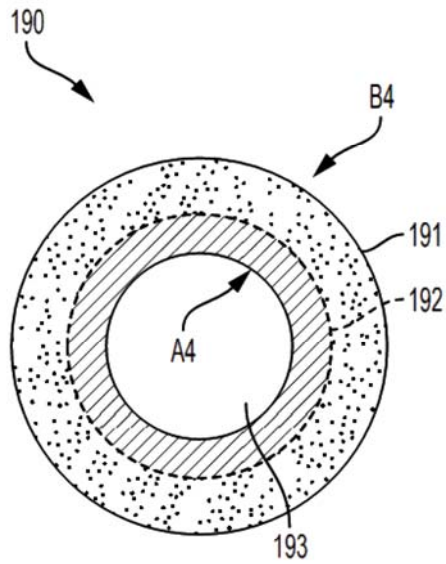


FIG. 37

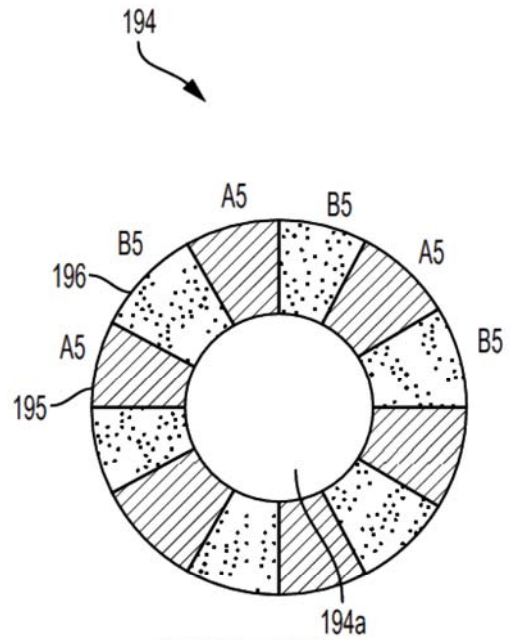


FIG. 38

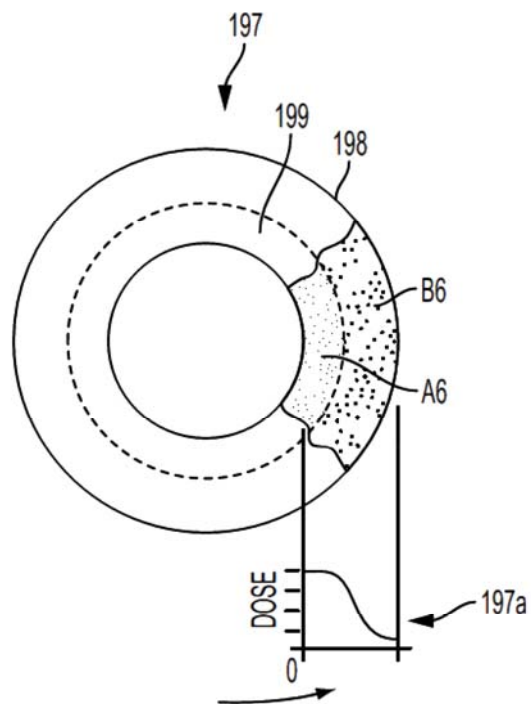


FIG. 39

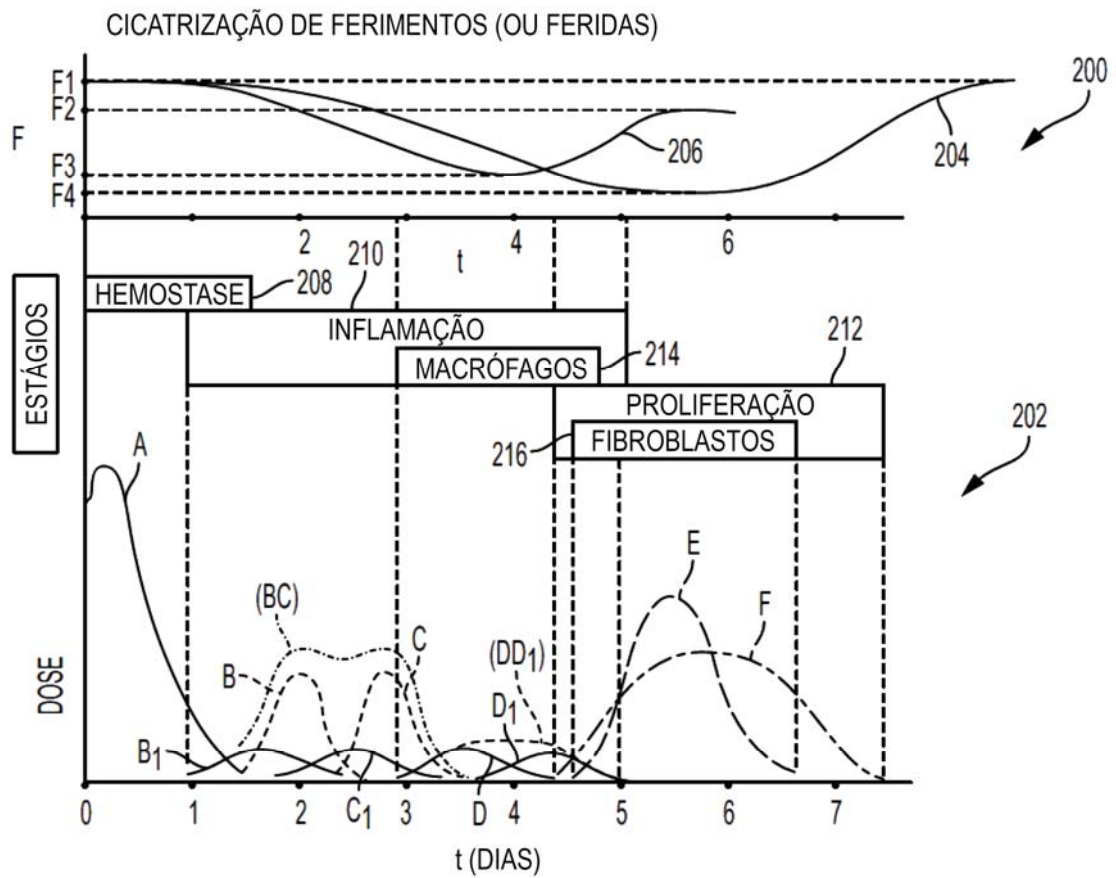


FIG. 40

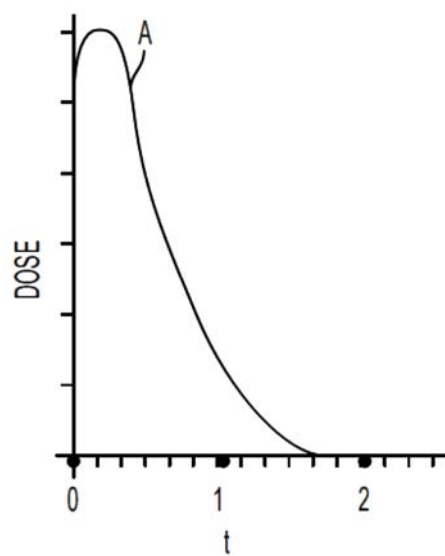


FIG. 41

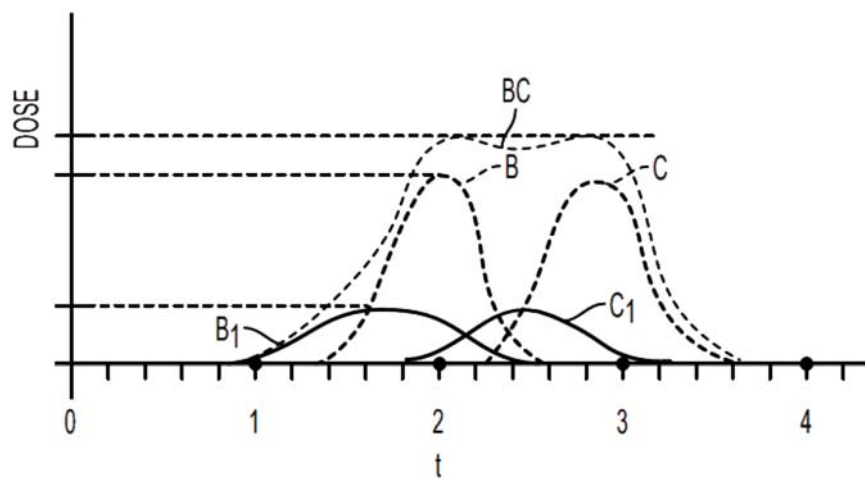


FIG. 42

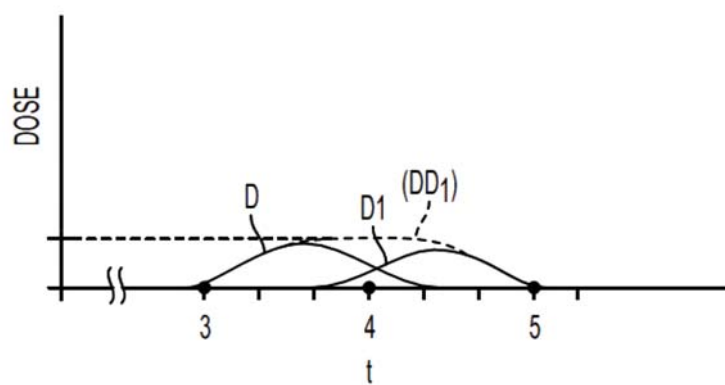


FIG. 43

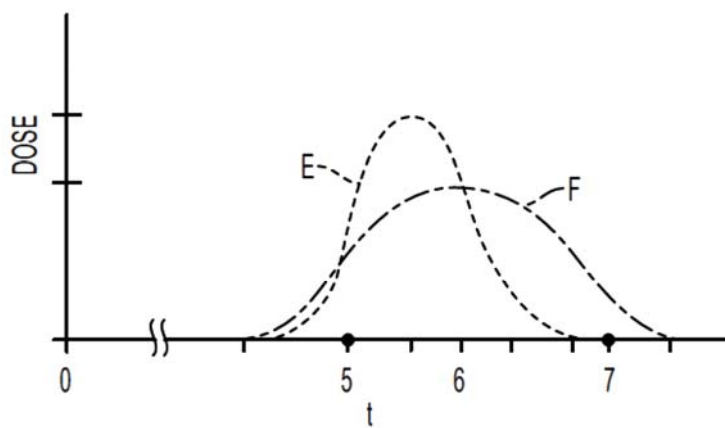


FIG. 44

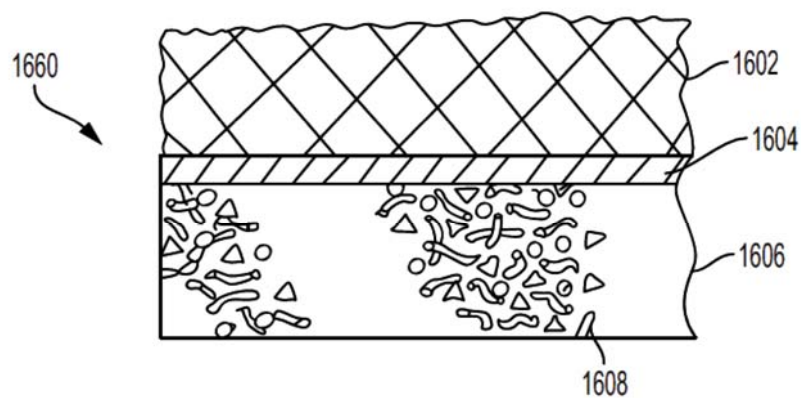


FIG. 45

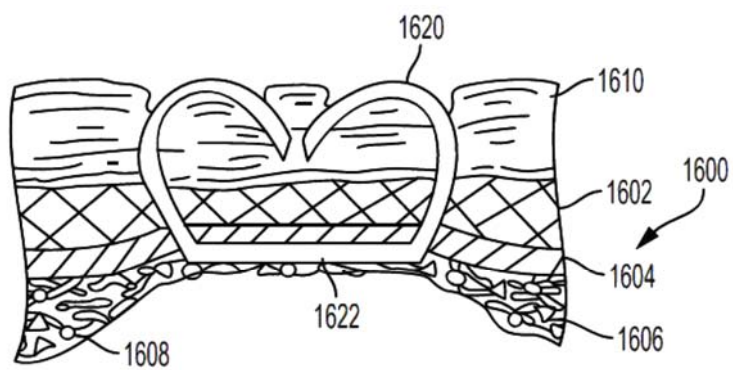


FIG. 46

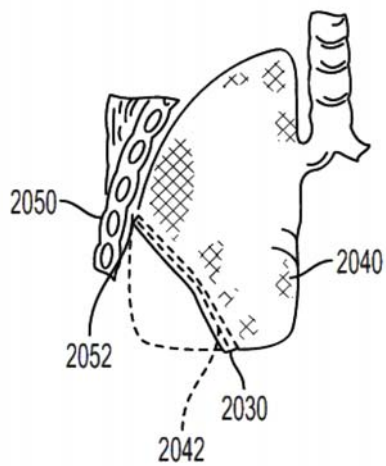


FIG. 47

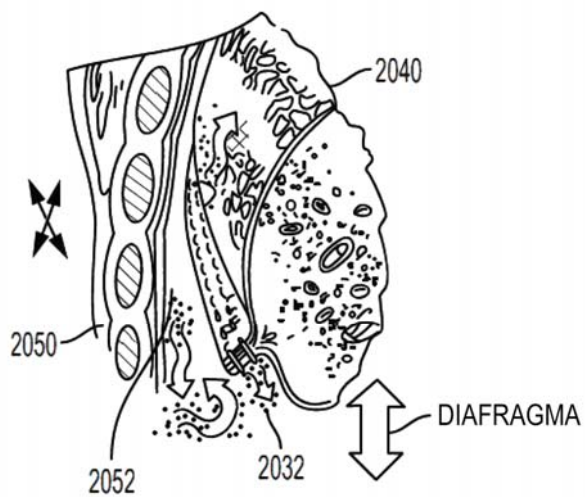


FIG. 48