



**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU
MESTRADO EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS E SAÚDE**



**MESTRADO EM CIÊNCIAS
AMBIENTAIS E SAÚDE**

**DOENÇA CARDIOVASCULAR E DOENÇA VASCULAR
PERIFÉRICA: ASPECTOS SÓCIO-AMBIENTAIS E ANÁLISE
ESTRUTURAL DE RESISTÊNCIA À FADIGA DE UM NOVO
PROTÓTIPO DE STENT VASCULAR PERIFÉRICO
RECOBERTO**

FABIO AUGUSTO CYPRESTE OLIVEIRA

**Goiânia/GO
2019**



**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU
MESTRADO EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS E SAÚDE**



**MESTRADO EM CIÊNCIAS
AMBIENTAIS E SAÚDE**

**DOENÇA CARDIOVASCULAR E DOENÇA VASCULAR
PERIFÉRICA: ASPECTOS SÓCIO-AMBIENTAIS E ANÁLISE
ESTRUTURAL DE RESISTÊNCIA À FADIGA DE UM NOVO
PROTÓTIPO DE STENT VASCULAR PERIFÉRICO
RECOBERTO**

FABIO AUGUSTO CYPRESTE OLIVEIRA

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto de Melo Reis

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais e Saúde da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, como requisito para obtenção do Título de Mestre em Ciências Ambientais e Saúde.

**Goiânia/GO
2019**

O48d Oliveira, Fabio Augusto Cypreste
Doença cardiovascular e doença vascular periférica
: aspectos sócio-ambientais e análise estrutural de
resistência à fadiga de um novo protótipo de stent
vascular periférico recoberto / Fabio Augusto Cypreste
Oliveira.-- 2019.
92 f.; il.;

Texto em português com resumo em inglês.
Dissertação (mestrado) -- Pontifícia Universidade
Católica de Goiás, Escola de Ciências Sociais e da
Saúde, Goiânia, 2019
Inclui referências, f. 80-89

1. Coração - Doenças. 2. Válvulas cardíacas artificiais.
3. Stents (Cirurgia). I.Reis, Paulo Roberto de Melo.
II.Pontifícia Universidade Católica de Goiás - Programa
de Pós-Graduação em Atenção à Saúde. III. Título.

CDU: Ed. 2007 -- 616.1(043)

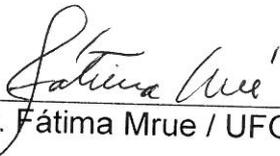
DISSERTAÇÃO DO MESTRADO EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS E SAÚDE
DEFENDIDA EM 02 DE OUTUBRO DE 2019 E CONSIDERADA
APROVADO. PELA BANCA EXAMINADORA:

1)



Prof. Dr. Paulo Roberto de Melo Reis / PUC Goiás (Presidente)

2)



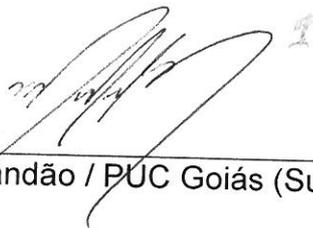
Profa. Dra. Fátima Mrue / UFG (Membro Externo)

3)



Prof. Dr. Leonardo Luiz Borges / PUC Goiás (Membro)

4)



Prof. Dr. Marcelo Luís Brandão / PUC Goiás (Suplente)

Dedico esse trabalho aos meus pais

Dulce e Arildo;

aos meus irmãos

Rodney, Aline e Geovana;

e à minha esposa e eterna companheira Juliana,

que me apoiaram nesse período de ausência.

AGRADECIMENTOS

A *Deus*, nosso Pai, pela oportunidade de vida e conhecimento.

Aos meus professores e orientadores, *Prof. Dr. Paulo Roberto de Melo Reis* e *Prof. Dr. Marcelo Brandão*, além da *Prof.^a Dr.^a Fátima Mrué*, pelo incentivo à leitura e à pesquisa científica, pelas indispensáveis e imprescindíveis orientações; além da ajuda e disponibilidade para execução desse trabalho.

Aos *professores e funcionários da PUC-GO*, pelos ensinamentos e plena ajuda, meus sinceros agradecimentos.

À empresa *Braile Biomédica*, em especial ao *Prof. Dr. Domingo Braile* e aos profissionais *Glaucia Basso, Danilo da Silva, Lucas Monteiro, Rafael Braile, Rafael Lustri* e *Vinicius Semenzim*, pelo irrestrito suporte científico e estrutural, além do fornecimento do material para o desenvolvimento dessa pesquisa.

Aos *amigos e companheiros da equipe Angiogyn*, pelo auxílio e esteio nos momentos de ausência.

À minha *família*, pelo amor incondicional.

*O começo de todas as ciências é o espanto de as
coisas serem o que são.*

Aristóteles

RESUMO

A doença vascular periférica, importante componente das doenças cardiovasculares, representa uma considerável causa de óbito e internação por doença crônica no Brasil e no mundo, promovendo uma sobrecarga aos sistemas de saúde e grande impacto financeiro. Nas últimas décadas, houve uma mudança no perfil de tratamento cirúrgico das doenças circulatórias periféricas, com aumento significativo dos procedimentos terapêuticos endovasculares minimamente invasivos e uso dos stents periféricos. Novos dispositivos intraluminais vem sendo desenvolvidos com melhorias estruturais de modo a aumentar sua eficácia e durabilidade, sendo os testes laboratoriais de resistência à fadiga de importância fundamental nesta avaliação. O objetivo deste estudo foi realizar a análise estrutural de resistência a fadiga de um novo modelo de stent vascular periférico recoberto. A avaliação do protótipo foi realizada por meio de dois métodos: teste *in vitro* de fadiga acelerada (TFA) e análise computacional pelo método de elementos finitos (MEF). Foram analisados macroscopicamente e microscopicamente um total de 6 protótipos antes e após o TFA, além de análise computacional do modelo utilizando os softwares Solidworks® e Abaqus® em sua simulação. Os protótipos submetidos ao teste de fadiga acelerada obtiveram sucesso no quesito resistência à fadiga após um total de 400 milhões de ciclos de fadiga acelerada e a análise computacional do modelo proposto, após sua validação, ratificou sua segurança e identificou os pontos de maior tensão/deformação sob condições simuladas de fluxo arterial pulsátil em artéria periférica estenosada. Com base nesse trabalho, conclui-se que o modelo estudado de stent vascular periférico recoberto apresenta resistência estrutural adequada às análises realizadas, conforme as normas internacionais.

Palavras chave: Doenças vasculares; Prótese vascular; Técnicas *in vitro*; Procedimentos endovasculares; Stents; Fadiga; Análise numérica assistida por computador.

ABSTRACT

Peripheral vascular disease, an important component of cardiovascular diseases, represents a considerable cause of death and hospitalization due to chronic disease in Brazil and in the world, causing an overload on health systems and great financial impact. In the last decades, there has been a change in the surgical treatment of peripheral circulatory diseases, with a significant increase in minimally invasive endovascular procedures and in the use of peripheral stents. New intraluminal devices have been developed with structural improvements in order to increase their effectiveness and durability, with the laboratory tests of fatigue resistance being fundamental in this process. The objective of this study was to perform the structural analysis of fatigue resistance of a new model of covered peripheral vascular stent. The evaluation of the prototype was performed by using two methods: *in vitro* accelerated fatigue test (AFT) and computational analysis using the finite element method (FEM). A total of 6 prototypes analyzed macroscopically and microscopically before and after AFT, as well as computational analysis of the model using Solidworks® and Abaqus® software in its simulation. The prototypes submitted to the accelerated fatigue test were successful in fatigue resistance after a total of 400 million cycles of accelerated fatigue and the computational analysis of the proposed model, after validation, was able to confirm safety and identify the points of greatest stress / strain under simulated conditions of pulsatile arterial flow in stenosed peripheral artery. Based on this work, it is concluded that the studied model of covered peripheral vascular stent presents adequate structural resistance to the analyses performed, in accordance with international standards.

Keywords: Vascular diseases; Blood vessel prosthesis; *In vitro* techniques; Endovascular procedures; Stents; Fatigue; Numerical analysis computer-assisted

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Classificação das fraturas dos stents modificada por Rocha-Singh <i>et al.</i>	31
Figura 2 – Exemplo de malha de modelo computacional de stent autoexpansível	38
Figura 3 – Estrutura metálica do protótipo antes do processo de revestimento	43
Figura 4 – Protótipo final de stent vascular periférico recoberto por dupla camada de PTFE Bioweb®	43
Figura 5 – (a) Sistema de liberação. (b) Detalhe da prótese encapsulada. (c) Detalhe da prótese após liberação	44
Figura 6 – Amostra submetida ao TAF	45
Figura 7 – Equipamento Bose Electroforce, Modelo 9120, e micrometro à laser Keyence, modelo LS-7070T.....	48
Figura 8 – Tubo de silicone utilizado como simulador de vaso sanguíneo. (a) Medida interna, (b) Medida externa e (c) Comprimento.....	49
Figura 9 – Protótipos durante o TFA em ângulo de 45° (seta amarela) e ângulo zero (seta vermelha)	49
Figura 10 – Modelo geométrico 3D final do stent em estudo e detalhe da sua malha de elementos finitos.....	52
Figura 11 – Modelos de elementos finitos: a. <i>Mock vessel</i> . b. <i>Mock vessel</i> com o modelo de stent recoberto em seu interior totalmente expandido, em corte longitudinal.....	52
Figura 12 – Modelo de artéria com 5 mm de diâmetro e estenose segmentar de 50% por placa de ateroma	53
Figura 13 – Modelo de elementos finitos, em corte longitudinal, com os três componentes: stent recoberto com PTFE, artéria estenosada e cateter balão	53
Figura 14 – Curva tensão x deformação do nitinol.....	54
Figura 15 – Resposta mecânica do nitinol com núcleo de platina extraída do ensaio de tração unidirecional	55
Figura 16 – Fotografia dos protótipos com resolução de 16 megapixels antes do TFA, mostrando (a) Stent A, (b) Stent B, (c) Stent C1, (d) Stent C2, (e) Stent D1 e (f) Stent D2.....	57
Figura 17 – Fotomicrografia por MO antes do TFA (aumento= 4x) (a) Stent A, (b) Stent B, (c) Stent C1, (d) Stent C2, (e) Stent D1 e (f) Stent D2.....	58

Figura 18 – Fotomicrografia por MEV do Stent X mostrando (a) magnificação de 30x, (b) magnificação de 100x e (c) magnificação de 500x	58
Figura 19 – Fotografia dos protótipos no interior dos <i>mock vessels</i> ao final do TAF	59
Figura 20 – (a) Fotografia do Stent A. (b) Ampliação da imagem com seta branca mostrando delaminação do revestimento externo de PTFE. (c) Fotomicrografia por MO do Stent A com seta preta mostrando o mesmo achado. (d) Microfotografia por MEV do mesmo protótipo com a seta vermelha mostrando a perda da integridade do PTFE, com exposição do fio metálico	60
Figura 21 – (a) Fotografia do Stent B. (b) Ampliação da imagem com seta branca mostrando delaminação do revestimento externo de PTFE. (c) Fotomicrografia por MO do Stent B com seta preta mostrando o mesmo achado. (d) Microfotografia por MEV do mesmo protótipo com a seta vermelha mostrando a mesma alteração	60
Figura 22 – (a) Fotografia ampliada dos Stents C1 e C2 com seta branca mostrando delaminação do revestimento externo de PTFE. (b) Fotomicrografia por MO do Stent C1 com seta preta mostrando o mesmo achado. (c) Microfotografia por MEV do mesmo protótipo com seta vermelha mostrando a mesma alteração	61
Figura 23 – (a) Fotografia ampliada dos Stents D1 e D2 com seta branca mostrando delaminação do revestimento externo de PTFE. (b) Fotomicrografia por MO do Stent D2 com seta preta mostrando o mesmo achado. (c) Microfotografia por MEV do mesmo protótipo com seta vermelha mostrando a mesma alteração	61
Figura 24 – Histograma das estatísticas descritivas e distribuição dos valores da deformação radial	63
Figura 25 – Resultado da comparação da deformação radial com os meses que o experimento foi rodado	64
Figura 26 – Gráfico <i>boxplot</i> comparando a deformação radial em relação às pressões impostas aos protótipos ao longo de todo TFA	65
Figura 27 – Resposta à deformação da simulação do implante do stent no <i>mock vessel</i> . (a) Forma totalmente expandida. (b) Forma contraída, simulando o processo de crimpagem	66
Figura 28 – Resposta à deformação do stent após a sua total expansão no interior do <i>mock vessel</i> . No topo é demonstrado o conjunto e na parte inferior o stent isolado	66
Figura 29 – Distribuição da amplitude de deformação (deformação alternada) em um segmento representativo (passo completo)	67

Figura 30 – Distribuição da deformação média no mesmo segmento.....	67
Figura 31 – Curva de fadiga do nitinol e ponto de deformação alternada e média do stent após o carregamento cíclico.....	68
Figura 32 – Deformação do stent devido a contração: (a) após total expansão; (b) conjunto stent recoberto e artéria e (c) stent isolado	69
Figura 33 – Distribuição da deformação alternada em um segmento representativo central	69
Figura 34 – Distribuição da deformação média no mesmo segmento.....	70
Figura 35 – Curva de fadiga do nitinol e ponto de deformação alternada e média do stent após o carregamento cíclico.....	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dispositivos submetidos ao TFA de acordo com dimensões e ângulo de teste.....	46
Tabela 2 – Parâmetros pré-determinados para a realização do TFA.....	50
Tabela 3 – Constantes do modelo hiperelástico	56
Tabela 4 – Estatísticas descritivas da deformação radial, pressão de pico e pressão de vale.....	62
Tabela 5 – Resultado da comparação da frequência de pressão entre os meses de TFA	63
Tabela 6 – Estatísticas descritivas e comparação dos valores de deformação radial entre o hipertenso e normotenso.....	64

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAMI	<i>Association for the Advancement of Medical Instrumentation</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
ANSI	<i>American National Standards Institute</i>
AVE	Acidente Vascular Encefálico
DAP	Doença Arterial Periférica
DCV	Doença Cardiovascular
DFQ	Departamento de Física e Química
DIC	Doença Isquêmica Coronariana
DVP	Doença Vascular Periférica
DM	Diabetes Mellitus
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEIS	Faculdade Estadual de Ilha Solteira
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IC	Insuficiência Cardíaca
IMC	Índice de Massa Corporal
ISO	<i>International Standardization Organization</i>
MEF	Método de Elementos Finitos
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
MO	Microscopia Óptica
OPME	Órteses, Próteses e Materiais Especiais
OMS	Organização Mundial da Saúde

PTFE	Politetrafluoretileno
SUS	Sistema Único de Saúde
TEV	Tromboembolismo venoso
TFA	Teste de fadiga acelerada
USA	<i>United States of America</i>

SUMÁRIO

RESUMO.....	6
ABSTRACT	7
LISTA DE FIGURAS.....	8
LISTA DE TABELAS	11
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	12
1- INTRODUÇÃO	16
2- REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1- Doença Cardiovascular e Doença Vascular Periférica	18
2.2- Aspectos da relação ambiente, saúde e DCV.....	22
2.3- Ambiente de prevenção de doenças	25
2.4- Stent Vascular Periférico	26
2.5- Fadiga dos Stents Vasculares Periféricos.....	30
2.6- Análise Laboratorial de Resistência a Fadiga dos Stents.....	33
2.6.1- Análise <i>in vitro</i>	33
2.6.2- Análise computacional.....	36
2.6.2.1- Análise computacional nos Stents	37
3- OBJETIVO	40
3.1- Objetivo Geral.....	40
3.2- Objetivos Específicos.....	40
4- JUSTIFICATIVA	41
5- MATERIAL E MÉTODO	42
5.1- Caracterização do Protótipo.....	42
5.2- Análise <i>In Vitro</i>	44
5.2.1 - Seleção e Disposição dos Protótipos	44
5.2.2 - Análise Estrutural prévia ao Teste de Fadiga	46
5.2.3 - Teste de Fadiga Acelerada (TFA)	47
5.2.4 - Análise Estrutural após o Teste de Fadiga	50
5.3- Análise Estatística	50
5.4- Análise Computacional por Método de Elementos Finitos	51
5.4.1 – Geometria e Malha de Elementos Finitos.....	51
5.4.2 – Caracterização Mecânica	54
5.4.3 – Condições de Contorno.....	56
6- RESULTADOS	57
6.1- Análise <i>in vitro</i>	57
6.2- Análise computacional por MEF	65
7- DISCUSSÃO	72
8- CONCLUSÃO.....	78

9- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79
APÊNDICES	89

1- INTRODUÇÃO

Cerca de um terço das mortes de indivíduos com mais de 35 anos de idade nos países é ocasionada pelas Doenças Cardiovasculares (DCVs), com o percentual atingindo até 50% (de acordo com algumas estimativas) nos países ocidentais. No ano de 2013, as DCVs foram a causa subjacente de morte mais comum no mundo, com um total estimado de 54 milhões de óbitos (KANDASWAMY; ZUO, 2018).

Anualmente, a associação americana do coração, em conjunto com os Centros de Controle e Prevenção de Doenças, os Institutos Nacionais de Saúde e outras agências governamentais, reúnem dados para estabelecer estatísticas atualizadas relacionadas às DCVs, bem como fatores relativos aos comportamentos básicos de saúde que representam risco para a ocorrência de uma DCVs, sendo eles: tabagismo, inatividade física, obesidade, alimentação inadequada, hipercolesterolemia e aumento da pressão arterial (BENJAMIN *et al.*, 2017).

Outros relevantes aspectos com importante influência na incidência de DCVs são os fatores ambientais. A poluição do ar, por exemplo, é um dos principais contribuintes para a mortalidade relacionada a essas doenças em todo o mundo. Dados recentes estimam que mais de 1,5 milhão de mortes por isquemias cardíacas anualmente são atribuíveis à exposição à materiais particulados do ar. A carga global de doenças pela poluição do ar ambiente aumentou nos últimos 25 anos especialmente devido ao envelhecimento populacional, além do aumento da prevalência de doenças crônicas e dos níveis de poluição do ar nos países em desenvolvimento (LIM *et al.*, 2019).

Os avanços científicos no entendimento da fisiopatologia das DCVs levaram a uma diminuição da mortalidade a partir do século XX. No entanto, as DCVs continuam sendo uma das principais causas de morte no mundo, produzindo significativos encargos econômicos e de saúde no mundo (KANDASWAMY; ZUO, 2018).

Nas DCVs, um importante fator comumente responsável por provocar o infarto agudo do miocárdio se dá pela deposição de gordura na parede das artérias, formando a placa aterosclerótica. Esta condição é comumente observada nas DCVs e dentre os múltiplos métodos para tratamento, destaca-se a introdução de endopróteses expansíveis nas artérias denominadas Stents (ARNOLD, 2018).

Os Stents tem sido uma importante ferramenta em angioplastias para prevenir a obstrução de artérias e contribuir na normalidade do fluxo sanguíneo local. Além desse mecanismo, existem stents com ação farmacológica, cujo revestimento apresenta fármacos que são gradativamente liberados na artéria promovendo melhorias no fluxo sanguíneo (ARNOLD, 2018).

Na indústria de insumos médicos, a produção de stents com maior durabilidade, potencial de biorreabsorção, bem como a previsão de sustentabilidade sob a força que este material exerce na artéria tem sido atualmente realizada, especialmente, por análises computacionais avançadas. Além disso, pesquisas mais recentes têm focado na busca por stents produzidos a partir de polímeros biodegradáveis os quais podem contribuir para a redução de eventos adversos como reestenose intra-stent, trombose tardia de stent e reações de hipersensibilidade (STROHBACH; BUSCH, 2015; GUERRA; CIURANA, 2019).

Após sua inserção no organismo, os stents podem sofrer deformações repetitivas como resultado das atividades diárias dos pacientes, tais como caminhar, flexionar, sentar e subir escadas. Frequentemente, essas deformações impostas aos stents podem resultar em falhas de funcionalidade. É imperativo, assim, que os stents sejam bem compreendidos quanto sua produção, mecânica e resistência, sendo avaliados sob diferentes formas a fim de que seu ciclo de vida seja duradouro (FORTIER *et al.*, 2014).

Neste sentido, a compreensão dos aspectos de resistência à fadiga dos stents, por exemplo, tem sido investigada através de modelos computacionais e *in vitro*. As simulações computacionais oferecem informações indispensáveis acerca dos efeitos biomecânicos do stent e fornecem uma avaliação quantitativa de tensões mecânicas e da dinâmica do fluxo sanguíneo do paciente. Os avanços recentes em softwares aumentaram a aplicabilidade e precisão dos estudos de simulação em computacional, com redução significativa do uso de modelos *in vivo* e do tempo necessário para a obtenção de informações (ANTONIADIS *et al.*, 2015; NASEEM *et al.*, 2017).

2- REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Doença Cardiovascular e Doença Vascular Periférica

As doenças crônicas não transmissíveis da população adulta mundial são responsáveis por milhões de mortes todos os anos. O câncer, a doença pulmonar crônica (DPOC), o diabetes mellitus (DM) e, principalmente, a DCV lideram essa classe de patologias, tendo a urbanização e o envelhecimento populacional como fatores que impulsionam sua progressão (BEAGLE; YACH, 2015).

A DCV, denominação de um conjunto de doenças circulatórias periféricas e cardíacas, representa a mais importante causa de óbito em todo mundo e estima-se que deverá provocar mais de 20 milhões de mortes até 2030 em todo mundo, além de gerar gastos superiores a um trilhão de dólares até 2035 (BENJAMIN *et al.*, 2018).

Os principais fatores de risco para a DCV compreendem dieta inadequada, tabagismo, HAS, elevação de índice de massa corporal (IMC), sedentarismo, DM, dislipidemia, poluição ambiental, etilismo, idade avançada e uso de drogas. Nos EUA, mais de 40% da população tem ao menos um dos três principais fatores bem definidos como de risco para desenvolvimento de DCV: tabagismo, obesidade ou HAS (BENJAMIN *et al.*, 2018).

No que tange o fator alimentar, por exemplo, salienta-se que a inserção dos indivíduos no mercado de trabalho, tem gerado mudanças nos padrões alimentares da população, devido transição demográfica, epidemiológica e nutricional, levando as famílias ingerir maior proporção de alimentos ultraprocessados e embutidos. Neste sentido, um dos riscos de uma alimentação inadequada consiste no desenvolvimento da obesidade (PEDRAZA, 2013).

Em geral, as longas jornadas de trabalho e hábitos como o consumo frequente de *fast food* e bebidas açucaradas são os principais fatores que contribuem para a ocorrência do excesso de peso corpóreo nos indivíduos (SOTERIADES *et al.*, 2011; ODEGAARD *et al.*, 2012).

As modulações no padrão alimentar podem contribuir em alterações do perfil lipídico, gerando dislipidemias as quais constituem um fator predisponente para maior desenvolvimento da aterosclerose a qual representa uma resposta a agressão endotelial, atingindo principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibre. Assim, uma

alimentação inadequada, o sedentarismo, e pouco ou nenhum hábito de atividade física pode levar a formação da placa aterosclerótica ocorrendo o surgimento das DCVs (GREGORI *et al.*, 2013).

A prevalência do sobrepeso e obesidade tem aumentado a cada ano na população mundial. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2016, mais de 1,9 bilhão de adultos de todo mundo, com idade igual ou superior a 18 anos, apresentavam sobrepeso. Destes, mais de 650 milhões eram obesos (OMS, 2017).

Diante disso, uma atenção recente tem se concentrado em dietas associadas na redução de fatores de risco das DCVs, como obesidade, hipertensão, diabetes mellitus e síndrome metabólica. Além disso, essas dietas também estão associadas a consideráveis reduções de risco na mortalidade por todas as causas, morbidade e mortalidade por DCV e por câncer baseado em uma elevada quantidade de evidências científicas (LEIGHTON *et al.*, 2009; SALAS-SALVADO *et al.*, 2014).

As estatísticas gerais quanto às DCVs são preocupantes. Na Europa, por exemplo, a DCV é responsável por mais de 40% do total das mortes e, em recente atualização de dados, a associação americana *American Heart Association (AHA)* informa que a prevalência da DCV em adultos acima de 20 anos de idade vem aumentando progressivamente em ambos os sexos (TOWNSEND *et al.*, 2016; BENJAMIN *et al.*, 2018).

A principal causa de morte por DCV nos Estados Unidos da América (EUA) é a doença coronariana seguida por acidente vascular encefálico (AVE), hipertensão arterial sistêmica (HAS), insuficiência cardíaca (IC) e doença arterial periférica (DAP) (BENJAMIN *et al.*, 2018).

Além da doença coronariana, doenças cerebrovasculares, doenças cardíacas reumáticas, doenças cardíacas congênitas e do tromboembolismo venoso (TEV), a doença vascular periférica (DVP) está inserida nesse grupo de patologias circulatórias. A DVP possui uma prevalência estimada de 200 milhões de indivíduos em todo mundo e estudos nacionais referentes à sua epidemiologia são escassos (KAKKAR; ABBOTT, 2015).

No Brasil, a DCV também lidera as estatísticas de causa de morte em pacientes acima de 30 anos (MANSUR; FAVARATO, 2016). No estudo multicêntrico Projeto Corações do Brasil foi observada uma prevalência de aproximadamente 10% de DAP na população estudada, sendo que a grande maioria dela era assintomática, porém com consequente aumento significativo do risco de AVE e doença isquêmica coronariana (DIC) (MAKDISSE *et al.*, 2008). Cabe ressaltar que a população Brasileira nas últimas décadas vem sofrendo

processo de transição demográfica, epidemiológica e nutricional que tem influenciado o estilo de vida dos indivíduos e contribuído no aumento dos fatores de risco das DCVs (LOUZADA *et al.*, 2015).

O sistema único de saúde do Brasil (SUS) está disponível para toda a população brasileira, cerca de 207 milhões de habitantes, e é estimado que aproximadamente 70% dessa população é atendida por esse sistema público (NASCIMENTO *et al.*, 2016). Em 2012, as internações por DCV no SUS foram superiores a 1 milhão de casos com um custo total global acima de um bilhão de reais (LENTSCK; MATHIAS, 2015).

As doenças circulatórias periféricas acometem os vasos sanguíneos dos membros, do tórax, do abdome e da região cervical. Dentre as doenças arteriais relacionadas à DCV, a DAP é a mais frequente, sendo acompanhada pelos aneurismas e pelas dissecções. Dentre as doenças venosas, somente o TEV está relacionado à DCV (BENJAMIN *et al.*, 2018).

A DAP é uma doença crônica que determina a obstrução progressiva ao fluxo sanguíneo nas artérias periféricas por placas de ateroma. Tabagismo, hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia são os principais fatores de risco associados à DAP (BENJAMIN *et al.*, 2018). Essa desordem acomete de forma mais frequente os membros inferiores, em especial o segmento femoropoplíteo e infrapatelar, porém os pacientes com DAP do território aortoiliaco apresentam maior risco de morte e eventos cardiovasculares (ABOYANS *et al.*, 2010).

A manifestação clínica inicial da obstrução aterosclerótica dos membros inferiores é a claudicação intermitente, definida por dor muscular progressiva à deambulação, e a sua progressão pode levar à dor em repouso e ao surgimento de lesões tróficas secundárias à isquemia tecidual (AGGARWAL *et al.*, 2016).

Dessa forma, a DAP em estágio avançado pode determinar a incapacidade do paciente pelo quadro algico ou pela perda do membro, tornando-se um grave problema de saúde pública com grande impacto físico, mental, social e econômico. No Brasil, o número de amputações secundárias à DAP é elevado quando comparado às referências mundiais (CHAMLIAN *et al.*, 2014).

O tratamento da DAP tem por objetivos o aumento da distância de marcha, o controle da dor, o salvamento do membro e o retardo na evolução da própria doença aterosclerótica. A indicação do tipo de tratamento a ser instituído varia de acordo com a forma de apresentação clínica da doença, o estágio e as características clínicas do paciente (AGGARWAL, *et al.*, 2016).

O tratamento clínico é instituído em todo paciente diagnosticado com DAP e é baseado no uso de drogas antiagregantes plaquetárias, vasodilatadores e hipolipemiantes, em associação aos exercícios de reabilitação (BERGER; HIATT, 2012). O controle das comorbidades e dos fatores de risco são fundamentais ao tratamento conservador e, quando há adesão prolongada à terapia clínica, bons resultados são obtidos. Porém, em casos de isquemia crítica, o tratamento invasivo é indicado e pode ser realizado através do tratamento cirúrgico convencional e endovascular (AGGARWAL *et al.*, 2016).

O tratamento cirúrgico convencional da DAP, ou cirurgia aberta, tem como base a ressecção da placa de ateroma (endarterectomia) ou a transposição circulatória por meio de pontes (*bypass*) mediante acesso cirúrgico direto, necessitando de grandes dissecções, tempo cirúrgico prolongado e substituto vascular. Caracterizado como tradicional, já foi considerado como primeira opção de tratamento invasivo, porém sua indicação primária vem reduzindo progressivamente (KAKKAR; ABBOTT, 2015).

O avanço na indicação do tratamento percutâneo das doenças vasculares periféricas está relacionado a vários fatores, tais como: menor morbidade da terapia endovascular, possibilitando o retorno precoce às atividades diárias, resultados cirúrgicos semelhantes aos do tratamento cirúrgico convencional, a possibilidade de tratamento de pacientes idosos, com comorbidades e risco cirúrgico elevado, e a ausência de enxerto vascular viável para a cirurgia aberta (KUDAGI; WHITE, 2013).

Além disso, a evolução dos dispositivos endovasculares, o aumento no conhecimento sobre a DVP e a evolução da terapia farmacológica associada, otimizam cada vez mais os resultados do tratamento endovascular e ampliam sua indicação (SHISHEHBOR; JAFF, 2016).

A base da terapia endovascular é o acesso vascular minimamente invasivo à distância mediante punções percutâneas com restauração ou correção do fluxo sanguíneo e, dessa forma, com menor morbidade (WHITE; GRAY, 2007).

No Brasil, recente publicação mostra um aumento significativo da proporção do tratamento endovascular comparado ao cirúrgico convencional das doenças vasculares periféricas no SUS nos últimos anos, seguindo uma tendência mundial (NASCIMENTO *et al.*, 2016).

Apesar dessa evolução, um importante impacto financeiro é gerado, visto que as terapias endovasculares são procedimentos de alta complexidade e representam alto custo, necessitando de centros terciários bem equipados, profissionais treinados e materiais caros.

Além disso, a taxa de reintervenção na terapia endovascular ainda é superior ao tratamento cirúrgico convencional (WISEMAN *et al.*, 2017).

No tratamento endovascular das doenças circulatórias periféricas, pode ser necessário o implante primário ou seletivo de dispositivos intraluminais específicos para manutenção, reestabelecimento ou reparo do fluxo sanguíneo. Esses dispositivos intravasculares tubulares possuem as denominações de stent, endoprótese, *endograft* e *stentgraft*. Estudos sobre estas próteses de implante percutâneo e a sua utilização estão em amplo crescimento em todo mundo (KUDAGI; WHITE, 2013).

2.2 Aspectos da relação Ambiente, Saúde e DCV

O elevado crescimento populacional tem carregado consigo o aspecto da globalização e consumismo em larga escala. Assim, preocupações acerca do meio ambiente passaram a repercutir no mundo. Os impactos ambientais envolvendo o desmatamento, extinção de espécies animais e vegetais e poluição ambiental, são exemplos dos principais impactos vivenciados na atualidade (POTT; ESTRELA, 2017).

Atualmente, os desequilíbrios ocasionados pela relação entre o consumismo, crescimento demográfico e meio ambiente estão nas pautas das principais discussões ambientais. Com o elevado número populacional, as demandas pelo consumo (alimentos, tecnologia, vestuário, dentre outros) também se elevam (PADILHA, 2016).

O consumo exacerbado, por sua vez, pode ocasionar problemas maiores relativos ao modo inadequado de descarte de objetos no meio ambiente. Os prejuízos ambientais envolvem poluição visual e atmosférica, surgimento de doenças e proliferação de agentes transmissores de doenças infecciosas (LUCENA, 2016).

As doenças DCVs, por exemplo, têm sido associadas a múltiplos riscos ambientais, tais como poluição do ar, exposição a produtos químicos, como chumbo, e exposição à fumaça do tabaco. A exposição ao chumbo, por sua vez pode aumentar a pressão arterial, o que, por sua vez, aumenta o risco da DCV. Estima-se que a exposição ao chumbo represente 2% da carga isquêmica de doenças cardíacas e 3% da carga de doenças cerebrovasculares (OMS, 2002).

À medida que a população continua a crescer, mais tecnologias e práticas também tendem a ser implementadas para aumentar os rendimentos agrícolas. Produtos químicos industriais, fertilizantes, pesticidas e inúmeros outros produtos continuarão a produzir

resíduos de todos os tipos. Tais impactos têm um efeito negativo não somente ao ambiente, como também afetam a vida diária humana (SILVA, 2017).

No mundo agrícola, em decorrência de contínuas perdas de alimentos, fibras e outras mercadorias devido a pragas, doenças e ervas daninhas antes da colheita, os agricultores não optam pelo uso de agroquímicos, a fim de garantir o aumento de sua produção. No entanto, a matéria ultrafina de resíduos particulados gerada a partir do uso de agroquímicos pode representar significativos riscos à saúde da saúde de trabalhadores rurais e consumidores de alimentos expostos a estes agentes tóxicos (SEHKOTA *et al.*, 2016).

Numerosos estudos de coorte evidenciam, por exemplo, a relação entre a exposição a longo prazo de material particulado fino no ambiente e a mortalidade por DCVs. Tais estudos apresentam evidências epidemiológicas consistentes para a toxicologia ambiental (ZAKY *et al.*, 2015).

A presença de partículas agroquímicas no sistema circulatório sanguíneo suscita preocupação por pesquisadores e profissionais de saúde, devido a acumulação de partículas ao longo do tempo contribuir na obstrução do fluxo sanguíneo para áreas sensíveis do organismo. Tal mecanismo de obstrução favorece complicações importantes de saúde que podem causar óbito (WAHAB *et al.*, 2016).

Não obstante, os compostos xenobióticos também apresentam a capacidade de produzir radicais livres que podem levar a efeitos adversos à saúde quando inalados, ingeridos ou em contato com a pele. Os radicais livres de compostos agroquímicos podem estar implicados na fisiopatologia de muitas doenças humanas e existem evidências acerca do desequilíbrio causado pela produção de radicais livres e a capacidade do organismo em neutralizar ou desintoxicar seu efeito danoso através de uma ação antioxidantes, cujo mecanismo é importante para reduzir o risco de desenvolvimento da aterosclerose (STAPLETON *et al.*, 2012; ZAKY *et al.*, 2015).

O material particulado pode levar à morte súbita por doença do miocárdio e alguns agrotóxicos podem ainda afetar indiretamente as funções normais do coração (SEKHOTA *et al.*, 2016).

A exposição ao material particulado no ar consiste em outro fator que pode elevar a pressão arterial sistólica e o risco de insuficiência cardíaca aguda. Pesquisas evidenciam que existe uma correlação positiva entre aumento da exposição à materiais particulados em curto prazo como o aumento de hospitalizações e óbitos por insuficiência cardíaca (VADUGANATHAN *et al.*, 2016). A exposição ao material particulado de até 2,5

micrômetros, por exemplo, foi relacionada com o risco aumentado de infarto do miocárdio e em longo prazo, tal exposição também apresenta relação com maiores incidências de DAC e aterosclerose (MAGUINN *et al.*, 2016).

Nos mecanismos fisiopatológicos de efeitos adversos induzidos por materiais particulados do ar, após a inalação, essas partículas são translocadas na corrente sanguínea e são conduzidas para órgãos adjacentes provocando com o tempo efeitos lesivos diretos dada sua toxicidade. Por outro lado, particulados depositados nos alvéolos pulmonares, por exemplo, também desencadeiam uma cascata indireta da inflamação, estresse oxidativo e interage com o sistema nervoso autônomo, o que por sua vez exerce efeitos em órgãos adjacentes (TANWAR *et al.*, 2018).

Outros estudos têm demonstrado que os fatores demográficos também são fortes preditores da DCV e obesidade. As evidências apontam que o baixo nível de escolaridade e baixa renda pessoal estão fortemente associadas à má alimentação e inatividade física, obesidade e diabetes. Essa relação consistente entre comportamentos de saúde contribui para o aumento do risco de desenvolvimento de múltiplas doenças, especialmente as do sistema cardiovascular (SALLIS *et al.*, 2012).

Além disso, existem relações importantes entre o ambiente subjacente e os indicadores de DCVs. Por exemplo, a habitação de um indivíduo em um município com alta presença de lojas de conveniência está associada a maiores taxas de má alimentação, obesidade e problemas cardiovasculares. Segundo estudo, tal situação pode refletir a disponibilidade limitada de alimentos não processados disponíveis nesses estabelecimentos (BRIGGS *et al.*, 2019).

No mundo, estima-se que 42% da carga de DCVs estejam atribuídas ao meio ambiente. Em geral, as frações atribuíveis aos fatores de risco para a DCV variam significativamente entre os países, resultado de diferenças nos principais fatores de risco aos quais as pessoas estão expostas. Em países onde o combustível sólido é largamente usado no cozimento de alimentos ou para aquecer o ambiente, os níveis de fumaça em ambientes fechados podem ser altos e as frações médias atribuíveis geralmente excedem 40%, com valores mais altos para mulheres em relação aos homens. Nas regiões mais desenvolvidas, com pouca dependência da queima de combustível sólido em casa, as frações médias atribuíveis estão entre 10% e 30%, com valores mais altos para os homens devido à exposição ocupacional ao fumo (PRÜSS-ÜSTÜN *et al.*, 2016).

2.3 Ambiente e Prevenção de doenças

De acordo com o Relatório Mundial de Saúde de 2004 da OMS, das 102 principais doenças mais comuns no mundo, 85 são parcialmente causadas por exposições a fatores de risco ambientais. Os fatores ambientais atribuíveis às doenças possuem ampla variação, contudo, são responsáveis por contribuir em até 24% no total dos anos de vida saudável perdidos por um indivíduo devido alguma doença (PRÜSS-ÜSTÜN *et al.*, 2017).

Um importante exemplo a se descartar são os elevados níveis de poluição ambiental que representam um grave problema de pública. Somente nos Estados Unidos, por exemplo, 200.000 óbitos são registrados anualmente por condições adversas de saúde que são geradas em grande parte pelas emissões de componentes tóxicos provenientes do transporte e da geração de energia, além de inúmeros setores industriais (ECKELMAN *et al.*, 2018).

Achados de estudos transversais que relacionaram a poluição do ar por combustíveis com anormalidades da estrutura ou função vascular, por exemplo, apontam que a exposição a particulados tóxicos oriundos da queima dos combustíveis pode causar o espessamento médio-intimal na artéria carótida e menor fluxo sanguíneo da artéria braquial, contribuindo para um aumento na ocorrência da DIC (FATIMI; COGGON, 2016).

Deste modo, evidencia-se que a manutenção de um ambiente equilibrado é essencial para a redução de doenças no mundo. A OMS aponta que 92% da população do mundo vive em áreas que excedem os limites recomendados para a poluição do ar, permitindo que ela seja ligada a uma em cada nove mortes no mundo. Conforme discorrido anteriormente, a poluição do ar apresenta efeitos a curto e a longo prazo e tem sido associada com múltiplas doenças não transmissíveis, como as DCVs (PRÜSS-ÜSTÜN *et al.*, 2016).

Neste cenário, importantes pesquisas visam compreender as consequências fisiopatológicas e os mecanismos de fatores ambientais, bem como sua epidemiologia para adoção de políticas e recomendações ambientais que visem reduzir a carga global de doenças (TANWAR *et al.*, 2018).

A influência de fatores ambientes na ocorrência de doenças, tais como as DCVs configura que não somente o setor da saúde, mas também outros setores necessitam tomar ações conjuntas para tratar efetivamente as causas de doenças mediadas pelo meio ambiente.

Deste modo, medidas de sócio-ambientais e de sustentabilidade têm sido buscadas a fim de minimizar este problema. O fornecimento de fontes sustentáveis de água potável e energia limpa, por exemplo, estão entre as principais intervenções ambientais que contribuem para esse a redução de danos ambientais e consequentemente à saúde humana. Somente as

doenças diarréicas, causadas principalmente pela falta de água potável e saneamento inadequado, contribuem para quase 1,7 milhão de mortes por ano no mundo (PRÜSS-ÜSTÜN *et al.*, 2016).

No que tange a queima de combustíveis fósseis, tal fator pode agravar a incidência e piora de doenças respiratórias, gerando cerca de 1,5 milhão de mortes. Assim, as intervenções ambientais que visam reduzir o uso de combustíveis fósseis por aqueles menos poluentes podem promover significativo impacto na melhoria da saúde, uma vez que a inalação de particulados sólidos se torna menor (PRÜSS-ÜSTÜN *et al.*, 2017).

2.4 Stent Vascular Periférico

A palavra stent tem origem no epônimo Charles Thomas Stent, odontólogo inglês nascido em 1807 em Brighton e que criou uma estrutura sólida flexível com o objetivo de manter fixos enxertos orais (FRANÇA; PEREIRA, 2008). Porém, somente em 1969, o termo foi atribuído ao sistema cardiovascular devido à proposta de Charles Theodore Dotter, radiologista vascular americano, ao implantar um dispositivo intravascular para sustentação luminal do vaso após sua angioplastia com balão (GUÉRIOS *et al.*, 1998).

Os stents são estruturas tubulares desenvolvidas inicialmente para o tratamento de estenoses, compressões e oclusões, com grande atuação no sistema circulatório e, em menor escala, nos sistemas gastrointestinal e respiratório. Por possuírem a capacidade de serem comprimidos sem comprometer sua estrutura e função, podem ser transportados e implantados por técnicas minimamente invasivas em local alvo à distância, adquirindo sua forma tubular pré-determinada após a sua liberação (FRANÇA; PEREIRA, 2008; AURICCHIO *et al.*, 2015).

Inicialmente, os stents utilizados no sistema cardiovascular foram desenvolvidos para o tratamento das lesões obstrutivas das artérias coronarianas. As primeiras experiências do uso de stent nos vasos periféricos foram com dispositivos de aço inoxidável expansíveis por balão seguidos pelos stents autoexpansíveis de Elgiloy (SCHILLINGER; MINAR, 2009).

Com a evolução da angiorradiologia e da cirurgia endovascular, a descoberta de novos biomateriais e o avanço nos conhecimentos sobre bioengenharia, novos stents foram fabricados especificamente para atuação em todo sistema vascular periférico, sendo denominados stents periféricos. Atualmente no mercado, existem stents periféricos dedicados ao tratamento das doenças das artérias periféricas, viscerais e cerebrais, além de dispositivos

exclusivos para uso no território venoso (SCHILLINGER; MINAR, 2009; COLYER Jr, 2012; RAZAVI *et al.*, 2017; YU; JIANG, 2018).

De uma forma geral, os stents podem ser diferenciados de acordo com seu local de implante (coronariano ou periférico), sua composição estrutural (metálica ou polimérica absorvível), seu método de liberação (expansível por balão ou autoexpansível), formato (malha trançada ou espiral), geometria dos anéis (célula aberta, célula fechada ou modificado) e de acordo com o tratamento secundário recebido (stents revestidos ou recobertos) (NELKEN; SCHNEIDER, 2004; FRANÇA; PEREIRA, 2008).

Os stents com estrutura metálica representam a grande maioria dos dispositivos médicos comercializados, são fabricados por meio de cortes a laser de tubos ou por técnicas de fios, e podem ser compostos por aço inoxidável 304 SS e 316 L SS, tântalo, platina, elgiloy, nitinol e ligas de cobalto (FRANÇA; PEREIRA, 2008).

Dentre as ligas metálicas que compõem os stents periféricos mais frequentemente utilizados no tratamento da DVP, o nitinol é o mais comum. Nitinol é a sigla de *Nickel Titanium Naval Ordinance Laboratories* e representa uma liga metálica de níquel e titânio inicialmente desenvolvida para fins militares (FRANÇA; PEREIRA, 2008).

Suas principais características são: superelasticidade (também conhecida por pseudoelasticidade), resistência à corrosão, resistência à fratura e memória térmica, permitindo sua compactação dentro de um sistema de liberação quando esfriado e rápida expansão até seu tamanho e formato pré-determinados após implantação no vaso sanguíneo e aquecimento em contato com o sangue (FRANÇA *et al.*, 2008; ROBERTSON *et al.*, 2007).

Dessa forma, o nitinol é amplamente utilizado na confecção da estrutura metálica da grande maioria dos stents autoexpansíveis e de outros dispositivos médicos utilizados no aparelho cardiovascular, tais como filtro de veia cava, endopróteses, filtro de proteção cerebral, plugs vasculares e válvulas cardíacas percutâneas (ROBERTSON; RITCHIE, 2007; FRANÇA; PEREIRA, 2008).

Os stents poliméricos absorvíveis são compostos por materiais biodegradáveis como fosfato tricálcico e o poli (ácido lático), são fabricados por meio de extrusão ou moldagem por injeção e apresentam como principais características a sua atuação temporária e a baixa radiopacidade (SOUZA, 2009).

Em relação ao método de liberação dos stents, os dispositivos expansíveis por balão são crimpados em sua forma fechada na ponta de um cateter balão, navegam sem proteção externa e são liberados no ponto alvo pela insuflação do balão. Possuem como características

principais a elevada radiopacidade, a precisão em sua liberação, a alta força radial, e a baixa flexibilidade (FRANÇA *et al.*, 2008).

Os stents autoexpansíveis geralmente são compostos por uma liga metálica superelástica, como o nitinol ou ligas elásticas de aço-cromo-cobalto, tendo como principal característica a alta flexibilidade (DOTORRI *et al.*, 2016; FRANÇA; PEREIRA, 2008). Para o seu implante, são comprimidos e encapsulados em um fino cateter denominado sistema de liberação e, então, navegam de forma protegida pelo sistema circulatório. Para sua liberação são desempacados e adquirem sua forma pré-determinada de forma espontânea devido sua memória térmica (FRANÇA; PEREIRA, 2008).

Os stents autoexpansíveis possuem como principal característica a alta flexibilidade, permitindo melhor adaptação às tortuosidades e às mudanças de calibre dos vasos. Dessa forma, são amplamente utilizados em todo sistema vascular periférico, em especial no tratamento da DAP (WHITE; GRAY, 2007).

Essa elevada maleabilidade é obtida através das características do seu componente metálico e da sua geometria. Por apresentarem menor força radial, podem necessitar do uso adicional de balão para sua total expansão (pós-dilatação). Menor precisão em sua liberação e menor radiopacidade também são características dos stents autoexpansíveis (FRANÇA; PEREIRA, 2008).

Os stents denominados revestidos apresentam um tratamento secundário à sua estrutura, recebendo uma superfície adicional de um ou mais materiais, desde que não acarrete um apoio estrutural superior a 5% e não afete sua área permeável (AMERICAN NATIONAL STANDARD, 2012). Os stents farmacológicos, impregnados com drogas em sua estrutura, e os stents com revestimento de carbono ou heparina são exemplos de stents revestidos (O'BRIEN; CARROL, 2009).

Os stents recobertos também recebem um tratamento secundário, porém são cobertos por um material adicional de modo a reduzir a sua permeabilidade, eliminando a área de superfície livre da sua estrutura metálica (AMERICAN NATIONAL STANDARD, 2012). Atualmente, o politetrafluoretileno (PTFE) é amplamente utilizado para essa função (JAMSHIDI *et al.*, 2008; WIESINGER *et al.*, 2005; WHITE *et al.*, 2006).

O PTFE é um fluoropolímero com características físico-químicas, térmicas e biológicas singulares. É um termoplástico de alto peso molecular com base em fluorocarbonos que, desde sua descoberta em 1938, vem sendo utilizado na área de saúde, além de apresentar significativa utilidade em setores estratégicos da indústria, como

aeroespacial, automotivo e eletrônico. Suas propriedades exclusivas permitem ainda inovações em processos industriais complexos. Muitos processos e produtos modernos dependem das características únicas dos fluoropolímeros, pois se trata de um termoplástico quimicamente inertes, não umectantes, antiaderentes e altamente resistentes à temperatura e intempéries por seu potencial hidrofóbico (AZOMATERIALS, 2019).

Importantemente cabe salientar que o consumo de fluoropolímeros é ambientalmente mais viável. Em usinas combinadas de calor e energia, por exemplo, tais termoplásticos contribuem com a economia de energia em valores significativamente elevados, o que também significa uma redução de emissões de CO₂ na atmosfera (MAcKEEN, 2012).

Sem gerar toxicidade, o PTFE aquecido a temperaturas acima de 400 ° C se desintegra com a produção de carbono. Acima de 500 ° C, quando aquecido no ar, ele é totalmente desintegrado devido a produção e fuga de carbono e flúor na forma de CO₂ e gases de flúor para a atmosfera. O PTFE também é insolúvel em solventes comuns e resistente a quase todos os materiais ácidos e alcalinos e seu baixo atrito o tornou ideal para aplicações onde são necessárias peças de ação deslizante, como rolamentos e engrenagens (LAKSHMANAN; CHAKRABORTY, 2015).

Em suas aplicações médicas, o PTFE é amplamente empregado na fabricação dos enxertos vasculares não biológicos e no revestimento das endopróteses, dos stents coronarianos e periféricos (HENRY *et al.*, 2017).

As principais características que justificam o uso do PTFE na composição de dispositivos médicos são: estabilidade térmica, durabilidade, resistência mecânica e resistência à degradação química e biológica. Além dessas características, o PTFE apresenta resposta biocompatível ao hospedeiro e sua microestrutura pode ser manipulada de forma a atingir propriedades fisiológicas como a porosidade (HENRY *et al.*, 2017).

O recobrimento dos stents com PTFE, tornando-os não vazados, ampliou suas indicações, permitindo o seu uso no tratamento não só da DAP mas também em casos de perfurações vasculares (lesões iatrogênicas e traumas), nos aneurismas verdadeiros e falsos, nas comunicações arteriovenosas anômalas, na prevenção da embolia arterial, na prevenção ou tratamento das reestenoses e no tratamento da fratura dos stents metálicos através da técnica de *stent-in-stent* (WHITE *et al.*, 2006; DOOMERNIK *et al.*, 2012; KUFNER *et al.*, 2015).

Atualmente, com o avanço na terapia endovascular dos aneurismas tóracoabdominais e aortoiliacos, os stents periféricos recobertos também assumiram a função de atuar como

ponte para os vasos supra-aórticos, viscerais e hipogástricos nas endopróteses ramificadas, fenestradas e na técnica de endopróteses em paralelo. Quando atuam dessa forma, são denominados *bridging stents* (WHITE *et al.*, 2006; DOOMERNIK *et al.*, 2012; LOBATO; CAMACHO-LOBATO, 2012; KUFNER *et al.*, 2015; MASTRACCI *et al.*, 2016; KANSAGRA *et al.*, 2018).

Apesar de ainda não haver senso comum em relação ao modelo ideal de stent periférico recoberto de acordo com seu sistema de liberação, os *bridging stents*, de uma forma geral, apresentam resultados animadores na perspectiva de perviedade e resistência à fadiga (MASTRACCI *et al.*, 2016).

As propriedades ideais de uma prótese intravascular incluem: alta radiopacidade para melhor visualização, alta navegabilidade para ultrapassar as dificuldades anatômicas, força radial para resistir ao remodelamento elástico, mínima variação de formato após sua liberação, sistema de implante simples e de fácil manuseio, elasticidade radial para resistir à compressão externa sem deformação permanente, baixo perfil com grande expansão, mínimo encurtamento após implante, mínima indução de hiperplasia intimal, resistência à trombose e à corrosão, alta durabilidade e baixo custo (NELKEN; SCHNEIDER, 2004).

Ainda não há disponível no mercado mundial um modelo que apresente todas as características descritas acima e, dessa forma, os estudos para a evolução e solução dos problemas relacionados aos stents vasculares são necessários (HENRY *et al.*, 2010; AURICCHIO *et al.*, 2015).

2.5 Fadiga dos Stents Vasculares Periféricos

Fadiga é um termo comumente utilizado na área de engenharia, sendo definido por um tipo de falência mecânica relacionada ao carregamento variável repetitivo, levando a propagação lenta e progressiva de trincas com posterior colapso súbito de um componente mecânico (TAKAHASHI, 2014).

No caso dos stents, a fadiga pode ser definida como fratura do seu componente estrutural devido ao carregamento cíclico e é dependente de vários fatores como: geometria, microestrutura do material, processos de fabricação e condições ambientais (AURICCHIO *et al.*, 2015).

Um importante fato é observado em estruturas submetidas ao carregamento cíclico, as tensões para que ocorra a ruptura são menores em comparação às tensões necessárias para o mesmo evento no carregamento estático (TAKAHASHI, 2014).

É bem estabelecido que as alterações estruturais dos stents estão diretamente relacionadas à queda do seu desempenho. Falhas prematuras como fratura, deformidades e perda da integridade do seu revestimento podem determinar lesões endoteliais graves com trombose local e consequente oclusão precoce do dispositivo (PETRINI *et al.*, 2012; AURICCHIO *et al.*, 2015).

A fratura dos stents, segundo Jaff *et al.* (2007), pode ser classificada em 5 tipos, sendo a tipo I a mais simples e a tipo V a mais complexa, conforme demonstrado na Figura 1. O grau de complexidade da fratura está diretamente relacionado ao risco de trombose do dispositivo (NEIL, 2015) e a padronização na descrição das fraturas dos stents vem sendo utilizada nos estudos clínicos dos stents não-coronarianos, facilitando a avaliação entre a gravidade da fratura e suas repercussões (JAFF *et al.*, 2007).

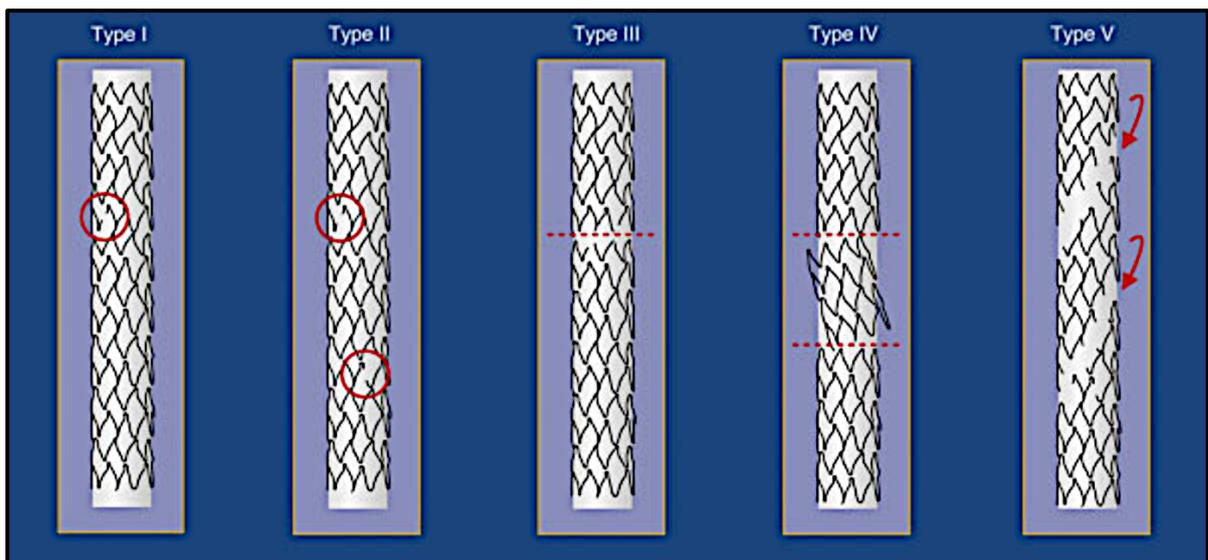


Figura 1 – Classificação das fraturas dos stents modificada por Rocha-Singh *et al.* Fonte: Jaff *et al.* (2007, p. 462).

Os stents vasculares periféricos sofrem constante cargas variáveis, tanto pelo fluxo sanguíneo pulsátil como pelas forças externas impostas aos stents pelos próprios movimentos dos vasos, particularmente a flexão, torção, compressão e alongamento (HSIAO; YIN, 2014; AURICCHIO *et al.*, 2015). Os stents coronarianos também são submetidos às forças da própria corrente sanguínea, porém é a contração da musculatura cardíaca que impõe cargas adicionais (HSIAO; YIN, 2014; AURICCHIO *et al.*, 2015).

Na prática clínica, os principais fatores de risco para a fadiga estrutural, ou seja, fraturas dos stents, são: atuação em regime cíclico, presença de doença aterosclerótica com

placas calcificadas, utilização em angulações ou em sobreposição, e o sobredimensionamento (AURICCHIO *et al.*, 2015).

Devido sua topografia, as artérias femoral e poplítea sofrem grande influência dos movimentos de flexão e extensão dos membros inferiores, sendo que os exercícios vigorosos afetam a estrutura dos stents implantados nessa região (LIDA *et al.*, 2009).

A fratura dos stents no segmento arterial femoropoplíteo é uma complicação relativamente frequentemente e amplamente descrita na literatura, fato pouco observado nos stents implantados nas artérias viscerais, carótidas, ilíacas, aorta e no segmento venoso (AURICCHIO *et al.*, 2015; RAZAVI *et al.*, 2017). Neil (2015), em uma análise de 29 estudos originais, reportou uma incidência de fratura de stent autoexpansível de nitinol em artéria femoral e poplítea proximal de até 65%.

Scheinert *et al.* (2005) publicaram o primeiro estudo que documentou a relação entre fratura de stent vascular periférico e risco de reestenose. Em um estudo de avaliação de prevalência e impacto clínico da fratura do stent femoropoplíteo em 93 pacientes, os mesmos autores concluíram que há um risco significativo de fratura em casos de implante de stent com comprimento elevado em artéria femoral e esse evento adverso está relacionado à reestenose e oclusão.

Lida *et al.* (2009), através de uma análise da influência da fratura do stent na patência a longo prazo por 4 anos em 239 pacientes com doença femoropoplíteo, estabeleceram uma relação prejudicial quando a fadiga estrutural ocorre nos primeiros dois anos após o implante (LIDA *et al.*, 2009).

Os estudos FESTO (2005), DURABILITY-I (2009) e DURABILITY-200 (2011) demonstraram a íntima relação da fratura de stent vascular periférico com sua reestenose/occlusão, além de apoiarem o conceito da relação entre gravidade da fratura e fenômenos oclusivos (NEIL *et al.*, 2015).

A partir dessas informações, é observado que a prevenção da fratura dos stents femoropoplíteos poderá aumentar a sua taxa de perviabilidade, visto que essa falha apesar de não causar diretamente a morte do paciente está relacionada ao aumento da taxa de reestenose e, conseqüentemente, com a perda do membro (GRAY; BUCHAN, 2016).

Em relação aos stents vasculares periféricos recobertos utilizados como ponte nas endopróteses ramificadas e fenestradas destinadas ao tratamento do aneurisma toracoabdominal, presume-se que a progressão da doença vascular, o estresse cíclico contínuo e a fadiga do material levam à oclusão do ramo visceral (MASTRACCI *et al.*, 2016).

2.6 Análise Laboratorial de Resistência a Fadiga dos Stents

Ao longo do processo de desenvolvimento e fabricação dos stents vasculares periféricos, testes laboratoriais de engenharia são realizados previamente a liberação para uso em humanos, de forma a garantir mínimas condições de segurança, além de trazer informações referentes à durabilidade dos dispositivos médicos (AURICCHIO *et al.*, 2015; AMERICAN NATIONAL STANDARD, 2012).

A análise de resistência estrutural à fadiga dos stents pode ser realizada por meio de ensaios mecânicos e análises computacionais. Essas análises primárias permitem obter informações indispensáveis no aprimoramento estrutural dos stents com consequente evolução no seu desempenho e durabilidade e servem de referência para análises de fadiga (AURICCHIO *et al.*, 2015).

Atualmente, a análise computacional apresenta caráter complementar às avaliações de fadiga por testes mecânicos, porém o avanço nas ferramentas e métodos de análises numéricas vem ampliando sua atuação na avaliação e na validação da resistência estrutural dos dispositivos médicos (GRUJICIC *et al.*, 2012)

2.6.1- Análise *in vitro*

Desde 1995, a agência federal reguladora do departamento de saúde e serviços humanos do Estados Unidos da América, *Food and Drug Administration* (FDA), recomenda o teste *in vitro* de fadiga pulsátil utilizando artérias simuladas com frequência de ciclo acelerada para aprovação na fabricação e comercialização de dispositivos médicos cardiovasculares (PELTON *et al.*, 2011).

O teste de fadiga acelerada (TFA) é um ensaio mecânico realizado em ambiente controlado e tem por objetivo avaliar a integridade à longo prazo dos stents e de seus revestimentos sob condições de carga radial cíclica (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2010; AMERICAN NATIONAL STANDARD, 2012).

Outros testes não clínicos de engenharia como análise de compatibilidade celular, análise da polarização, estudo da degradação metálica e testes de tensão também são realizados nos dispositivos de uso cardiovascular previamente ao implante *in vivo* (FRANCIS *et al.*, 2015; URICCHIO *et al.*, 2015).

No TFA, os itens a serem considerados na avaliação de resistência a fadiga dos stents cardiovasculares incluem: fratura, desgaste ou deformação permanente da estrutura metálica e perda da integridade do revestimento (AMERICAN NATIONAL STANDARD, 2012).

A Organização Internacional de Normatização (ISO, do inglês *International Standardization Organization*) é uma federação mundial composta por múltiplos órgãos fiscalizadores nacionais. O objetivo da ISO é determinar normas internacionais em relação a requisitos básicos e métodos padronizados de teste laboratoriais dos dispositivos médicos, definindo níveis mínimos de segurança e eficácia (AMERICAN NATIONAL STANDARD, 2012).

Em dezembro de 2012, as associações americanas *Association for the Advancement of Medical Instrumentation* (AAMI) e *American National Standards Institute* (ANSI), através de um comitê de próteses vasculares composto por médicos, biomédicos e engenheiros, adotaram a normativa ISO 25539 como padrão (AMERICAN NATIONAL STANDARD, 2012).

A ISO 25539 é dividida em 3 partes: 25539-1 destinada às próteses endovasculares, 25539-2 aos stents vasculares e 25539-3 ao filtro de veia cava. A segunda parte da normativa ISO 25539 define alguns pontos em relação aos testes de fadiga, principalmente em relação ao modelo de teste, tempo mínimo do teste e critérios de fadiga (AMERICAN NATIONAL STANDARD, 2012).

No caso de stents vasculares periféricos, é necessário avaliar o desempenho do stent utilizando um modelo que simule as condições de uso pretendidas, de forma a analisar os seguintes itens: falha estrutural do stent, incluindo o revestimento; aposição incompleta na parede do vaso e expansão não uniforme ou expansão excessiva do stent (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2010; AMERICAN NATIONAL STANDARD, 2012).

Ainda, segundo a ISO 25539-2:2012, o teste de fadiga para avaliação da integridade estrutural à longo prazo dos stents periféricos deverá ser realizado *in vitro* sob condições fisiológicas e cada dispositivo deverá ser testado até que ciclos equivalentes há 10 anos sejam aplicados (AMERICAN NATIONAL STANDARD, 2012).

Os dispositivos a serem testados devem ser selecionados com base no maior potencial de falha por fadiga, devem ser testados em sobreposição e em diferentes angulações, caso tenham indicação de uso clínico dessa forma (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2010; AMERICAN NATIONAL STANDARD, 2012).

Apesar da concepção de padronização, a própria ISO defende que seus conceitos não devam permanecer inertes. A atualização periódica é mandatória, de forma a assimilar os avanços tecnológicos e conceituais (AMERICAN NATIONAL STANDARD, 2012).

De uma forma geral, os stents comercializados são submetidos a testes *in vitro* sob condições fisiológicas simuladas e são considerados seguros caso não haja fratura da sua estrutura e perfuração do seu revestimento após 400 milhões de ciclos, equivalente a 10 anos de atuação em sistema circulatório humano. (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2010; FROTSCHER *et al.*, 2008; GONG *et al.*, 2009).

É importante ressaltar que os ensaios mecânicos *in vitro* apresentam como desvantagens a longa duração do teste, a necessidade de aparelhagem específica, a complexidade na reprodução de modelos fisiológicos e a dificuldade nas análises biomecânicas (DORDONI *et al.*, 2015).

Contudo, sua importância vem ganhando destaque na comunidade científica uma vez que os experimentos *in vivo* têm suscitado preocupações entre pesquisadores e ambientalistas, de forma que desde o século XVIII diversas iniciativas legislativas foram propostas para limitar a pesquisa *in vivo* e garantir tratamento o mais adequado possível aos animais (ARORA *et al.*, 2011).

Exemplos relevantes dos ensaios *in vitro* incluem estudos de toxicologia e carcinogênese, onde variadas substâncias químicas são testadas em cultura de células e bactérias (teste de Ames) para verificação de sua capacidade em induzir alterações no DNA. Outro exemplo é o uso de fungos para estudos do metabolismo de medicamentos, o qual pode reduzir a necessidade geral de animais de laboratório (ARORA *et al.*, 2011).

Instituições como a OECD (Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico) também enfatizam com mais rigor a necessidade do desenvolvimento de ensaios baseados em mecanismos biológicos mais preditivos e principalmente em pesquisas com abordagens *in vitro* e *in silico* a fim de reduzir o uso, viés de estratificação e sofrimentos aos animais submetidos à experimentação. Além disso, em experimentações com modelos computacionais dispensa-se a experimentação no meio ambiente, o que favorece sua preservação devido a modelagem e simulação no domínio ambiental apresentar aplicabilidade para determinar o comportamento dinâmico dos sistemas, possibilitando a tomada de decisões ou testagem do impacto das atividades humanas (por exemplo, o uso de energia solar para aquecimento, manejo de fogo, poluição do ar e sonora, construções, processos de produção e

tráfego) (ZHANG *et al.*, 2012; GRAHAM; PRESCOTT, 2015; ZANIN *et al.*, 2018; ZHOU *et al.*, 2018).

2.6.2- Análise computacional

A engenharia assistida por computador ganhou força a partir da década de 60 com o surgimento dos computadores e dos softwares para análise de estruturas complexas e promoveu novas fontes de emprego. A partir de então, os engenheiros tiveram acesso a importantes ferramentas para auxílio nos cálculos matemáticos complexos e começaram a utilizá-los na avaliação do comportamento de fadiga das estruturas em geral (TAKAHASHI, 2014).

As análises incluem modelos que replicam o funcionamento de um sistema real ou idealizado, com informações detalhadas a fim de atender os requisitos da simulação. A criação do sistema, por sua vez, permite a simulação de diversos eventos que modulam seu estado. Esta característica dispõe de múltiplas vantagens, como a ambiental, dada a possibilidade de dispensação de materiais (tóxicos, por exemplo) para formação do meio real (GRUNING *et al.*, 2018).

Tais análises computacionais visam, ainda, complementar testes *in vitro* e *in vivo* minimizando a necessidade de testes em humanos e animais, além de reduzir o custo, tempo de experimentação e melhorar a previsão de um efeito ou resposta. No que tange à toxicologia, por exemplo, as análises computacionais têm uma vantagem única de poder estimar produtos químicos quanto à toxicidade antes mesmo destes serem sintetizados (RAIES; BAJIC, 2018).

Indo além da realização de análises simples, os pesquisadores têm buscado na atualidade aplicar análises computacionais a fim de resolver problemas de dados cada vez mais complexos de ordem econômica, ambiental e social. Assim, um novo campo denominado sustentabilidade computacional tem sido desenvolvido a fim de que pela análise computacional, seja possível maximizar o equilíbrio das necessidades ambientais, econômicas e sociais, promovendo um sustentável (ARTS *et al.*, 2015).

Neste sentido, a sustentabilidade computacional simula condições variadas da preservação da biodiversidade e do equilíbrio entre as necessidades socioeconômicas e o meio ambiente, permitindo a implantação e o gerenciamento em larga escala de fontes de energia renováveis. Além disso, a simulação computacional tem buscado contribuir na redução e

fragmentação de habitats naturais por desmatamento, agricultura e urbanização, apresentando, por exemplo, modelos de declínio e extinção de espécies (GRUNING *et al.*, 2018).

2.6.2.1 - Análise computacional nos Stents

Os testes computacionais de engenharia também são aplicados ao sistema cardiovascular e aos stents vasculares através de modelos numéricos que investigam a dinâmica dos fluidos e a interação entre os dispositivos intraluminais e os vasos sanguíneos (SIMÃO *et al.*, 2017).

De uma forma geral, um método numérico é utilizado para se obter respostas e soluções de um problema estrutural relacionada aos stents. Assim, equações são geradas e solucionadas de forma a executar essa avaliação (TAKAHASHI, 2014).

Segundo AURICCHIO *et al.* (2015), a abordagem computacional global para avaliar a durabilidade dos stents compreende duas etapas: uma análise computacional mecânica estrutural sob carga cíclica e uma análise computacional de fadiga para a fratura, ou seja, através do cálculo do número de ciclos necessários para ocorrer a falha inicial.

Atualmente, a análise computacional de fadiga dos stents cardiovasculares é amplamente realizada e o método de elementos finitos (MEF) apresenta-se como uma ferramenta importante para a previsão do comportamento mecânico e da vida útil dos dispositivos médicos antes da sua produção (HARDALOV *et al.*, 2013; AURICCHIO *et al.*, 2015; LEI *et al.*, 2019).

Nessa análise, a modelagem estrutural do dispositivo avaliado é realizada através de unidades menores equivalentes, os elementos, os quais são conectados através de pontos nodais formando uma malha (NASCIMENTO; CARNEIRO; MAGALHÃES Jr, 2015) (Figura 2).

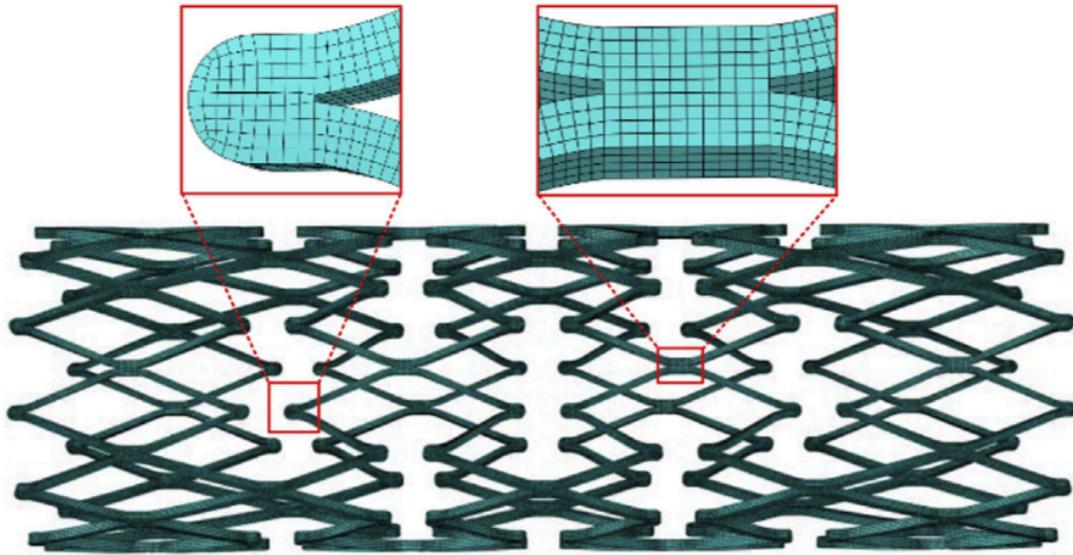


Figura 2 – Exemplo de malha de modelo computacional de stent autoexpansível. Fonte: Lei *et al.* (2019, p. 209).

A partir de então, dados referentes ao material, cargas e ambiente de análise são inseridos, de forma a simular o mais próximo do real as propriedades do material que compõe o stent, seu design, todos os processos envolvidos na sua fabricação e a simulação das condições fisiológicas de atuação (AURICCHIO *et al.*, 2015).

Modelos computacionais das estruturas cardiovasculares, tais como coração, artérias periféricas, veias, aorta e valvas cardíacas, foram desenvolvidos de forma a simular condições fisiológicas e fisiopatológicas, e sua relação com os modelos computacionais dos dispositivos médicos (MACKERLE, 2005; LIANG *et al.*, 2009; BLANCO; FEIJOÓ, 2010).

No final dos anos 90 houve o desenvolvimento de tecnologias de modelagem baseadas em imagem para simulação do fluxo sanguíneo. Desde então, muitos pesquisadores desenvolveram e utilizaram essas técnicas para investigar a patogênese da doença oclusiva e aneurismática na artéria carótida, nas artérias coronárias, aorta e na circulação cerebral. Além disso, essa modelagem da mecânica cardiovascular desempenha um papel importante na indústria do desenvolvimento de dispositivos médicos, como os stents, favorecendo o desenvolvimento tecnológico, além de gerar fonte de emprego (MARSDEN, 2013; YOON *et al.*, 2017).

O design e a avaliação de dispositivos médicos exige a coleta de informações sobre o problema clínico que precisa ser resolvido e a função pretendida do dispositivo, observando-se a anatomia tridimensional da região do corpo onde o dispositivo será

implantado e a variabilidade anatômica entre os sujeitos, as forças que o corpo exerce sobre o dispositivo em condições fisiológicas, o desempenho mecânico do dispositivo quando sujeito a forças repetitivas *in vivo* e o impacto biológico no organismo (TAYLOR; FIGUEROA, 2009; SOARES *et al.*, 2016).

Atualmente, os fabricantes de dispositivos médicos dispõem de poucas informações sobre variações anatômicas, deformação arterial e forças biomecânicas no sistema vascular necessárias para o design de stents usados em doenças oclusivas e enxertos para isolamento de aneurismas (MALECKIS *et al.*, 2018).

A ISO 25539-2 indica o MEF para análise de fadiga dos stents vasculares, de forma a localizar e determinar as tensões críticas e as deformações na estrutura dos stents devido aos processos de fabricação, implante e atuação *in vivo* (AMERICAN NATIONAL STANDARD, 2012).

Os testes computacionais para análise do comportamento de fadiga dos stents vasculares periféricos vêm ganhando espaço na última década por oferecer uma análise mais rápida e fundamentada, apresentando vários estudos descritos na literatura (HSIAO; YIN, 2014; AURICCHIO *et al.*, 2015; DORDONI *et al.*, 2015; ETRINI *et al.*, 2015).

Apesar de serem realizados em um curto período de tempo e utilizarem modelos que simulam o sistema circulatório, dificuldades na modelagem dos processos envolvidos na produção, encapsulamento, liberação e comportamento “*in vivo*” dos stents ainda são um problema (AURICCHIO *et al.*, 2015).

A associação entre teste *in vitro* de fadiga e análise computacional pode determinar o local e os fatores de risco para a fratura inicial, contribuindo para análises estruturais mais rápidas, precisas, baratas e que, efetivamente, contribuam para a evolução dos dispositivos médicos cardiovascular. Além disso, os ensaios mecânicos *in vitro* servem de meio para validação dos testes computacionais (PELTON *et al.*, 2008; AURICCHIO *et al.*, 2015).

3- OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar o comportamento de resistência estrutural à fadiga de um novo modelo de stent vascular periférico recoberto produzido no Brasil.

3.2 Objetivos específicos

Realizar análise mecânica in vitro sob condições fisiológicas aceleradas de fadiga do protótipo estudado;

Realizar análise computacional de vida em fadiga do modelo de stent vascular periférico recoberto estudado sob condição patológica simulada.

4- JUSTIFICATIVA

A manutenção de um ambiente ecologicamente equilibrado é motivo de preocupação global, uma vez que modulações ambientais representam riscos significativos no desenvolvimento de doenças. Fato este é que muitas características do ambiente exercem uma influência importante no risco, progressão e gravidade das DCVs (ECKELMAN *et al.*, 2018; BRIGGS *et al.*, 2019).

Mudanças no ambiente devido à migração para diferentes localizações geográficas, modificações no estilo de vida, alimentação, tabagismo, obesidade e práticas culturais alteram o risco da DCV e vascular periférica, mesmo na ausência de alterações genéticas. Neste sentido, uma atenção tem se voltado para as crescentes taxas de mortalidade por tais condições em todo mundo, com ênfase na prevenção dos fatores de risco e tratamento das DCVs e vascular periférica (BATHNAGAR, 2017).

A multiplicidade de tratamentos convencionais e alternativos para as DCVs e vascular periférica trouxe ao longo do tempo o desenvolvimento e aplicação eficaz dos stents periféricos vasculares. Contudo, apesar da constante evolução desse tipo de stent, pesquisas são necessárias para o aperfeiçoamento desses dispositivos de forma a elevar sua durabilidade e reduzir suas falhas (MULLER-HULSBECK *et al.*, 2010; ALAIMO *et al.*, 2017).

Esse trabalho é justificado pois auxilia no desenvolvimento de um novo stent nacional periférico recoberto com tecnologia avançada, de uso em patologias vasculares de elevada incidência no Brasil e no mundo; gera conhecimento científico nas áreas de saúde, biomateriais e bioengenharia; e poderá promover a redução dos custos aos sistemas público e privado de assistência à saúde no Brasil, no que diz respeito a órteses, próteses e materiais especiais (OPME).

É importante ressaltar que a realização padronizada de testes de análise de fadiga previamente à fabricação dos stents demonstra o comprometimento da indústria nacional na produção de dispositivos médicos de tecnologia avançada e com padrão de segurança internacional.

5- MATERIAL E MÉTODO

5.1 - Caracterização do Protótipo

O stent em estudo foi desenvolvido pela empresa Braile Biomédica (São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil) e consiste em uma endoprótese periférica autoexpansível de célula aberta composta de uma estrutura metálica fabricada a partir de único fio de nitinol produzido pela técnica *Drawn Filled Tubing* (DFT). O fio é do tipo *round* com diâmetro de 0,15 mm com núcleo de platina, sendo responsável por 10% da composição total do fio.

Em relação a geometria e design da estrutura metálica, o protótipo em estudo possui formato helicoidal pico-vale com passo de 0,29 mm e vértices em 93°.

Após sua fabricação, a estrutura metálica é recoberta por dupla camada em sanduíche de uma película porosa de PTFE, nome comercial Bioweb[®], produzida pela empresa Zeus Industrial Products. O PTFE Bioweb[®] é um termoplástico de baixa energia superficial com espessura de 0,05mm em todos os modelos.

A estrutura metálica é mostrada na Figura 3 e o protótipo em sua fase final é mostrado na Figura 4. Notar a manutenção da sua flexibilidade mesmo após o tratamento secundário para o revestimento.

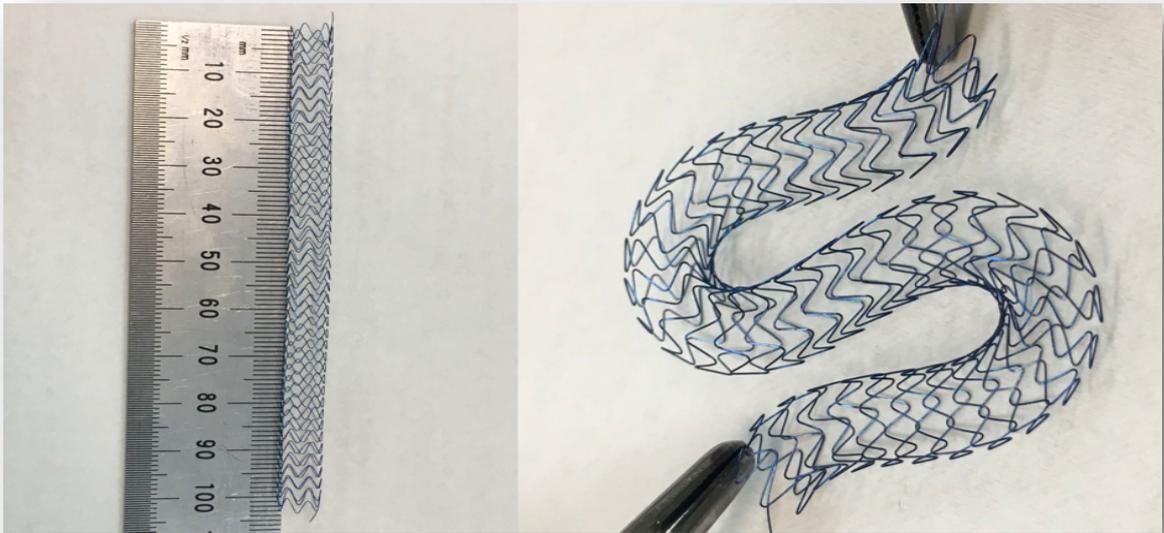


Figura 3. Estrutura metálica do protótipo antes do processo de revestimento.



Figura 4. Protótipo final de stent vascular periférico recoberto por dupla camada de PTFE Bioweb®.

Após esta etapa, os stents fabricados são encapsulados um tubo aramado composto de um sistema de liberação (Figura 5) e, após o processo de esterilização, estão prontos para serem implantados e testados.

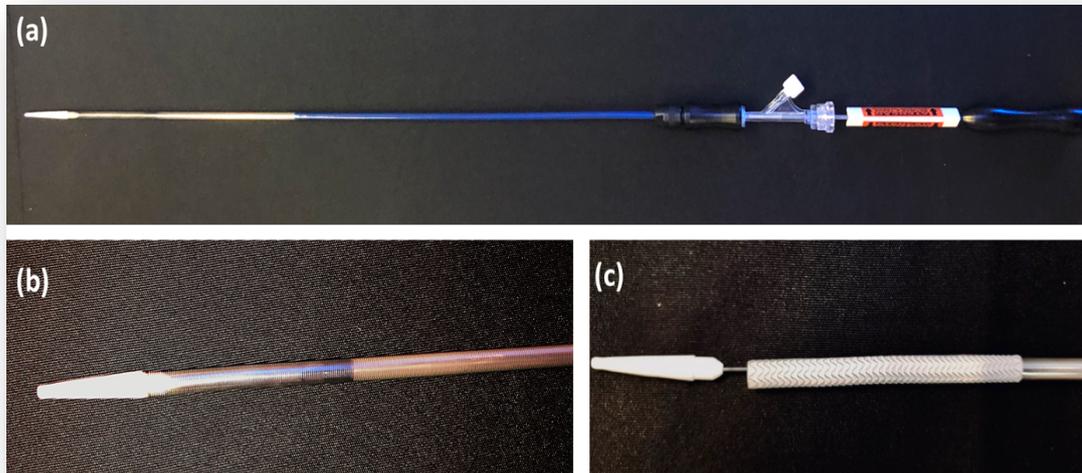


Figura 5. (a) Sistema de liberação. (b) Detalhe da prótese encapsulada. (c) Detalhe da prótese após liberação.

5.2 - Análise *In Vitro*

A análise de fadiga *in vitro* foi realizada através do TFA sob duas angulações diferentes (0° e 45°), sob condições fisiológicas simuladas e com análise macroscópica e microscópica estrutural antes e após à fadiga acelerada.

A avaliação estrutural prévia ao TFA tem por objetivo identificar falhas estruturais relacionadas ao processo de fabricação dos protótipos e a avaliação após o TFA busca detectar fadiga estrutural secundária ao teste mecânico.

Foi definido como critério de fadiga a presença de ao menos um dos seguintes critérios, identificados pela análise macroscópica e/ou microscópica: (1) fratura de qualquer segmento da estrutura metálica; (2) rachadura de qualquer segmento da estrutura metálica (3) perda da integridade das duas camadas do revestimento de PTFE.

5.2.1 - Seleção e Disposição dos Protótipos

Foram produzidos 10 dispositivos idênticos, conforme descrito no item 4.1, e, para o TFA, foram selecionados aleatoriamente seis protótipos de forma a ocupar o número máximo de canais disponíveis no aparelho de fadiga. A produção em excesso dos dispositivos para o estudo realizado foi necessária por motivo de segurança visto que a produção desses protótipos envolve tempo, custo, complexidade no processo de produção e alta tecnologia.

Os protótipos fabricados e selecionados para o estudo apresentavam 6 mm de diâmetro e 100 mm comprimento (Figura 6) e foram distribuídos em quatro grupos denominados grupo A, grupo B, grupo C e grupo D.



Figura 6. Amostra a ser submetida ao TFA.

No grupo A, um único stent (Stent A) foi submetido ao TFA sob uma angulação de 0°.

No grupo B, um único stent (Stent B) foi submetido ao TFA com uma angulação de 45°.

No grupo C foram agrupados e testados de forma simultânea dois stents (Stent C1 e C2) em sobreposição entre eles de 10 mm de extensão, ou seja, um parcialmente dentro do outro, e com um ângulo de teste de 0°.

Por fim, os dois últimos protótipos analisados foram agrupados no Grupo D (Stent D1 e Stent D2) e testados conforme o grupo C, porém sob uma angulação de 45°. A tabela 1 mostra a disposição dos grupos.

Tabela 1: Dispositivos submetidos ao TFA de acordo com dimensões e ângulo de teste.

Grupo	Dimensões DxEx^a	Ângulo TFA^b
A (Stent A)	6 mm x 100 mm	0°
B (Stent B)	6 mm x 100 mm	45°
C (Stent C1 interno e Stent C2 externo)	6 mm x 100 mm (sobreposição: 10 mm)	0°
D (Stent D1 interno e Stent D2 externo)	6 mm x 100 mm (sobreposição: 10mm)	45°

^aDxE = diâmetro x extensão

^bTFA: teste de fadiga acelerada

5.2.2 - Análise Estrutural prévia ao Teste de Fadiga

A avaliação estrutural prévia ao TFA foi realizada através de avaliação macroscópica e microscópica das amostras.

A análise macroscópica foi realizada em todos os protótipos testados através de documentação fotográfica com câmera profissional Canon Powershot A3400 IS (Tóquio, Japão), com 16 megapixels de resolução.

A análise microscópica foi realizada através de microscopia por luz, popularmente denominada microscopia óptica (MO), e por meio de microscopia eletrônica de varredura (MEV).

A análise por MO foi realizada no laboratório de pesquisa da empresa Braile Biomédica (São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil) em todos os protótipos testados. Foi utilizado um microscópio Olympus equipado com uma câmera fotográfica modelo SC30, lente de aumento Olympus modelo Plan N (magnificação 4X, 0.1 abertura numérica) e *software* de aquisição de imagens AnalySIS getIT versão 5.2.

A análise por MEV foi realizada no Departamento de Física e Química (DFQ) da Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira (FEIS, UNESP – Campus Ilha Solteira), através de um microscópio eletrônico de varredura multiusuário, modelo EVO LS15 (Carl Zeiss, Jena, Germany) equipado com filamento de tungstênio e tensão de aceleração de elétrons entre 0,2kV e 30kV.

Como a metodologia adotada para a análise estrutural por MEV impõe o descarte da amostra ao final da avaliação (método destrutivo), um sétimo protótipo de mesmas características, denominado Stent X, foi selecionado dentre os fabricados exclusivamente para essa etapa de avaliação.

Para a avaliação por MEV do Stent X, foi realizado seu recobrimento com ouro (Au) numa espessura depositada de 5 nm através de uma metalizadora Quorum, modelo Q150TE. Os dados referentes à tensão e detector podem ser observados nas imagens obtidas. Essa análise serviu de referência para todos os seis protótipos submetidos ao TFA.

5.2.3 - Teste de Fadiga Acelerada (TFA)

O TFA foi realizado no Laboratório de Testes e Ensaios da Braile Biomédica (São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil), seguindo as normas da ISO 25539-2:2012 *Cardiovascular implants – Endovascular devices – Part 2: Vascular Stents, item 8.6.3.5.4 Fatigue durability testing*.

Foi utilizado equipamento específico de teste de fadiga de stent/endoprótese Bose Electroforce (Bose Corporation, Electroforce Systems Group, Eden Prairie, Minnesota, USA) modelo 9120-4B, MPC, 230V equipado com micrometro a laser Keyence (Keyence Corporation, Itasca, Illinois, USA) modelo LS-7070T (Figura 7).

Este aparelho simula condições fisiológicas de pulsatilidade através de duas bombas eletrodinâmicas dispostas de cada lado, criando pressão sistólica e diastólica mediante deslocamento do fluido em sistema fechado. Este instrumento de teste de fadiga de dispositivos endovasculares atende aos padrões internacionais determinados pela ISO 25539-2 e ASTM F2477.

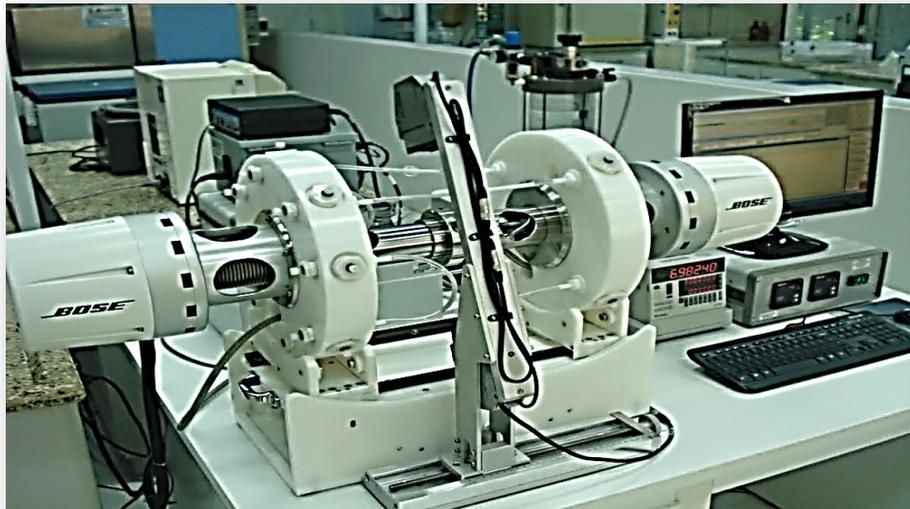


Figura 7. Equipamento Bose Electroforce, Modelo 9120, e micrômetro à laser Keyence, modelo LS-7070T.

Para a simulação de artéria humana (*mock vessels*) foram utilizados tubos de silicone (Figura 8) com as seguintes características: shore A de dureza entre 58-62, comprimento em torno de 300 mm (± 5 mm), diâmetro externo de 6,25 mm ($\pm 0,15$ mm), diâmetro interno aproximado de 5 mm ($\pm 0,2$ mm) e espessura de 0,6 mm ($\pm 0,1$ mm).

Com o objetivo de simular condições fisiológicas, os vasos artificiais foram preenchidos com água de osmose a uma temperatura de 37°C, pH entre 6-7 e foram dispostos no equipamento de teste de fadiga em diferentes angulações (Figura 9).

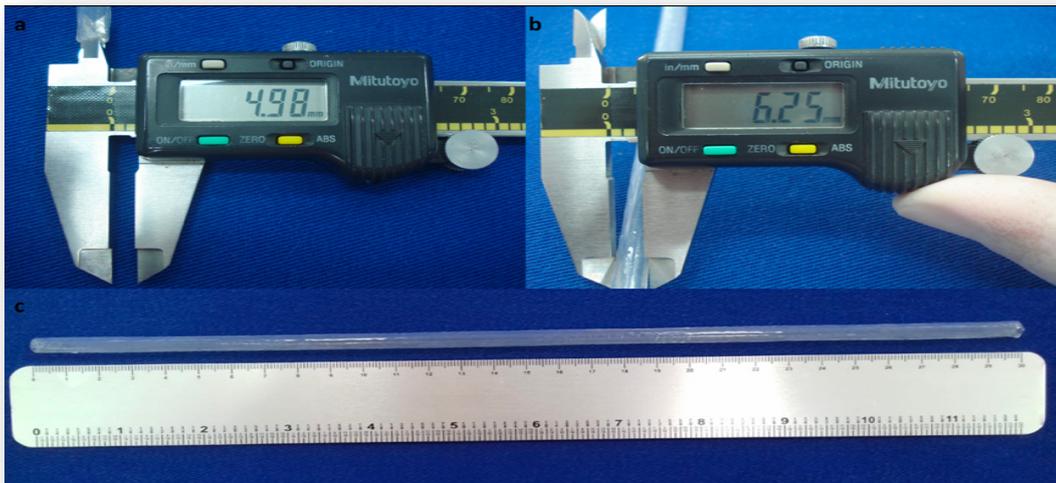


Figura 8. Tubo de silicone utilizado como simulador de vaso sanguíneo. (a) Medida interna, (b) Medida externa e (c) Comprimento.

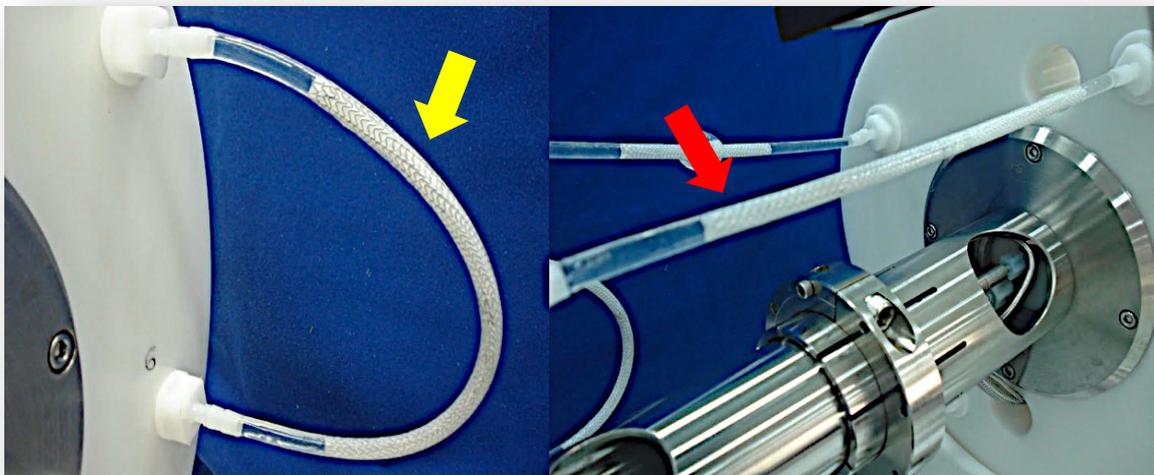


Figura 9. Protótipos durante o TFA em ângulo de 45° (seta amarela) e ângulo zero (seta vermelha).

Os protótipos foram inseridos nos tubos de silicone e testados a uma frequência de 75 Hz até atingirem um total de 400 milhões de ciclos de fadiga acelerada, o correspondente a 10 anos de utilização *in vivo*. Durante o TFA, os stents foram submetidos às condições experimentais pré-determinadas (Tabela 2).

Tabela 2: Parâmetros pré-determinados para a realização do TFA.

Temperatura (°C)	Frequência (Hz)	Deformação radial (%)	Pressão de Pico (mmHg)	Pressão de Vale (mmHg)
37	75	0,5	120	80

Os parâmetros deformação radial, pressão de pico, pressão de vale, temperatura e frequência foram monitorizados durante todo o período de testes e seus valores foram registrados a cada 100 mil ciclos.

5.2.4 - Análise Estrutural após o Teste de Fadiga

A análise estrutural macroscópica e microscópica após o ensaio de fadiga foi realizada em todos os seis protótipos submetidos ao TFA e somente após o término dos 400 milhões de ciclos.

Ao final dos testes, os stents foram retirados dos tubos de silicone e as avaliações foram realizadas nos mesmos laboratórios descritos anteriormente, utilizando os mesmos métodos e aparelhos.

5.3 Análise Estatística

Após o término do TFA, ou seja, ao final dos 400 milhões de ciclos de fadiga acelerada, os dados selecionados foram tabulados e submetidos à análise estatística com auxílio do pacote estatístico *Statistical Package of Social Science* (SPSS, 23.0).

Os dados foram descritos por meio de estatística descritivas, apresentados em forma de tabelas e gráficos. A distribuição das pressões entre os meses que o experimento foi rodado foi realizada aplicando-se o teste do Qui-quadrado. A decisão previa da realização de testes não paramétricos foi feita após a realização do teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Foi definido como hipertensão as pressões de pico superiores a 140 mmHg e as pressões de vale superiores a 90 mmHg.

A deformação radial foi considerada como variável resposta e para as variáveis exploratórias foram utilizados os valores de pressão de pico (PP), pressão de vale (PV), hipertensão (HAS) e o tempo (dias e meses) em que o TFA foi realizado.

A alteração na deformação radial ao longo do tempo e em função das pressões foi verificada utilizando testes univariados não paramétricos de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis (seguido à posteriori de Dunnett) e correlação de Spearman. A avaliação do efeito das pressões e o tempo do experimento sobre a deformação radial foi feita utilizando a análise da variância *Two-way* ANOVA, com base em Modelo Linear Generalizado (MLG). Em todas as análises estatísticas foi adotado um nível de significância de 5% ($p < 0.05$).

5.4 – Análise Computacional por Método de Elementos Finitos

A avaliação computacional do protótipo estudado foi realizada pela empresa Smarttech (Holambra, São Paulo, Brasil). O objetivo dessa análise foi verificar a resistência mecânica por avaliação da vida à fadiga do stent, considerando os carregamentos atuantes à inserção em artéria periférica e pressão pulsátil típica.

Inicialmente foi realizada a validação do método computacional através do modelamento do teste *in vitro* para estabelecer a relação entre os resultados numéricos e os resultados obtidos no ensaio experimental. Posteriormente, foi realizada a simulação do stent implantado em artéria periférica estenosada, envolvendo a contração radial do stent do seu diâmetro nominal para o diâmetro interno do cateter do sistema de liberação, expansão radial (pós-dilatação por balão) no interior da artéria com estenose por placa de ateroma e o carregamento cíclico por pressão pulsátil, o qual resultou em deformações médias e alternadas.

Os critérios de fadiga utilizados como referência foi o limite de deformação alternada, a faixa de deformação para transformação da fase austenita para martensita e a deformação total ao término da mudança de fase. Dados experimentais indicam um limite de deformação alternada entre 0,4% e 0,6% para o nitinol (PELTON, 2011).

5.4.1 – Geometria e Malha de Elementos Finitos

Inicialmente foi desenvolvido o modelo geométrico 3D do protótipo do stent recoberto em estudo através do *software* SOLIDWORKS® com os mesmos parâmetros descritos no item 4.1. A partir de então, foi utilizado o *software* ABAQUS® para geração das malhas de elementos finitos, definição das características dos materiais, condições de contorno e procedimento de análise (Figura 10).

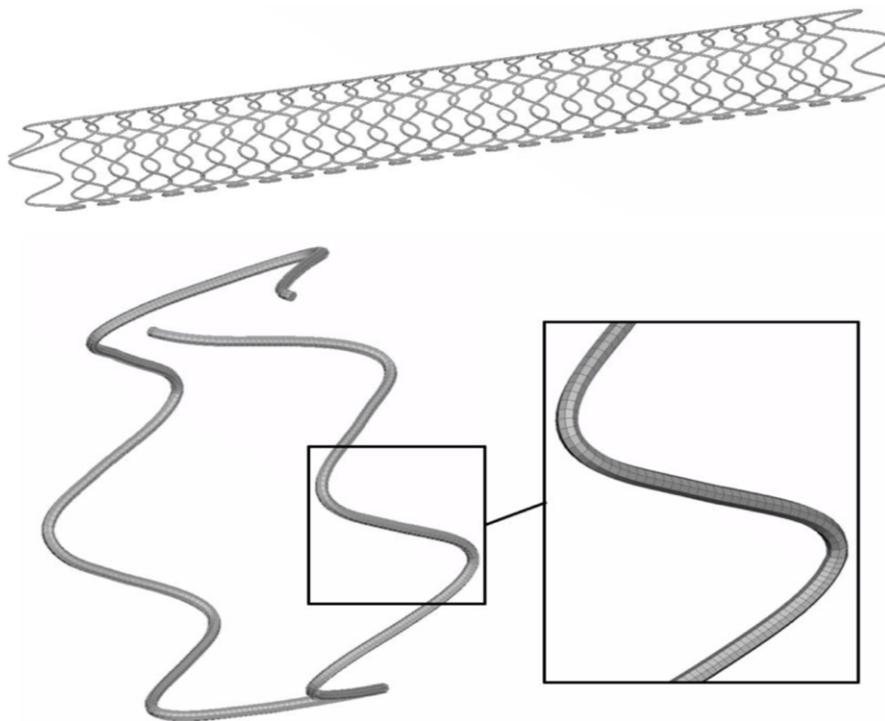


Figura 10. Modelo geométrico 3D final do stent em estudo e detalhe da sua malha de elementos finitos.

O modelo para validação da metodologia de simulação foi constituído por três componentes: o *mock vessel* da artéria em silicone (diâmetro 5,2 mm e espessura de 0,65 mm), o stent recoberto de PTFE (diâmetro de 6 mm) e cateter do sistema de liberação para crimpagem do stent e inserção no *mock vessel* (*mockup*) de silicone (Figura 11).



Figura 11. Modelos de elementos finitos. **a.** *Mock vessel*. **b.** *Mock vessel* com o modelo de stent recoberto em seu interior totalmente expandido, em corte longitudinal.

O modelo numérico de análise do stent recoberto implantado em artéria estenosada também foi composto por três elementos: artéria periférica com 5 mm de diâmetro e estenose por placa de ateroma de 50%, o stent recoberto com 6 mm de diâmetro e cateter do sistema de liberação para crimpagem do stent e inserção na artéria estenosada (Figura 12 e 13).



Figura 12. Modelo de artéria com 5 mm de diâmetro e estenose segmentar de 50% por placa de ateroma.

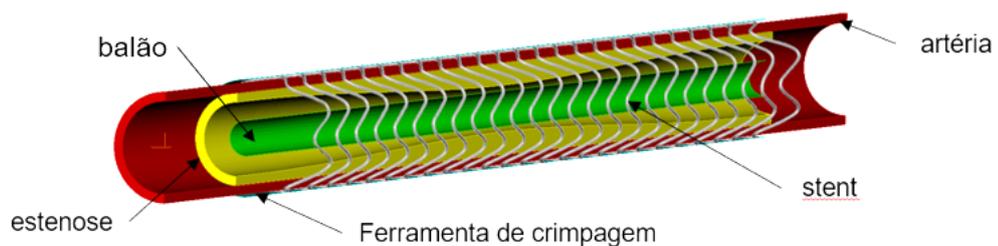


Figura 13. Modelo de elementos finitos, em corte longitudinal, com os três componentes: stent recoberto com PTFE, artéria estenosada e cateter balão.

O stent recoberto foi discretizado com elementos lineares de oito nós (C3D8R: 50.400 elementos), a artéria estenosada também foi discretizada com elementos lineares de oito nós (C3D8R: 17.600 elementos) e o cateter do sistema de liberação foi discretizado com elementos de casca de quatro nós (S4R: 32.000 elementos). A variação da espessura da placa de ateroma foi modelada conforme a função modificada de Hicks-Henne (LEI *et al.*, 2019).

5.4.2 – Caracterização Mecânica

O modelo superelástico de nitinol foi baseado na resposta tensão-deformação uniaxial de materiais com mudança de fase (Figura 14). O nitinol encontra-se na fase de austenita quando livre de solicitações, passando para a fase martensita quando é carregado além de uma certa tensão. Em ambas as fases, o nitinol é considerado elástico-linear isotrópico.

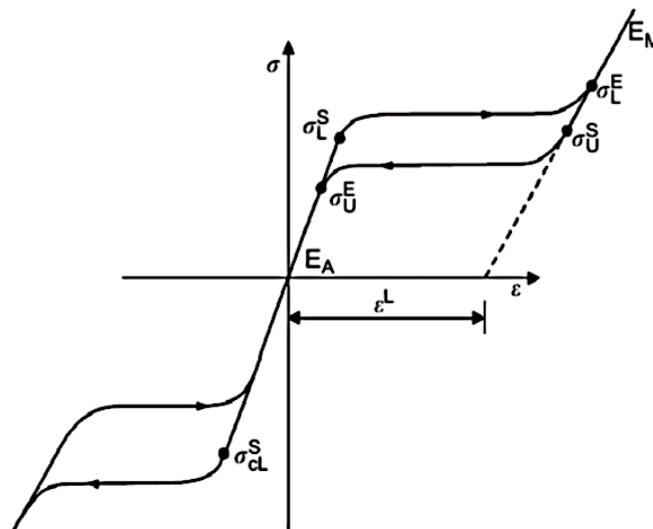


Figura 14. Curva tensão x Deformação do nitinol. Fonte: Kleinstreuer *et al.* (2008, p. 2371).

Durante a transformação de fase, as propriedades elásticas são calculadas a partir das constantes elásticas de austenita e martensita. Na descarga, a fase martensita regride a fase austenita e a deformação é totalmente recuperada.

As propriedades mecânicas do fio de nitinol de 0,15 mm de espessura com núcleo de platina 10% foram extraídas da Figura 15 e atribuídas ao material da estrutura metálica do stent, após ensaio de tração unidirecional realizado no Laboratório de Testes e Ensaio da Braile Biomédica (São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil).

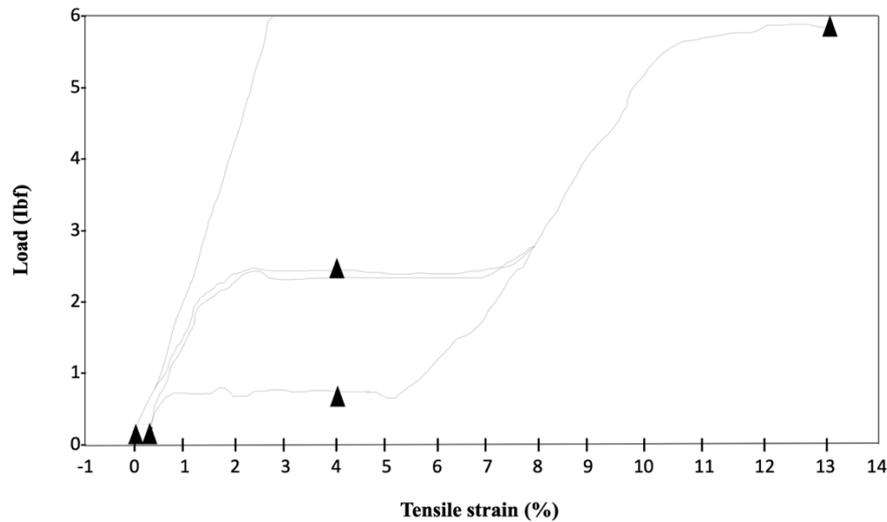


Figura 15. Resposta mecânica do nitinol com núcleo de platina extraída do ensaio de tração unidirecional.

O material de revestimento do stent (PTFE Bioweb[®]) foi modelado como elástico linear após teste de tração unidirecional realizado no mesmo laboratório descrito acima, assumido as propriedades mecânicas típicas desse polímero (módulo de elasticidade de 750 MPa e coeficiente de Poisson de 0,49).

O cateter do sistema de liberação foi modelado como uma superfície semirrígida.

A artéria, a placa de aterosclerose e o *mock vessel* foram modeladas considerando comportamento elástico não-linear, assumindo as propriedades mecânicas disponíveis na literatura (LEI *et al.*, 2019). Foi utilizado um modelo constitutivo isotrópico hiperelástico definido por uma função de densidade de energia de deformação polinomial, conforme a equação (1) abaixo:

$$U = \sum_{i=1}^3 C_i (I_1 - 3)^i \quad (1)$$

onde:

C_i : Coeficiente do material;
 I_1 : Deformação (Cauchy-Green)

Os coeficientes de material da artéria, da placa de ateroma e do *mock vessel* estão listados na Tabela 3.

Tabela 3. Constantes do modelo hiperelástico.

C_i	Artéria	Placa	<i>Mock vessel</i>
C_1	1.05×10^{-2}	$4,62 \times 10^{-2}$	$1,9 \times 10^{-2}$
C_2	1.94×10^{-2}	$-1,47 \times 10^{-2}$	$-4,3 \times 10^{-2}$
C_3	1.10×10^{-2}	$4,95 \times 10^{-3}$	$1,3 \times 10^{-2}$

5.4.3 – Condições de Contorno

As condições de contorno foram aplicadas considerando a simetria dos modelos e a sequência de carregamento definida em quatro etapas de análise:

1. “Contração”: na etapa inicial foi simulada a redução do diâmetro do stent para inserção na artéria (ou *mockup*) através do cateter do sistema de liberação. Para isso, o deslocamento radial prescrito nos nós da malha da ferramenta de contração deforma os elementos e estabelece o contato mecânico com os nós do stent, promovendo a contração radial elástica do stent do seu diâmetro original para o diâmetro interno do cateter de 2.33 mm.
2. “Expansão”: na segunda etapa é simulada a expansão, ou a recuperação elástica do stent, após ser removido do cateter no interior da artéria (ou *mockup*). Nesta etapa é removido o contato mecânico entre a ferramenta de contração e o stent, o qual deforma-se livremente até estabelecer o contato mecânico com a parede interna da artéria (ou *mockup*). Foi considerado o modelo de Coulomb com fator de atrito de 0.2.
3. “Pós-dilatação”: somente no modelo de artéria estenosada foi simulada uma etapa de pós-dilatação através de balão semicomplacente. Para isso, o deslocamento radial prescrito nos nós da malha do balão deforma os elementos e estabelece contato mecânico com os nós do

stent, promovendo dilatação radial adicional do stent de 0,5% em relação ao diâmetro após a expansão livre.

4. “Pressão pulsátil”: na etapa final, foi simulado o carregamento cíclico devido à pressão pulsátil aplicada uniformemente na parede interna da artéria (ou *mockup*), variando entre 80 mmHg a 120mmHg.

Restrições aos deslocamentos circunferenciais dos nós do *mockup* e da artéria foram impostas ao longo de toda a sequência de análise.

6- RESULTADOS

6.1 – Análise *in vitro*

Os resultados da análise estrutural macroscópica e microscópica prévia ao TFA são apresentados nas figuras 15 a 17.

Não foram identificadas, pela avaliação macroscópica e microscópica, sinais de fadiga estrutural referentes ao processo de fabricação dos protótipos estudados (Figuras 16 e 17). A análise microscópica por MEV do Stent X também não identificou sinais de fadiga (Figura 18).

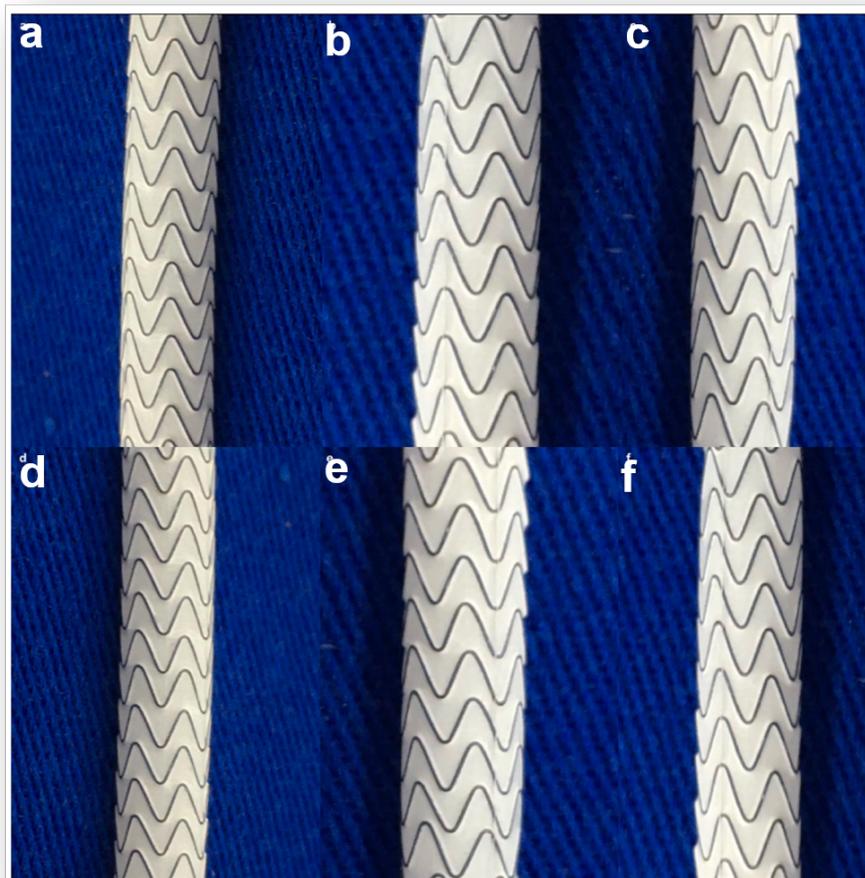


Figura 16. Fotografia dos protótipos com resolução de 16 megapixels antes do TFA, mostrando (a) Stent A, (b) Stent B, (c) Stent C1, (d) Stent C2, (e) Stent D1 e (f) Stent D2.

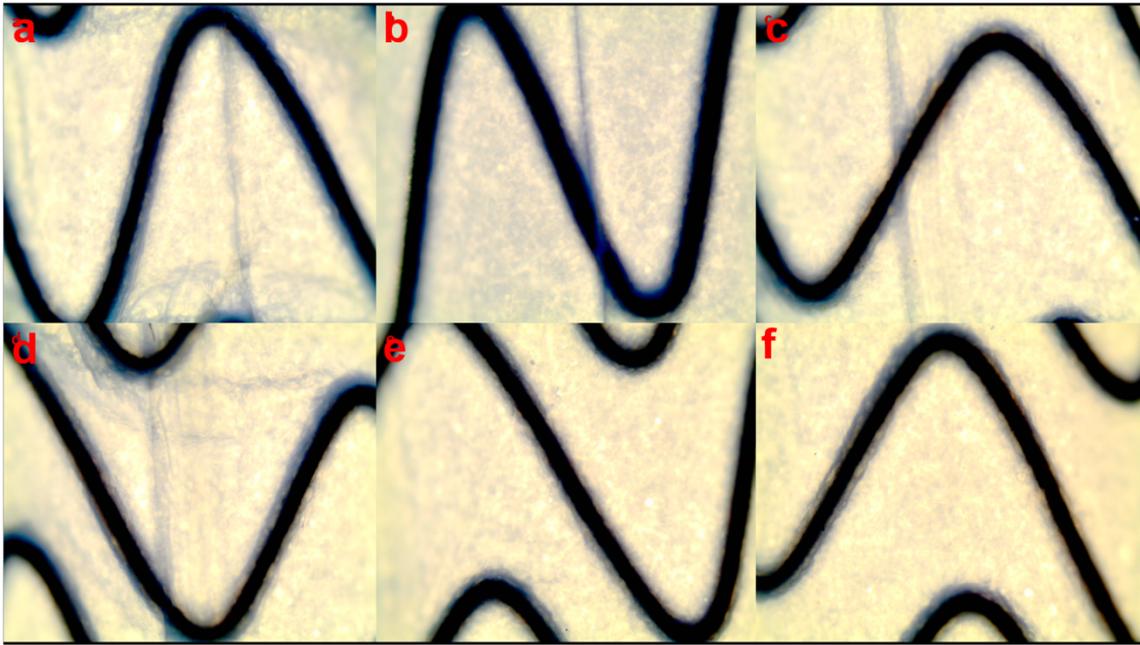


Figura 17. Fotomicrografia por MO antes do TFA (aumento= 4x) mostrando (a) Stent A, (b) Stent B, (c) Stent C1, (d) Stent C2, (e) Stent D1 e (f) Stent D2.

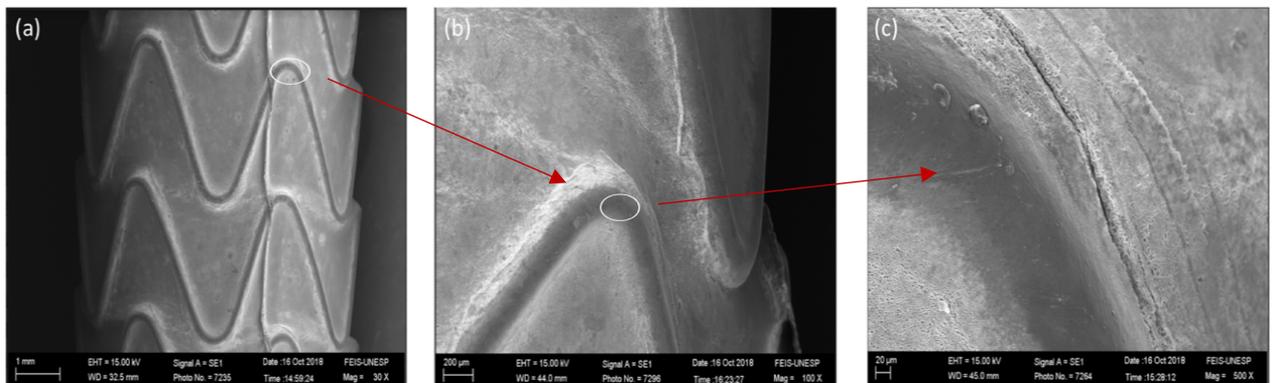


Figura 18. Fotomicrografia por MEV do Stent X mostrando (a) magnificação de 30x, (b) magnificação de 100x e (c) magnificação de 500x.

Os resultados da análise estrutural macroscópica e microscópica dos seis stents após o TFA são mostrados nas figuras 19 a 23.

A figura 19 mostra os seis dispositivos ao final do TFA nos tubos de silicone.



Figura 19. Fotografia dos protótipos no interior dos tubos dos *mock vessels* ao final do TAF.

Não foram identificadas, tanto pela análise macroscópica quanto pela microscópica, perfurações do revestimento de PTFE Bioweb® ou sinais de rachadura (trinca) ou fratura da estrutura metálica dos protótipos após a fadiga acelerada, independentemente do grupo, da disposição e da angulação. Também é importante relatar que não foram observadas alterações significativas na geometria da estrutura metálica dos protótipos, visto que o modelo estudado não apresenta conexões entre os seus vértices.

Pequenas delaminações somente na camada externa do revestimento de PTFE foram identificadas em pontos variáveis de todos os stents (Figuras 20 a 23). Essa delaminações não foram caracterizadas como falhas estruturais significativas visto que não houve perda da integridade do revestimento interno do PTFE.

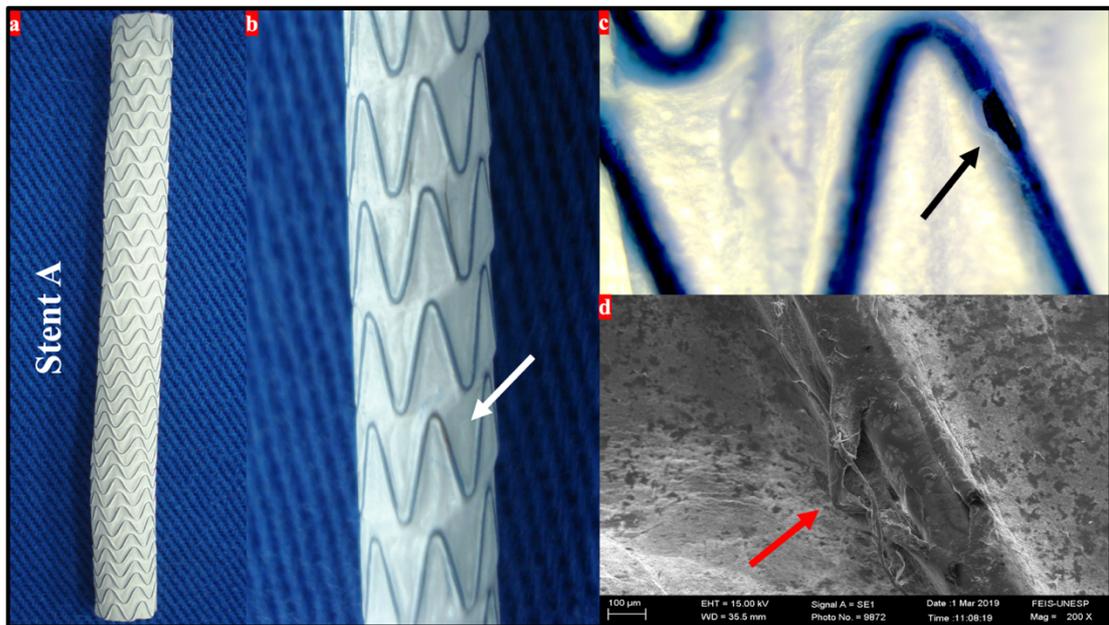


Figura 20. (a) Fotografia do Stent A. (b) Ampliação da imagem com seta branca mostrando delaminação do revestimento externo de PTFE. (c) Fotomicrografia por MO do Stent A com seta preta mostrando o mesmo achado. (d) Microfotografia por MEV do mesmo protótipo com a seta vermelha mostrando a perda da integridade do PTFE, com exposição do fio metálico.

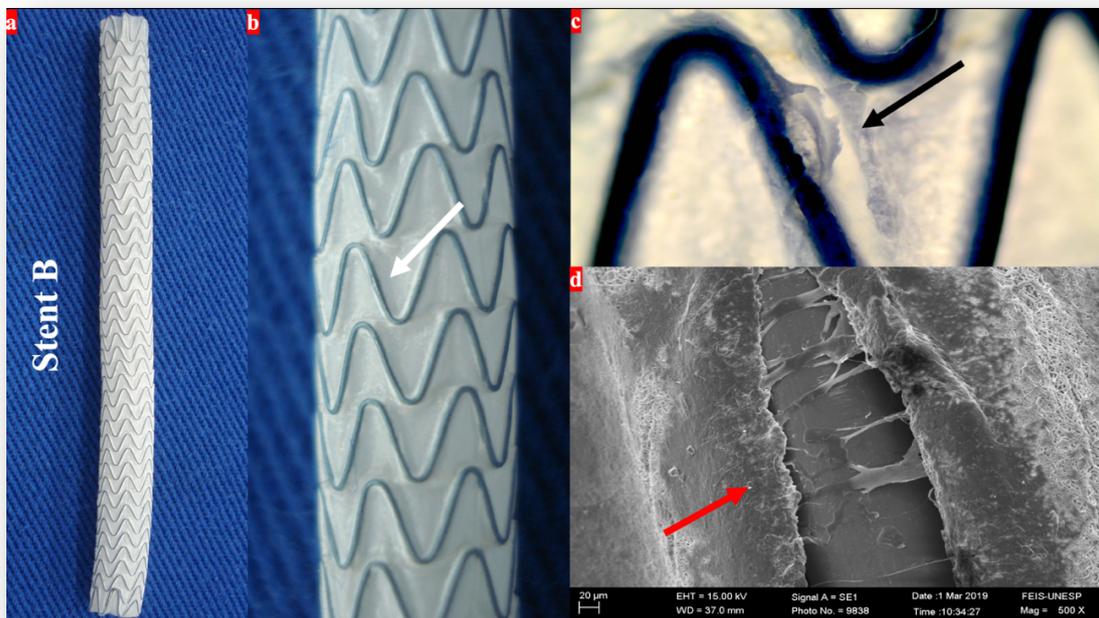


Figura 21. (a) Fotografia do Stent B. (b) Ampliação da imagem com seta branca mostrando delaminação do revestimento externo de PTFE. (c) Fotomicrografia por MO do Stent B com seta preta mostrando o mesmo achado. (d) Microfotografia por MEV do mesmo protótipo com a seta vermelha mostrando a mesma alteração.

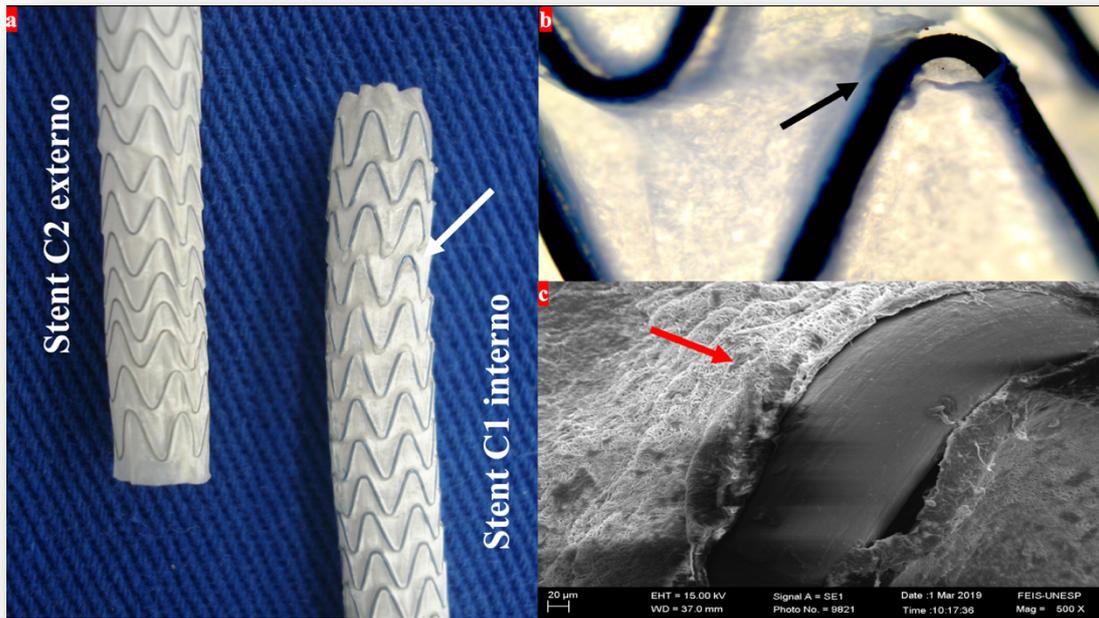


Figura 22. (a) Fotografia ampliada dos Stents C1 e C2 com seta branca mostrando delaminação do revestimento externo de PTFE. (b) Fotomicrografia por MO do Stent C1 com seta preta mostrando o mesmo achado. (c) Microfotografia por MEV do mesmo protótipo com seta vermelha mostrando a mesma alteração.

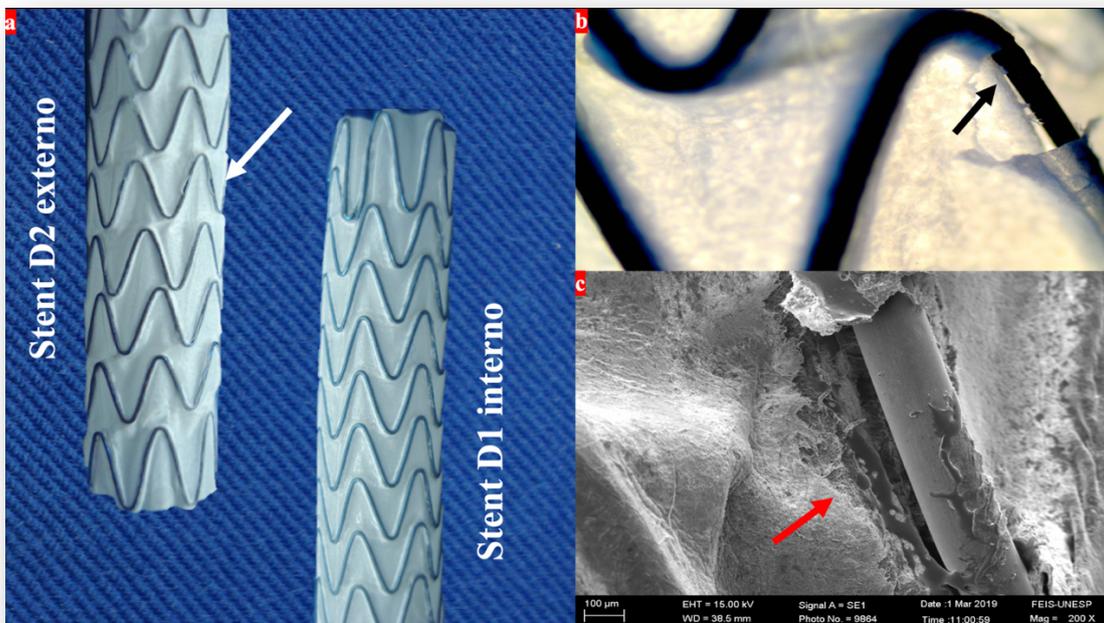


Figura 23. (a) Fotografia ampliada dos Stents D1 e D2 com seta branca mostrando delaminação do revestimento externo de PTFE. (b) Fotomicrografia por MO do Stent D2 com seta preta mostrando o mesmo achado. (c) Microfotografia por MEV do mesmo protótipo com a seta vermelha mostrando a mesma alteração.

Os resultados da análise estatística descritiva em relação às variações de deformação radial, pressão de pico e pressão de vale durante o TFA são mostrados na Tabela 4. A frequência de ciclo e a temperatura da solução utilizada não foram analisadas, pois permaneceram constantes durante todo o ensaio.

Tabela 4. Estatísticas descritivas da deformação radial, pressão de pico e pressão de vale.

	Média ± DP	Mediana	Mínimo	Máximo
Deformação radial	0,29 ± 0,21	0,22	0,01	1,00
Dados exploratórios				
PP	129,78 ± 6,15	129,70	116,30	170,10
PV	99,93 ± 6,24	100,00	70,90	112,40
Controle da máquina				
Laser (Máxima)	22,33 0,13	22,32	22,31	27,78
Laser (Mínima)	22,33 0,13	22,32	22,30	27,76
Média do laser	6,99 0,39	6,96	6,92	23,30
Diferença	0,02 0,01	0,02	-0,01	0,07

PP= Pressão de Pico; PV= Pressão de Vale; DP = Desvio Padrão

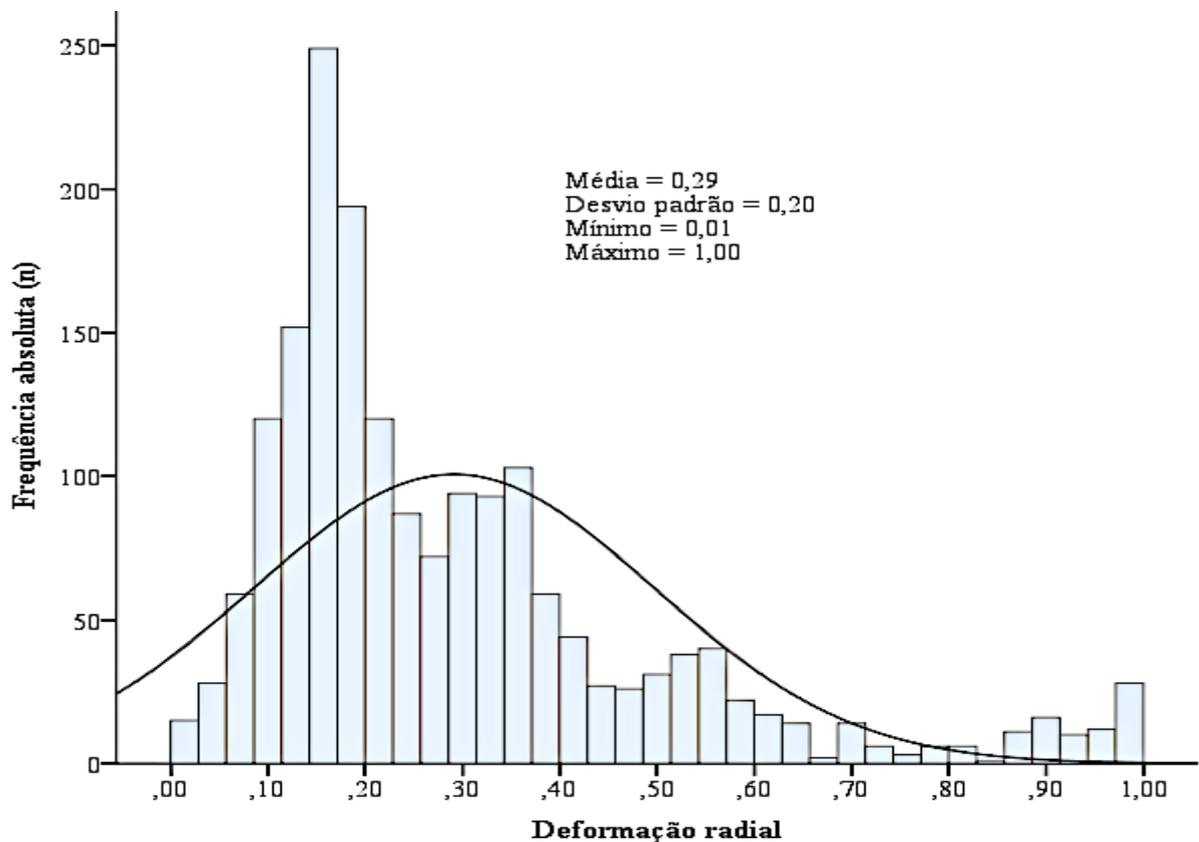
Ao longo dos três meses do TFA, houve uma variação estatisticamente significativa entre as pressões atribuídas aos dispositivos com maior prevalência de hipertensão no segundo mês de teste, conforme demonstrando na Tabela 5. Nos demais meses, o ensaio de fadiga foi conduzido com maior prevalência de normotensão.

Tabela 5. Resultado da comparação da frequência de pressão entre os meses de TFA.

Mês	HAS n (%)		Total	p*
	Hipertenso	Normotenso		
Mês 1	627 (36,4%)	61 (62,9%)	688 (37,8%)	
Mês 2	832 (48,3%)	2 (2,1%)	834 (45,8%)	<0,001
Mês 3	263 (15,3%)	34 (35,1%)	297 (16,3%)	
Total	1722	97	1819	

*Teste do Qui-quadrado

O comportamento da deformação radial ao longo de todo o TFA é demonstrado no histograma abaixo (Figura 24) e observou-se uma variação significativa da deformação radial ao longo do período do TFA, com maior variação no primeiro mês de teste (Figura 25).

**Figura 24.** Histograma das estatísticas descritivas e distribuição dos valores da deformação radial.

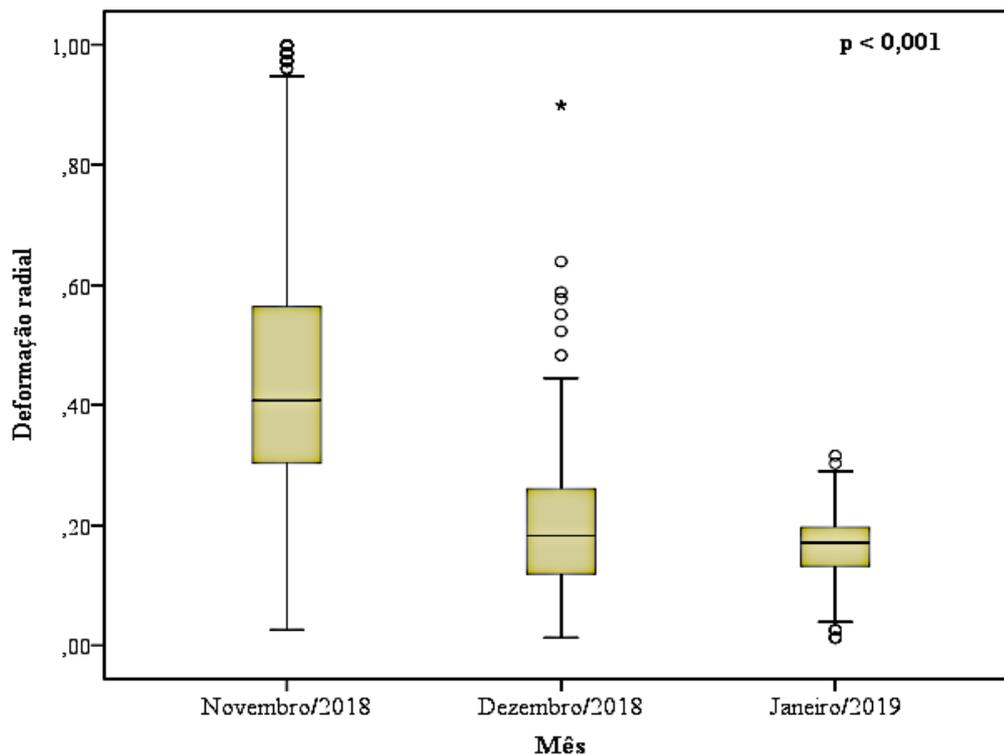


Figura 25. Resultado da comparação da deformação radial com os meses que o experimento foi rodado. p = Teste de Kruskal-Wallis seguido da análise à *posteriori* de Dunnett.

Apesar da variação estatisticamente significativa da deformação radial ao longo dos meses de TFA, as pressões impostas aos dispositivos não determinaram uma variação significativa à deformação radial, independentemente se em regime hipertenso ou normotenso (Tabela 6 e Figura 26).

Tabela 6. Estatísticas descritivas e comparação dos valores de deformação radial entre o hipertenso e normotenso.

HAS	Média \pm DP	Mediana	Mínimo	Máximo	p^*
Hipertenso	0,29 \pm 0,20	0,22	0,01	1,00	0,54
Normotenso	0,37 \pm 0,33	0,20	0,07	1,00	

*Teste de Mann-Whitney; DP = desvio padrão

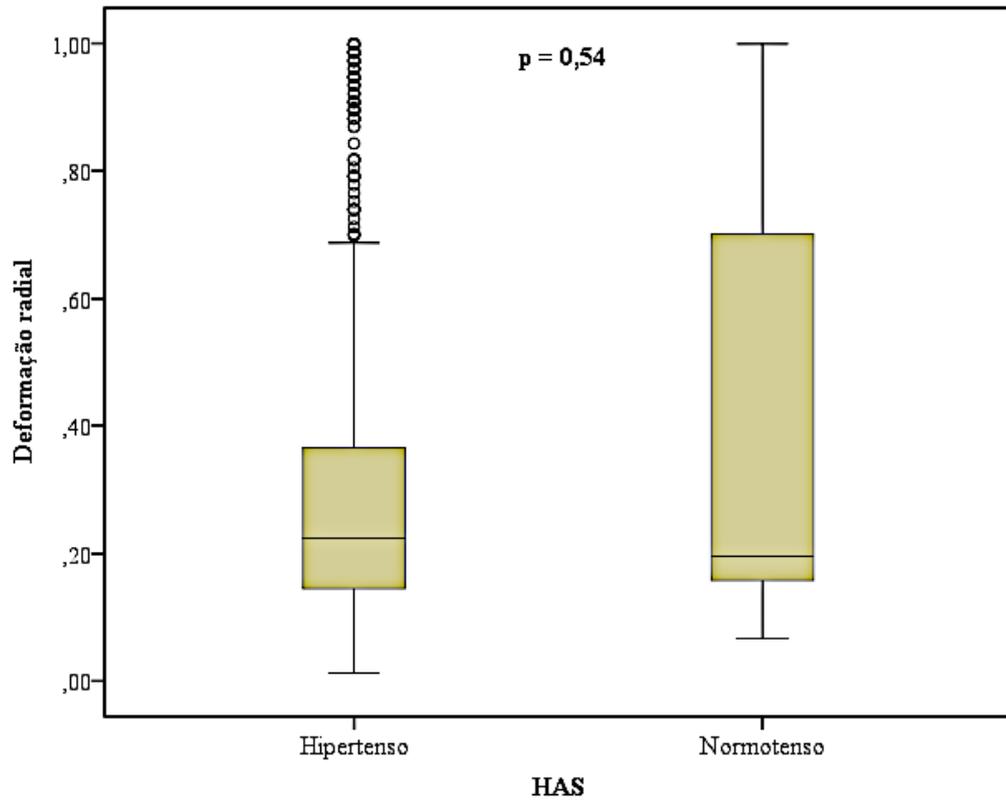


Figura 26. Gráfico *boxplot* comparando a deformação radial em relação às pressões impostas aos protótipos ao longo de todo TFA. $p =$ teste de Mann-Whitney.

6.2 – Análise computacional por MEF

Para a avaliação da vida à fadiga do stent recoberto na condição do teste *in vitro* e, assim, validar a metodologia de análise, foi realizada a simulação numérica conforme o ensaio mecânico e foram selecionados os resultados de um segmento representativo da estrutura (um passo completo) para eliminar os efeitos de borda e considerar somente a amplitude de deformação secundária aos efeitos da pressão pulsátil.

Na análise de fadiga foi necessário considerar a deformação média e a amplitude de deformação resultante do carregamento cíclico. As deformações foram calculadas a partir dos resultados obtidos na etapa final da análise (equação 2), quando o stent está sob a ação da pressão pulsátil.

$$S_{ij}^A = \frac{S_{ij}^{max} - S_{ij}^{min}}{2}$$

S_{ij}^A a componente de amplitude de tensão

$$S_{ij}^M = \frac{S_{ij}^{max} + S_{ij}^{min}}{2}$$

S_{ij}^M a componente de tensão média

S_{ij}^{max} a componente de tensão resultante da pressão máxima

S_{ij}^{min} a componente de tensão resultante da pressão mínima

(2)

Os resultados das deformações obtidas com a simulação são mostrados nas Figuras 27 a 30.

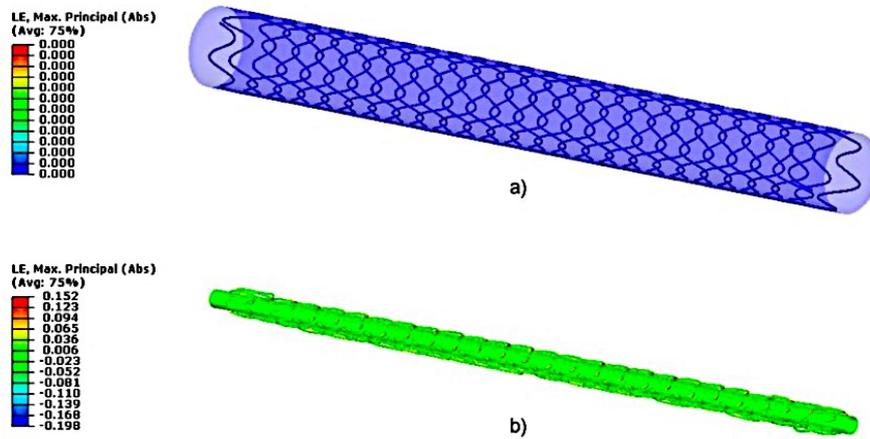


Figura 27. Resposta à deformação da simulação do implante do stent no *mock vessel*. (a) Forma totalmente expandida. (b) Forma contraída, simulando o processo de crimpagem.

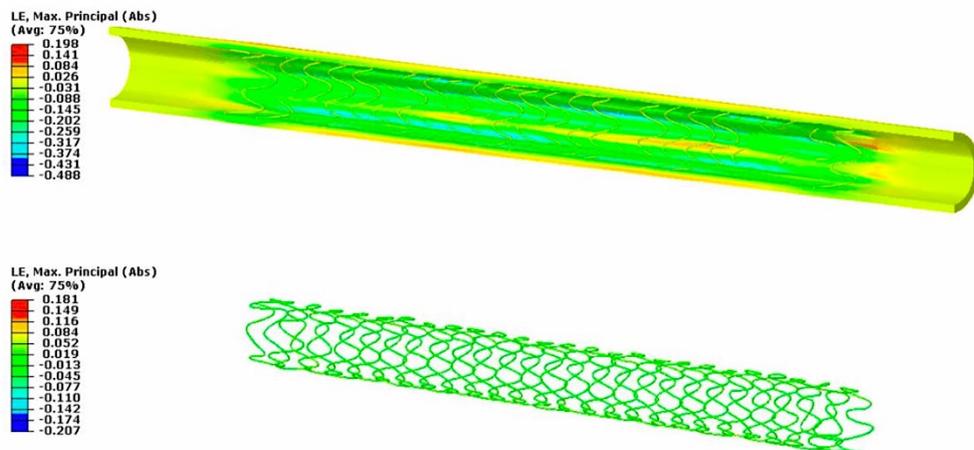


Figura 28. Resposta à deformação do stent após a sua total expansão no interior do *mock vessel*. No topo é demonstrado o conjunto e na parte inferior o stent isolado.

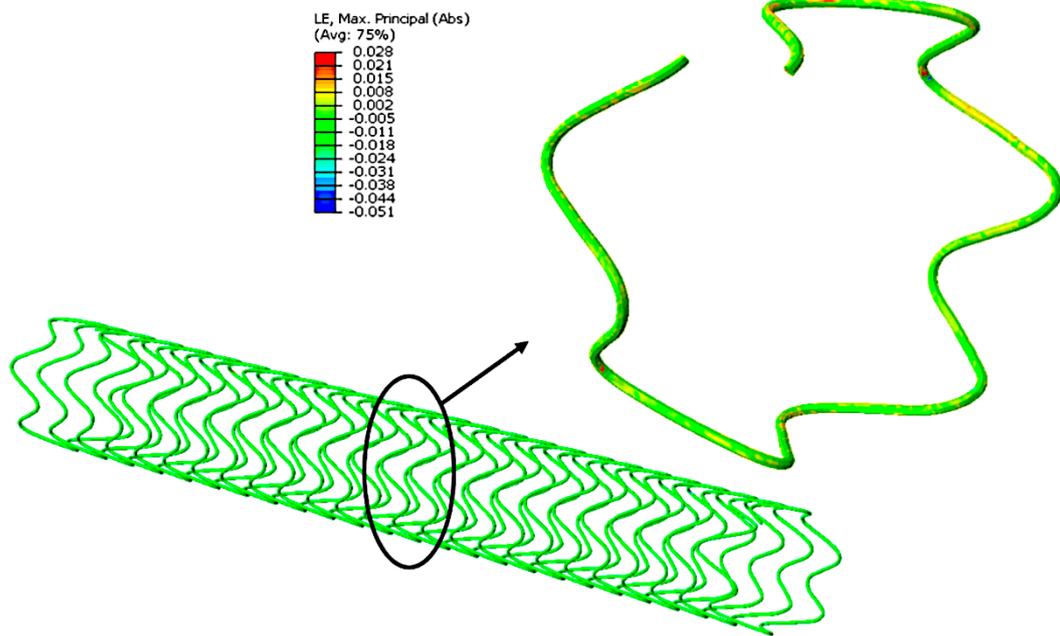


Figura 29. Distribuição da amplitude de deformação (tensão alternada) em um segmento representativo (passo completo).

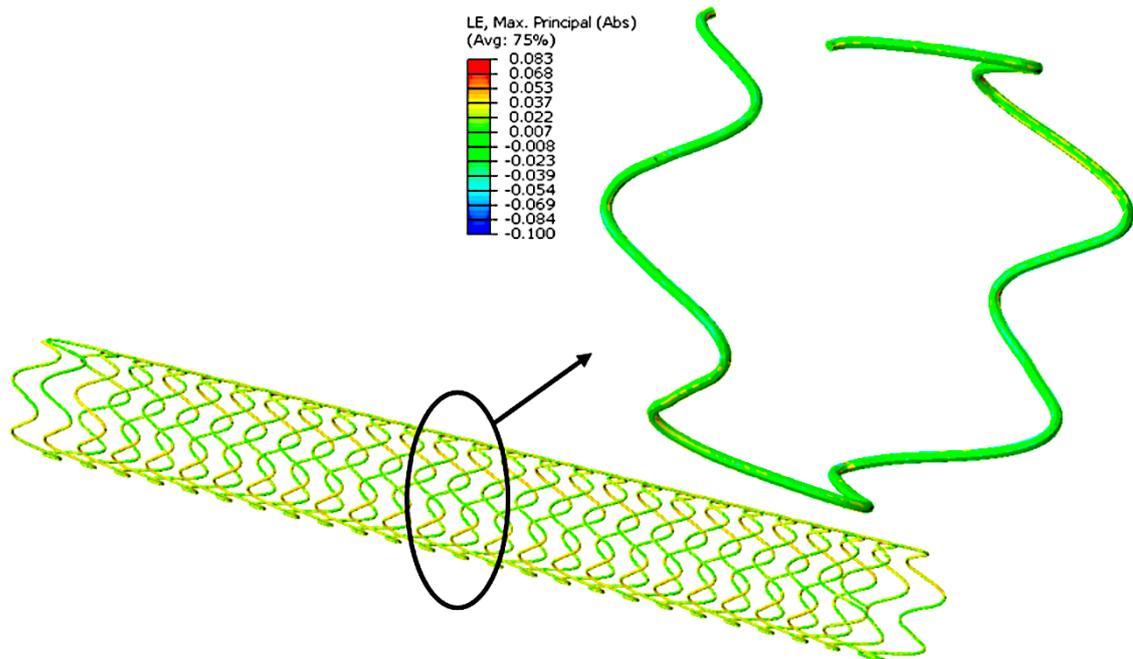


Figura 30. Distribuição da deformação média no mesmo segmento.

Um par de deformação alternada e média [0.28; 0.83] foi gerado a partir dos resultados do carregamento cíclico correspondente à pressão pulsátil e, conforme demonstrando na Figura 31, está abaixo do limite de resistência à fadiga do nitinol, indicando que o protótipo satisfaz o critério de vida à fadiga na condição do teste *in vitro*, conforme observado no ensaio mecânico.

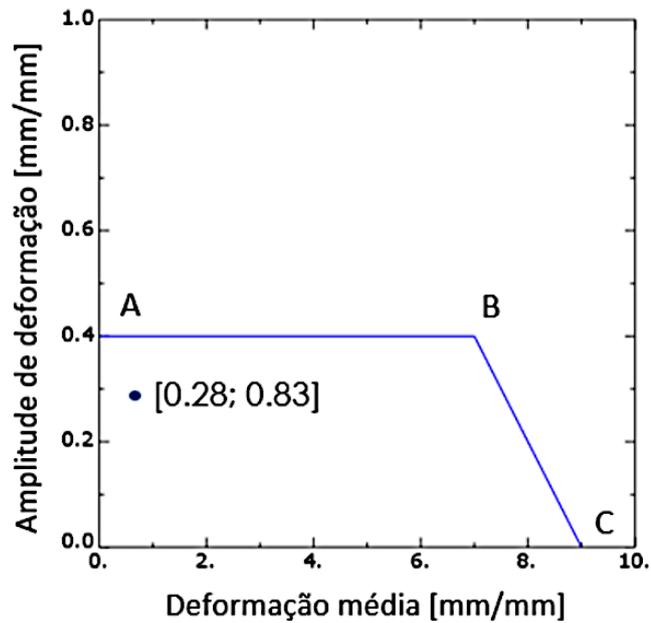


Figura 31. Curva de fadiga do nitinol e ponto de deformação alternada e média do stent após o carregamento cíclico.

Após a validação do método de análise, foi realizada a simulação numérica em artéria estenosada com sequência análoga à simulação do teste *in vitro* (Figuras 32 a 35).

Na figura 32, é observada a resposta em deformação do stent após contração e expansão por balão no interior de artéria periférica com estenose de 50% por placa de ateroma.

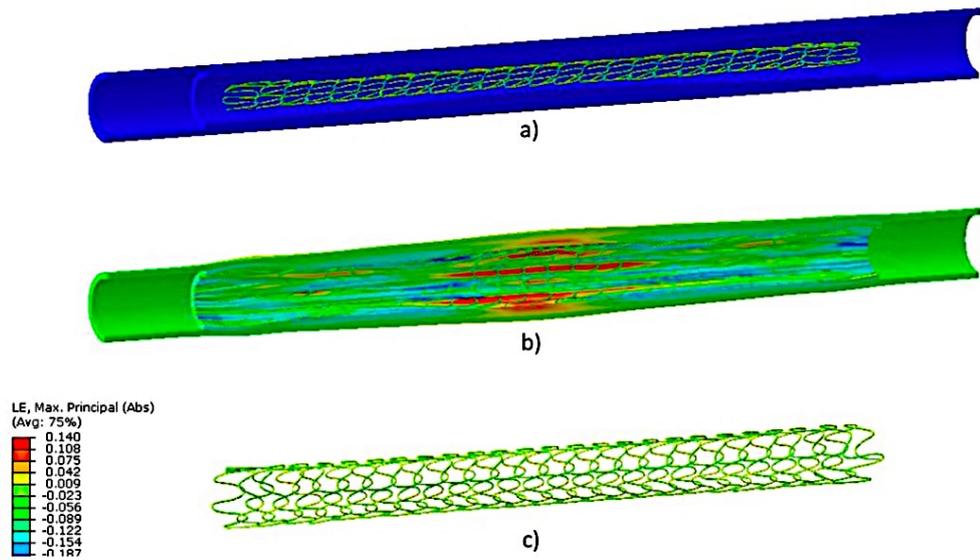


Figura 32. Deformação do stent devido a contração: (a) após total expansão; (b) conjunto stent recoberto e artéria e (c) stent isolado.

As figuras 33 e 34 mostram a amplitude de deformação e a deformação média em um segmento representativo do stent. Conforme a simulação do teste *in vitro*, foi selecionada a região central da estrutura a fim de eliminar os efeitos de borda.

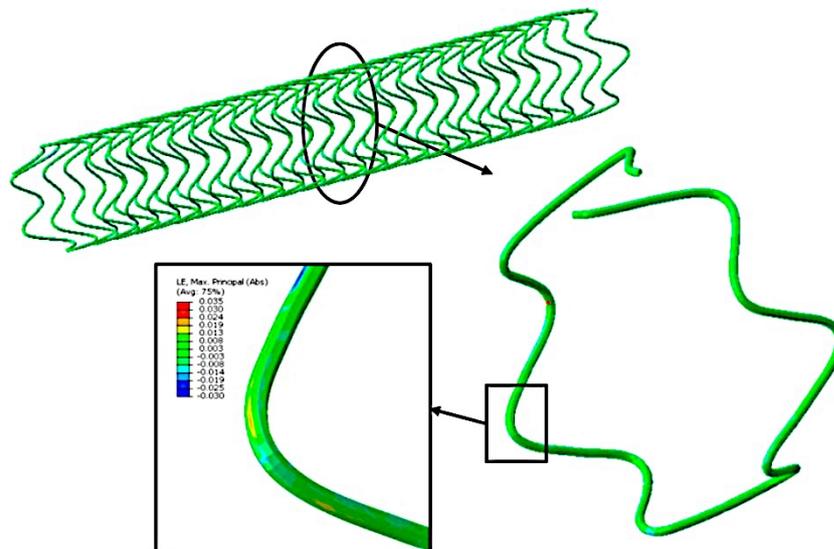


Figura 33. Distribuição da deformação alternada em um segmento representativo central.

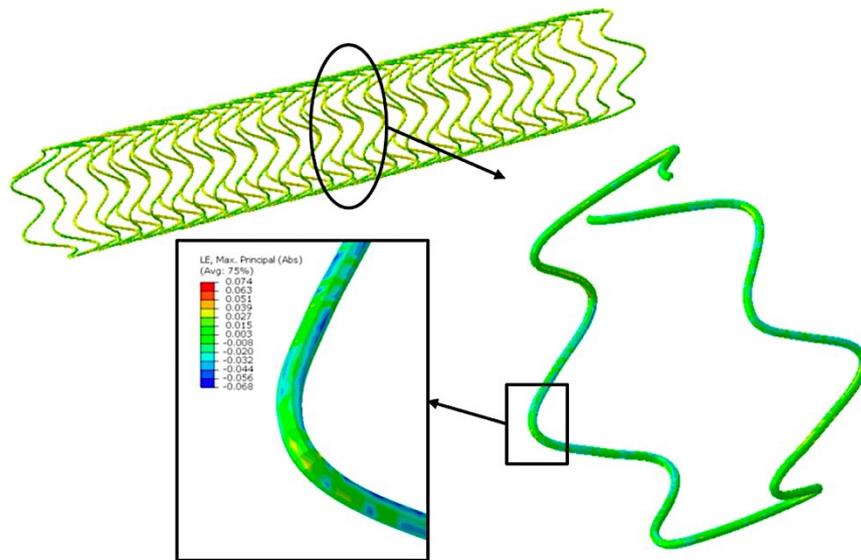


Figura 34. Distribuição da deformação média no mesmo segmento.

Um par de deformação alternada e média [0.35; 0.74] também foi gerado a partir dos resultados do carregamento cíclico correspondente à pressão pulsátil e plotado, conforme demonstrando na Figura 35, contra o limite de fadiga. Dessa forma, o stent também satisfaz o critério de vida à fadiga na condição típica de uso.

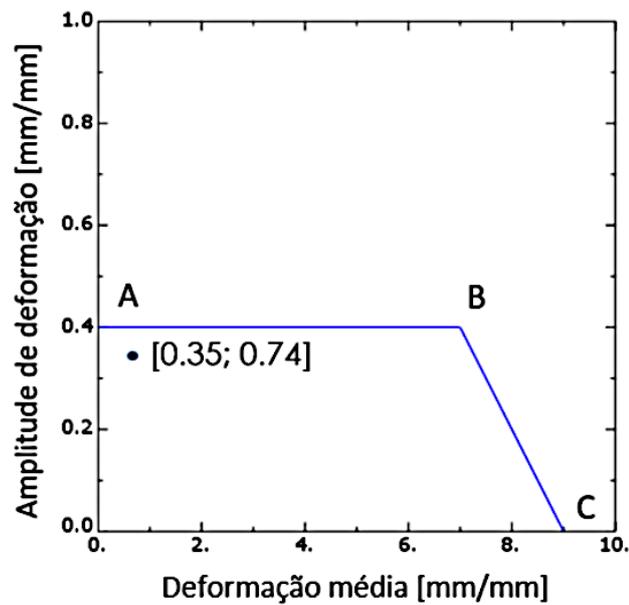


Figura 35. Curva de fadiga do nitinol e ponto de deformação alternada e média do stent após o carregamento cíclico.

Em ambas as simulações, observou que os vértices da estrutura metálica do stent apresentam os pontos de maior tensão e, conseqüentemente, o ponto de maior propensão à fadiga. Observou-se, também, uma distribuição uniforme das tensões ao longo dos demais segmentos da estrutura do dispositivo.

7- DISCUSSÃO

O protótipo de stent vascular periférico em estudo possui características próprias de forma a apresentar elevada radiopacidade e flexibilidade, com manutenção de resistência adequada à fadiga cíclica.

Atualmente não há no mercado modelo de stent vascular periférico autoexpansível recoberto com estrutura metálica fabricada a partir de fio de nitinol com alma de platina, fato que aumenta de forma significativa sua radiopacidade e, conseqüentemente, melhora sua visualização e implante guiado por radioscopia (BOESE *et al.*, 2015).

As principais características do protótipo de stent vascular periférico recoberto estudado que proporcionam sua elevada flexibilidade são: composição estrutural por fio metálico único e geometria helicoidal em espiral em célula aberta (SANGIORGI *et al.*, 2007).

Ainda em relação à geometria do dispositivo endovascular avaliado, a ausência de pontos ou hastes de conexão entre seus vértices pode predispor ao desarranjo de suas células durante os processos de contração, expansão e atuação em sistema cíclico, porém o revestimento de PTFE em dupla camada tipo sanduíche proporciona estabilidade à estrutura metálica com manutenção da sua geometria inicial (SANGIORGI *et al.*, 2007), fato observado em todos os protótipos submetidos ao TFA nesse estudo.

Os testes *in vitro* de fadiga pulsátil, utilizando artérias simuladas com frequência acelerada, são utilizados e recomendados pelos órgãos reguladores internacionais, para a aprovação na fabricação e comercialização de dispositivos médicos cardiovasculares, incluindo os stents vasculares periféricos (PELTON *et al.*, 2011).

A integração de novos métodos e estratégias de teste nas etapas de desenvolvimento, teste e regulação de novos produtos tem sido apresentada com exemplos da aplicação de métodos computacionais e *in vitro*, os quais possuem ampla eficácia no fornecimento de informações precisas que podem em muito se aproximar do ambiente e organismo real. Além disso, tais ferramentas são ambientalmente mais adequadas pela possibilidade de reduzir testes em animais e/ou humanos (CRAWFORD *et al.*, 2017).

As metodologias tradicionais baseadas em modelos animais tendem a ser mais demoradas na obtenção de resultados consistentes dispendiosas, como é caso de estudos em cancerologia com roedores cuja duração é de no mínimo 24 meses. A menor eficiência e o alto custo também podem gerar um alto teor de resíduos e produtos químicos não testados e recém-inventados, sob aguardo de aprovação para entrar no mercado. Além disso, há uma crescente pressão social em torno do uso ético de animais de laboratório para testagem de produtos de uso humano (ZHANG *et al.*, 2018).

Há de se ressaltar que a inclusão de aspectos relacionados à saúde ambiental e do indivíduo se tornou significativamente importante. Assim, considerações sobre o comportamento e a atividade de uma determinada molécula ou material durante seu uso são cruciais não apenas para o sucesso econômico, mas também para a aceitação do consumidor. Levando em consideração esse aspecto, as testagens *in vitro* e computacionais são os modelos mais promissores quanto a testagem do comportamento e atividade de novas substâncias e produtos, respeitando os aspectos ambientais e de saúde (ANASTAS; EGHBALI, 2010; CRAWFORD *et al.*, 2017).

Neste estudo, os 6 dispositivos usados no ensaio mecânico foram aprovados ao TFA após um total de 400 milhões de ciclos sob condições fisiológicas simuladas, sem interferência da angulação do teste e da sobreposição dos stents. Dessa forma, os stents submetidos ao TFA apresentaram sucesso em relação à resistência estrutural à fadiga, numa previsão aproximada de uso de 10 anos em humanos (PELTON *et al.*, 2008; GONG *et al.*, 2009; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2010; AMERICAN NATIONAL STANDARD, 2012).

Apesar da angulação do ensaio mecânico e da interposição dos dispositivos durante o TFA não terem determinado maior risco para fratura nos stents testados para o sucesso, esses dois fatores apresentam-se como condições de risco para fadiga dos stents vasculares periféricos na prática clínica (AURICCHIO *et al.*, 2015).

A análise da deformação radial e das pressões impostas durante o TFA identificou uma variação estatisticamente significativa da deformação radial ($p < 0,001$), conforme esperado em um regime cíclico pulsátil, porém com uma média semelhante ao descrito na literatura (BOECK *et al.*, 2015). Já a variação do regime de pressão (normotensão e hipertensão) imposto ao protótipo durante todo o TFA não determinou uma variação significativa da sua deformação radial ($p = 0,54$) e, dessa forma, não teve influência no comportamento de fadiga dos dispositivos testados.

Segundo Gong *et al.* (2009), a análise *in vitro* da resistência à fadiga por carga cíclica pode ser conduzida sob duas perspectivas: teste para o sucesso ou teste para a fratura.

No teste para o sucesso, modelo utilizado na análise *in vitro* do protótipo estudado, os stents são testados em regime cíclico sob condições simuladas de pressão pulsátil e complacência de pseudoartéria (*mock vessel*), até atingirem um número pré-determinado de ciclos e, então, submetidos à análise estrutural na pesquisa de fraturas e/ou trincas. Porém, apesar da definição de durabilidade de fadiga dos stents periféricos e aprovação pelos órgãos reguladores através do teste para o sucesso, esse método não é isento de críticas visto que informações referentes à previsão da fratura e seus fatores de risco não são obtidas (PELTON *et al.*, 2008).

No teste para a fratura, os dispositivos são submetidos ao estresse cíclico contínuo até que a fratura da sua estrutura ocorra e, assim, informações adicionais ao longo de todo processo de exaustão são alcançadas (GONG *et al.*, 2009). Entretanto, esse modelo de avaliação apresenta como principais desvantagens a longa duração e a imprevisibilidade do tempo total necessário para que a fratura ocorra (DORDONI *et al.*, 2015). Ainda não há um consenso em relação ao melhor método de condução dos testes não clínicos de engenharia para análise de fadiga dos stents periféricos (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2010; AMERICAN NATIONAL STANDARD, 2012).

É importante ressaltar que, de uma forma geral, os testes experimentais *in vitro* apresentam como principais desvantagens a longa duração, a necessidade de aparelhagem específica, a complexidade na reprodução de modelos fisiológicos e a dificuldade na análise biomecânica (DORDONI *et al.*, 2015).

Assim sendo, os testes computacionais do comportamento de fadiga dos stents vasculares periféricos vem ganhando espaço na última década e sua indicação na análise de fadiga dos stents vasculares periféricos é bem definida pela ISO 25539-2 (AMERICAN NATIONAL STANDARD, 2012), tendo vários estudos descritos na literatura atual (ETRINI *et al.*, 2015; DORDONI *et al.*, 2015; HSIAO *et al.*, 2014; AURICCHIO *et al.*, 2015; LEI *et al.*, 2019).

A avaliação estrutural do modelo proposto realizada através da associação entre TFA e análise computacional pelo MEF teve por objetivos validar o método computacional, reduzir o tempo total da análise estrutural e obter informações em relação a vida em fadiga do stent periférico recoberto analisado.

Tradicionalmente, a avaliação da comportamento e segurança de novos dispositivos médicos se baseia em testes em animais, mas a promoção da substituição, redução e refinamento de testes em animais tem elevado substancialmente nos últimos anos. Além disso, é importante considerar que as abordagens tradicionais para avaliar a ação de um dispositivo são insuficientes para prever adequadamente quando tal dispositivo está associado a outros ou submetido a diferentes condições ambientais e fisiológicas, especialmente quando a experimentação possui baixa duração de tempo. Portanto, as testagens de simulação são necessárias e importantes para uma avaliação segurança e eficiente de novos dispositivos, especialmente a simulação baseada em testes mecânicos *in vitro* em combinação com a modelagem computacional (DOKE; DHAWALE, 2015; CONWAY *et al.*, 2017; SAWYER; GLEESON, 2018).

Nos stents vasculares periféricos, alguns autores definem que a associação entre ensaio mecânico e simulação numérica pode determinar com maior precisão o local e os fatores de risco para a fratura inicial desses dispositivos. Assim, avanços estruturais podem ser obtidos e determinar melhor desempenho à longo prazo dos dispositivos cardiovasculares (PELTON *et al.*, 2008; AURICCHIO *et al.*, 2015).

Alaimo *et al.* (2017), em um estudo sobre otimização do design de um modelo de stent de nitinol autoexpansível, destacam a importância das ferramentas avançadas de engenharia utilizadas na otimização da durabilidade dos dispositivos médicos e confirmam que mudanças no design da haste de conexão do modelo de stent estudado levam a uma distribuição mais uniforme das tensões ao longo de toda sua estrutura e, assim, aumentam sua durabilidade.

Grujicic *et al.* (2012), descreveram a associação entre MEF e técnicas avançadas de análise de durabilidade em fadiga de stents periféricos autoexpansíveis de nitinol no desenvolvimento de modelos com maior vida útil em regime de alto ciclo.

Dordoni *et al.* (2015), enfatizam a necessidade de testes experimentais para a verificação e validação dos métodos de engenharia computacional para a análise do comportamento de fadiga dos stents de nitinol, através da correta caracterização das propriedades e do limite de fadiga do material.

Pesquisas mostram que os testes computacionais de dispositivos e medicamentos usados no tratamento de DCVs e periféricas têm o potencial de melhorar o tratamento dos pacientes e reduzir a necessidade de testes em animais. Em geral, uma variedade de espécies de animais - incluindo ratos, camundongos, coelhos e suínos - é usada todos os anos em

pesquisas que visam prever os possíveis efeitos colaterais de medicamentos para o coração em humanos (PASSINI *et al.*, 2018).

Um exemplo é recente é a testagem de novas drogas cardíacas em um "ser humano virtual". Os modelos computacionais que representam células cardíacas humanas revelam maior precisão (89-96%) nos resultados em relação aos modelos animais quanto a previsão de efeitos adversos, como arritmias (TRAYAOVA *et al.*, 2016; VAGOS *et al.*, 2018).

As análises de modelos computacionais têm promovido vantagens adicionais ao reduzir os experimentos com uso de animais, especialmente nas fases iniciais dos testes de novas drogas, além de melhorar a segurança dos medicamentos ao reduzir o risco dos pacientes durante os ensaios clínicos, e acelerar o desenvolvimento de novas drogas para os pacientes com necessidades urgentes de cuidados de saúde (GRAHAM; PRESCOTT, 2015; RAJES; BAJIC, 2016; VAGOS *et al.*, 2018).

Na análise computacional realizada nesse estudo, foi simulado o uso do stent recoberto autoexpansível em artéria periférica com estenose de 50% por placa de ateroma sob sistema pulsátil e condições fisiológicas, após sua validação através da comparação de resultados com o teste mecânico *in vitro* realizado previamente.

Obeve-se como resultado a identificação dos vértices como os pontos de maior tensão e risco de fratura, fato já descrito na literatura (PETRINI *et al.*, 2012; AURICCHIO *et al.*, 2015; DORDONI *et al.*, 2015). Porém, essas tensões máximas foram inferiores ao limite máximo de deformação do nitinol, comprovando a segurança de uso do protótipo de stent vascular periférico recoberto nas condições de contorno.

Além disso, observou uma distribuição homogênea ao longo dos demais segmentos da estrutura metálica do protótipo, eliminando um ponto crítico de tensão e possível fadiga, as junções, fato observado através das análises computacionais dos stents autoexpansíveis de nitinol com hastes de conexão entre as células (NASCIMENTO *et al.*, 2015; DORDONI *et al.*, 2015).

Os resultados atuais com a abordagem computacional trazem importantes conclusões em relação a durabilidade e performance dos stents coronarianos e periféricos. Dentre elas, podemos citar: os locais de maior tensão com maior risco de fratura na estrutura dos stents são os pontos de maior curvatura e as cargas impostas aos stents através da flexão dos membros e dos movimentos da parede cardíaca que exercem carga superior ao estresse pulsátil luminal (LI *et al.*, 2010; AURICCHIO *et al.*, 2015).

Apesar dos testes computacionais serem realizados em um curto período de tempo e existirem vários modelos vigentes capazes de identificar as causas e os pontos de maior risco de fadiga das microestruturas, dificuldades na sua validação e na simulação numérica dos processos envolvidos na fabricação, encapsulamento e comportamento *in vivo* dos stents ainda é um desafio (AURICCHIO *et al.*, 2015).

8- CONCLUSÃO

Nas condições estudadas, conclui-se que o modelo analisado de stent periférico recoberto apresenta resistência estrutural adequada, numa previsão de uso de 10 anos em humanos.

A análise *in vitro* demonstrou nenhuma fratura ou perda da integridade total do revestimento do protótipo por análise macroscópica e microscópica de toda a amostra.

A análise computacional sob condições típicas de uso do modelo apresentado foi satisfatória em relação ao critério de vida à fadiga e foi capaz de demonstrar os pontos de maior tensão localizada e, conseqüentemente, maior risco de fratura a longo prazo.

9- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABOYANS, V., *et al.* The general prognosis of patients with peripheral arterial disease differs according to the disease localization. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 55, n. 9, p. 898-903, 2010.

AGGARWAL, S.; *et al.* Rehabilitation therapy in Peripheral Arterial Disease. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 32, n. 10, p. S375-S381, 2016.

ALAIMO, G.; *et al.* Multi-objective optimization of nitinol stent design. **Medical Engineering and Physics**, v. 47, p. 13-24, 2017.

AMERICAN NATIONAL STANDARD. ANSI/AAMI/ISO 25539-2: 2012 **Cardiovascular implants - Endovascular devices - Part. 2: Vascular Stent**. Ed. 2017. Switzerland: 2012.

ANASTAS, P.; EGHBALI, N. Green Chemistry: principles and practice. **Chemical Society Reviews**, v. 39, p. 301–312, 2010.

ANTONIADIS, A. P.; *et al.* Biomechanical Modeling to Improve Coronary Artery Bifurcation Stenting. **JACC: Cardiovascular Intervention**, v. 8, n. 10, 2015.

ARNOLD, S. V. Current Indications for Stenting: Symptoms or Survival ^{CME}. **Methodist DeBakey cardiovascular journal**, v. 14, n. 1, p. 7–13, 2018.

ARORA, T.; *et al.* Substitute of Animals in Drug Research: An Approach Towards Fulfillment of 4R's. **Indian journal of pharmaceutical sciences**, v. 73, n. 1, p. 1–6, 2011.

ARORA, T.; *et al.* Substitute of Animals in Drug Research: An Approach Towards Fulfillment of 4R's. **Indian journal of pharmaceutical sciences**, v. 73, n. 1, p. 1–6, 2011.

ARTS, K.; *et al.* Digital technology and the conservation of nature. **Ambio**, v. 44, n. 4, p. 661–673, 2015.

AURICCHIO, F.; *et al.* Fatigue of metallic stents: from clinical evidence to computational analysis. **Annals of Biomedical Engineering**, v. 44, n. 2, p. 287-301, 2015.

AZO MATERIALS. Understanding Fluoropolymers. Feb. 2019. Disponível em: <<https://www.azom.com/article.aspx?ArticleID=17673>>. Acesso em: 17 de setembro de 2019.

BEAGLE, R.; YACH, D. Globalisation and the prevention and control of non-communicable disease: the neglected chronic diseases of adults. **Lancet**, v. 362, n. 9387, p. 903-8, 2015.

BENJAMIN, E. J. *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics - 2018 Update: A report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 137, n. 12, p. 67-492, 2018.

BENJAMIN, E. J.; *et al.* American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, v. 135, n. 10, e146–e603, 2017.

BERGER, J. S.; HIATT, W. R. Medical therapy in peripheral artery disease. *Circulation*, v. 126, n. 4, p. 491–500, 2012.

BHATNAGAR, A. Environmental Determinants of Cardiovascular Disease. *Circulation research*, v. 121, n. 2, p. 162–180, 2017.

BLANCO, P. J.; FEIJOÓ, R. A. A 3D-1D-0D computational model for the entire cardiovascular system. *Mecânica Computacional*, v. 29, p. 5887-5911, 2010.

BOECK, M. *et al.* Investigation of the dynamic diameter deformation of vascular stents during fatigue testing with radial loading. *Current Direction in Biomedical Engineering*, v.1, n. 1, p. 519-523, 2015.

BOESE, A. *et al.* Increasing the visibility of thin NITINOL vascular implants. *Current Direction in Biomedical Engineering*, v.1, n. 1, p. 503-506, 2015.

BOSIERS, M. *et al.* Nitinol stent implantation in long superficial femoral artery lesions: 12-month results of the DURABILITY I study. *Journal of Endovascular Therapy*, v. 16, n. 3, p. 261-269, 2009.

BOSIERS, M. *et al.* Results of the Protégé EverFlex 200-mm-long nitinol stent (ev3) in TASC C and D femoropopliteal lesions. *Journal of Vascular Surgery*, v. 54, n. 4, p. 1042-1050, 2011.

BRIGGS, A. C.; *et al.* Association between the food and physical activity environment, obesity, and cardiovascular health across Maine counties. *BMC public health*, v. 19, n. 1, p. 374, 2019.

CHAMLIAN, T. R. Uso de próteses em amputados de membros inferiores por doença arterial periférica. *Einstein*, v. 12, n. 4, p. 440–446, 2014.

COLYER Jr, W. Rx Herculink Elite® renal stent system: a review of its use for the treatment of renal artery stenosis. *Medical Devices: Evidence and Research*, v. 5, p. 67-73, 2012.

CONWAY, C.; *et al.* Numerical Simulation of Stent Angioplasty with Predilation: An Investigation into Lesion Constitutive Representation and Calcification Influence. *Annals of biomedical engineering*, v. 45, n. 9, p. 2244–2252, 2017.

CRAWFORD, S. E.; *et al.* Toxicology: a strategy for sustainable chemical and material development. *Environmental sciences Europe*, v. 29, n. 1, 2017.

DOKE, S. K.; DHAWALE, S. C. Alternatives to animal testing: A review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, v. 23, n. 3, p. 223–229, 2015.

DOOMERNIK, D. E. *et al.* The role of superficial femoral artery endoluminal by pass in long de novo lesions and in-stent restenosis. *Journal of Cardiovascular Surgery*, v. 53, n. 4, p. 447-57, 2012.

DORDONI, E. L. *et al.* Computational modeling to predict fatigue behavior of NiTi stents : what do we need. **Journal of Functional Biomaterias**, v. 6, n. 2, p. 299–317, 2015.

DOTORRI, S. *et al.* Mechanical behavior of peripheral stents and stent-vessel interaction: A computational study. **International Journal for Computational Methods in Engineering Science and Mechanics**, v. 17, n. 3, p. 196-210, 2016.

ECKELMAN, M. J.; *et al.* Life cycle environmental emissions and health damages from the Canadian healthcare system: An economic-environmental-epidemiological analysis. **PLoS medicine**, v. 15, n. 7, e1002623, 2018.

ETRINI, L. O. P. *et al.* A computational approach for the prediction of fatigue behaviour in peripheral stents : application to a clinical case. **Annals of Biomedical Engineering**, v. 44, n. 2, p. 536-547, 2015.

FATMI, Z.; COGGON, D. Coronary heart disease and household air pollution from use of solid fuel: a systematic review. **British medical bulletin**, v. 118, n. 1, p. 91–109, 2016.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Guidance for industry and FDA staff non-clinical engineering tests and recommended labeling for intravascular stents and associated delivery systems**. Ed. 2015. Rockville, 2010. 10 p.

FORTIER, A.; *et al.* Review of biomechanical studies of arteries and their effect on stent performance. **IJC Heart & Vessels**, v. 4, p. 12–18, 2014.

FRANÇA, L. H. G.; PEREIRA, A. H. Atualização sobre endopróteses vasculares (stents): Dos estudos experimentais à prática clínica. **Jornal Vascular Brasileiro**, São Paulo, v. 7, n. 4, p. 351–363, 2008.

FRANCIS, A. *et al.* Iron and iron-based alloys for temporary cardiovascular applications. **Journal of Material Scienci Materials in Medicine**, v. 26, n. 3, p. 1–16, 2015.

FROTSCHER, M. *et al.* K. In situ scanning electron microscopic study of structural fatigue of struts , the characteristic elementary building units of medical stents. **Materials Science and Engnieering**, v. 482, p. 160–165, 2008.

GONG, X. Y. *et al.* Fatigue to fracture : an informative, fast , and reliable approach for assessing medical implant durability. **Journal of ASTM International**, v. 6, n. 7, p. 1–10, 2009.

GRAHAM, M. L.; PRESCOTT, M. J. The multifactorial role of the 3Rs in shifting the harm-benefit analysis in animal models of disease. **European journal of pharmacology**, v. 759, p. 19–29, 2015.

GRAY, B. H.; BUCHAN, J. A. The treatment of superficial femoral artery in-stent reestenosis. **JACC: Cardiovascular Interventions**, v. 9, n. 13, p. 1393-1396, 2016.

GREGORI, F.; *et al.* Acompanhamento farmacoterapêutico em pacientes dislipidêmicos de um lar idosos da cidade de Novo Hamburgo-RS. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 16, n. 1, p. 171-180, 2013.

- GRUJICIC, M. *et al.* Fatigue-life computational analysis for the self-expanding endovascular nitinol stents. **Journal of Materials Engineering and Performance**, v.21, n.11, p. 2218-2230, 2012.
- GUÉRIOS, E. E. *et al.* Stents. Uma revisão da literatura. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, São Paulo, v. 71, p. 77–87, 1998.
- GUERRA, A. J.; CIURANA, J. Stent's Manufacturing Field: Past, Present, and Future Prospects. **Angiography**, 2019.
- HARDALOV, C. M. *et al.* Finite Element Analysis of Cardiovascular Stents. **Assumption University Journal of Technology**, v. 16, n. 4, p. 206-214, 2013.
- HENRY, B. J. *et al.* A clinical review of the application of polymer of low concern and regulatory criteria for fluoropolymers. **Integrated Environmental Assessment and Management**, v. 14, n. 3, p. 316-334, 2017.
- HENRY, M. *et al.* Which Stent for Which Lesion in Peripheral Interventions?. **Texas Heart Institute Journal**, v. 27, n. 2, p. 119-126, 2010.
- HSIAO, H.; YIN, M. An intriguing design concept to enhance the pulsatile fatigue life of self-expanding stents. **Biomedical Microdevices**, v.16, n. 1, p. 133–141, 2014.
- JAFF, M. *et al.* Standard evaluation and reporting of stent fractures in clinical trials of noncoronary devices. **Catheterization Cardiovascular Interventions**, v.70, n. 3, p. 460–462, 2007.
- JAMSHIDI, P. *et al.* Covered stents: A review. **International Journal of Cardiology**, v. 130, n. 3, p. 310-318, 2008.
- KAKKAR, A. M.; ABBOTT, J. D. Percutaneous versus surgical management of lower extremity peripheral artery disease. **Current Atheroscler. Reports**, New York, v. 17, n. 2, p. 1-9, 2015.
- KANDASWAMY, E.; ZUO, L. Recent Advances in Treatment of Coronary Artery Disease: Role of Science and Technology. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 2, p. 424, 2018.
- KANSAGRA, K. *et al.* Advanced endografting techniques : snorkels , chimneys , periscopes , fenestrations , and branched endografts. **Cardiovascular Diagnosis and Therapy**, v. 8, n. 1, p. 175–183, 2018.
- KLEINSTREUER, C. *et al.* A computational mechanics of nitinol stent grafts. **Journal of biomechanics**, v. 41, n. 11, p. 2370–2378, 2008.
- KUDAGI, V. S; WHITE, C. J. Endovascular stents: a review of their use in peripheral arterial disease. **American Journal of Cardiovascular Drugs**, v. 13, n. 3, p. 199–212, 2013.
- KUFNER, S. *et al.* Covered stents for endovascular repair of iatrogenic injuries iliac and femoral arteries. **Cardiovascular Revascularization Medicine**, v. 16, n. 3, p.156-162, 2015.

LAKSHMANAN, A.; CHAKRABORTY, S. K. Recycling of Polytetrafluoroethylene (PTFE) Scrap Materials. **Sintering Techniques of Materials**, 2015.

LEI, L. *et al.* Finite elements analysis for fatigue behavior of a self-expanding nitinol peripheral stent under physiological biomechanical conditions. **Computers in Biology and Medicine**, v. 104, p. 205-214, 2019.

LEIGHTON, F.; POLIC, G.; STROBEL, P. Health impact of Mediterranean diets in food at work. **Public Health Nutrition**, v. 12, n. 9A, p. 1635–43, 2009.

LENTSCK, M. H.; MATHIAS, T. A. F. Interações por doenças cardiovasculares e a cobertura da estratégia saúde da família. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, São Paulo, v. 23, n. 4, p. 611-619, 2015.

LI, J. *et al.* Fatigue life analysis and experimental verification of coronary stent. **Heart Vessels**, v. 25, p. 333-337, 2010.

LIANG, F. *et al.* Multi-scale modeling of the human cardiovascular system with applications to aortic valve and arterial stenoses. **Medical & Biological Engineering and Computing**, v.47, n. 7, p. 743-755, 2009.

LIDA, O. *et al.* Influence of stent fracture on the long-term patency in the femoro-popliteal artery: experience of 4 years. **JACC: Cardiovascular Interventions**, v. 2, n. 7, p. 665-671, 2009.

LIM, C. C.; *et al.* Mediterranean Diet and the Association Between Air Pollution and Cardiovascular Disease Mortality Risk. **Circulation**, 2019.

LOBATO, A. C., CAMACHO-LOBATO, L. Endovascular treatment of complex aortic aneurysms using the sandwich technique. **Journal of Endovascular Therapy**, v.19, p. 691-706, 2012.

LOUZADA, M. L. C.; *et al.* Alimentos ultraprocessados e perfil nutricional da dieta no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 39, n. 48, p. 1-11, 2015.

LUCENA, K. A. M. **Problemas ambientais gerados por aterros de resíduos sólidos não controlados: o caso de Ipueira-RN. 2016.** 63f. Monografia (Graduação em Geografia) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Caicó, RN, 2016.

MACKERLE, J. Finite element modelling and simulations in cardiovascular mechanics and cardiology: A bibliography 1993-2004. **Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering**, v. 8, n. 2, p. 59-81, 2005.

MAKDISSE, M. *et al.* Prevalência e fatores de risco associado à doença arterial Periférica no projeto Corações do Brasil. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, São Paulo, v. 91, n.6, p. 402–414, 2008.

MALECKIS, K.; *et al.* Nitinol Stents in the Femoropopliteal Artery: A Mechanical Perspective on Material, Design, and Performance. **Annals of biomedical engineering**, v. 46, n. 5, p. 684–704, 2018.

MANSUR, A. P.; FAVARATO, D. Trends in mortality rate from cardiovascular disease in Brazil, 1980-2012. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, São Paulo, v. 107, p. 20–25, 2016.

MARREY, R. *et al.* Validation fatigue safety factor calculation methods for cardiovascular stents. **Journal of Biomedical Engineering**, v. 140, n. 6, p. 1-32, 2018.

MARSDEN, A. L. Simulation based planning of surgical interventions in pediatric cardiology. **Physics of fluids (Woodbury, N.Y. : 1994)**, v. 25, n. 10, e.101303, 2013.

MASTRACCI, T. M. *et al.* Effect of branch stent choice on branch-related outcomes in complex aortic. **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery**, v. 51, n. 4, p. 536-42, 2016.

McGUINN, L. A.; *et al.* Association between satellite-based estimates of long-term PM2.5 exposure and coronary artery disease. **Environmental Research**, v. 145, p. 9-17, 2016.

MCKEEN, L. W. Fluoropolymers. **Film Properties of Plastics and Elastomers**, p. 255–313, 2012.

MELZER, A.; STOECKEL, D. Function and performance of nitinol vascular implants. **The Open Medical Devices Journal**, v.2, p.32-41, 2010.

MULLER-HULSBECK, *et al.* Comparison of second-generation stents for application in the superficial femoral artery: an in vitro evaluation focusing on stent design. **Journal of Endovascular Therapy**, v. 17, n. 6, p. 767-776, 2010.

NASCIMENTO, B. R. *et al.* Trends in procedure type, morbidity and in-hospital outcomes of patients with peripheral artery disease: data from the brazilian public health system. **Annals of Vascular Surgery**, v. 31, p. 143–151, 2016.

NASCIMENTO, C. N; CARNEIRO, J. R. G.; MAGALHÃES Jr, P. A. A. Avaliação de um modelo de stent pelo método de elementos finitos. **XXXVI Iberian Latin-American Congress on Computational Methods in Engineering**, p. 22-25, 2015.

NASEEM, R.; *et al.* Experimental and computational studies of poly-L-lactic acid for cardiovascular applications: recent progress. **Mechanics of Advanced Materials and Modern Processes**, v. 3, n. 1, 2017.

NEIL N. Stent fracture in the superficial femoral and proximal popliteal arteries : literature summary and economic impacts. **Perspectives in Vascular Surgery and Endovascular Therapy**, v. 25, n. 1-2, p. 20-27, 2015.

NELKEN, N.; SCHNEIDER, P. A. Advances in stent technology and drug-eluting stents. **Surgical Clinics of North America**, v. 84, n. 5, p. 1203–1236, 2004.

NIKANOROV, A. *et al.* Fracture of self-expanding nitinol stents stressed in vitro under simulated intravascular conditions. **Journal of Vascular Surgery**, v. 48, n. 2, p. 435-440, 2008.

O'BRIEN, B; CARROL, W. The evolution of cardiovascular stent materials and surfaces in response to clinical drivers: A review. **Acta Biomaterialia**, v. 5, p. 945-958, 2009.

ODEGAARD, A. O.; *et al.* Western-style fast food intake and cardiometabolic risk in an Eastern country. **Circulation**, v. 126, n. 2, p. 182–188, 2012.

PADILHA, V. Desejar, comprar e descartar: da persuasão publicitária à obsolescência programada. **Ciência e Cultura**, v. 68, n. 4, p. 46-49, 2016.

PASSINI, E.; *et al.* Why computer simulatios should replace animal testing for heart drugs. **Cardiology**, 2018.

PEDRAZA, D. F. Nutrição em Saúde Pública. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 13, n. 3, p. 267-268, 2013.

PELTON, A. R. *et al.* Fatigue and durability of nitinol stents. **Journal of Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 1, n. 2, p. 153–164, 2008.

PELTON, A. R. Nitinol Fatigue : A review of microstructures and mechanisms. **Journal of Materials Engineering and Performance**, vol. 20, n. July, p. 613-617, 2011.

PETRINI, L. *et al.* Fatigue behavior characterization of nitinol for peripheral stents. **Functional Materials Letters**, v. 5, n. 1, p. 1–4, 2012.

POTT, C. M.; ESTRELA, C.C. Histórico ambiental: desastres ambientais e o despertar de um novo pensamento. **Estudos avançados**, v. 31, n. 89, p. 271-283, 2017.

PRÜSS-USTÜN, A.; *et al.* Diseases due to unhealthy environments: an updated estimate of the global burden of disease attributable to environmental determinants of health. **Journal of public health (Oxford, England)**, v. 39, n. 3, p. 464–475, 2017.

PRÜSS-ÜSTÜN, A.; *et al.* Preventing disease through healthy environments: a global assessment of the burden of disease from environmental risks. **World Health Organization**, 2016.

RAIES, A. B.; BAJIC, V. B. In silico toxicology: computational methods for the prediction of chemical toxicity. Wiley interdisciplinary reviews. **Computational molecular science**, v. 6, n. 2, p. 147–172, 2016.

RAZAVI, M. *et al.* The initial report on 1-year outcomes of the feasibility study of the VENITI VICI VENOUS STENT in sintomatic iliofemoral venous obstruction. **Journal of Vascular Surgery: Venous and and Lymphatic Disorders**, v. 6, n. 2, p.192-200, 2017.

ROBERTSON, S. W.; PELTON, A. R.; RITCHIE, R. O. Mechanical fatigue and fracture of nitinol. **International Materials Reviews**, v. 57, n. 1, p. 1–36, 2012.

ROBERTSON, S. W.; RITCHE R. O. In vitro fatigue – crack growth and fracture toughness behavior of thin-walled superelastic nitinol tube for endovascular stents : a basis for defining the effect of crack-like defects. **Biomaterials**, v. 28, n. 4, p. 700–709, 2007.

SALAS-SALVADO, J.; BULLO, M.; ESTRUCH, R. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. **Annals of Internal Medicine**, v. 160, n. 1, p. 1–10, 2014.

SALLIS, J. F.; *et al.* Role of built environments in physical activity, obesity, and cardiovascular disease. **Circulation**, v. 125, n. 5, p. 729–737, 2012.

SANGIORGI, G. *et al.* Engineering aspects of stent design and their translation into clinical practice. **Anali dell'Istituto Superiore di Sanità**, v. 43, n. 1, p. 89-100, 2007.

SAWYER, A.; GLEESON, A. Animal models and virtual reality. **BioTechniques**, v. 65, n. 2, p. 55–60 2018.

SCHEINERT, D. *et al.* Prevalence and clinical impact of stent fractures after femoropopliteal stenting. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 45, n. 2, p. 312–315, 2005.

SCHILLINGER, M; MINAR, E. Past, present and future of femoropopliteal stenting. **Journal of Vascular Therapy**, sup. I, n. 16, p. 1147-152, 2009.

SEKHOTHA, M. M.; *et al.* Exposure to Agrochemicals and Cardiovascular Disease: A Review. **International journal of environmental research and public health**, v. 13, n. 2, 229, 2016.

SHISHEHBO, M. H.; JAFF, M. R. Percutaneous therapies for peripheral artery disease. **Circulation**, v. 134, p. 2008-2027, 2016.

SILVA, H. P. **Os riscos dos agrotóxicos na saúde e no ambiente: estudo de caso na zona rural de Ipanguaçu/RN**. Trabalho de Conclusão de Curso (Tecnologia em Agroecologia) – Instituto Federal do Rio Grande do Norte, RN, 2017.

SIMÃO, M. *et al.* Structural analysis of two different stent configurations. **Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering**, v. 20, n. 8, p. 869-883, 2017.

SOARES, J. S.; *et al.* Biomechanical Behavior of Bioprosthetic Heart Valve Heterograft Tissues: Characterization, Simulation, and Performance. **Cardiovascular engineering and technology**, v. 7, n. 4, p. 309–351, 2016.

SOTERIADES, E. S.; *et al.* Cardiovascular disease in US firefighters: a systematic review. **Cardiology in Review**, v 19, n. 4, p. 202–15, 2011.

SOUZA, B. V. **Dispositivos médicos: Uma análise de similares de implantes cardiovasculares (stents)**. 2009. 45f. Trabalho de Conclusão de Curso (Engenharia de Materiais) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2009.

STAPLETON, P. A.; *et al.* Xenobiotic particle exposure and microvascular endpoints: a call to arms. **Microcirculation (New York, N.Y.: 1994)**, v. 19, n. 2, p. 126–142, 2012.

STROHBACH, A.; BUSCH, R. Polymers for Cardiovascular Stent Coatings. **International Journal of Polymer Science**, v. 2015, p. 1–11, 2015.

TAKAHASHI, B. X. Metodologia moderna para análise de fadiga baseada em elementos finitos de componentes sujeitos a fadiga uni e multiaxial. 2014. Dissertação (Mestrado em Engenharia Mecânica) – Escola Politécnica, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

TANWAR, V.; *et al.* Cardiac pathophysiology in response to environmental stress: a current review. **Current Opinion in Physiology**, v.1, p. 198–205, 2018.

TAYLOR, C. A.; FIGUEROA, C. A. Patient-specific modeling of cardiovascular mechanics. **Annual review of biomedical engineering**, v. 11, p. 109–134, 2009.

TOWNSEND, N. *et al.* Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. **European Heart Journal, London**, v. 37, n. 42, p. 3232–3245, 2016.

TRAYANOVA, N. A.; CHANG, K. C. How computer simulations of the human heart can improve anti-arrhythmia therapy. **The Journal of physiology**, v. 594, n. 9, p. 2483–2502, 2016.

URICCHIO, F. A. *et al.* Fatigue of metallic stents : from clinical evidence to computational analysis. **Annals of Biomedical Engineering**, v. 44, n. 2, p. 287-301, 2015.

VADUGANATHAN, M.; *et al.* Risk of Cardiovascular Hospitalizations from Exposure to Coarse Particulate Matter (PM10) Below the European Union Safety Threshold. **American Journal of Cardiology**, v. 117, n. 8, p. 1231-5, 2016.

VAGOS, M.; *et al.* Computational Modeling of Electrophysiology and Pharmacotherapy of Atrial Fibrillation: Recent Advances and Future Challenges. **Frontiers in physiology**, v. 9, e. 1221, 2018.

WAHAB, A.; *et al.* The effect of pesticide exposure on cardiovascular system: a systematic review. **International Journal of Community Medicine and Public Health**, v. 3, n. 1, p. 1-10, 2016.

WHITE, C. J.; GRAY, W. A. Endovascular therapies for peripheral arterial disease: an evidence-based review. **Circulation**, v. 116, p. 2203-2215, 2007.

WHITE, R. *et al.* Results of multicenter trial for the treatment of traumatic vascular injury with a covered stent. **The Journal of Trauma, Injury, Infection and Critical Care**, v. 60, n. 6, p. 1189-96, 2006.

WIESINGER, B. *et al.* PTFE-covered self-expanding nitinol stents for the treatment of severe iliac and femoral artery stenoses and occlusions: final results from a prospective study. **Journal of Endovascular Therapy**, v. 12, n. 2, p. 240-246.

WISEMAN, J. T. *et al.* Endovascular versus open revascularization for peripheral arterial disease. **Annals of Surgery**, v. 265, n. 2, p. 424-430, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Media centre, Obesity and overweight. 2017. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>. Acesso em: 17 de setembro de 2019.

YOON, N. K. *et al.* Stent technology in ischemic stroke. **Neurosurgical Focus**, v. 42, n. 4, e.11, 2017.

YU, W; JIANG W. J. Stenting for intracranial stenosis: potential future for the prevention of disabling or fatal stroke. **Stroke and Vascular Neurology**, snv-000158, 2018.

ZAKY, A.; *et al.* Inhaled matters of the heart. **Cardiovascular regenerative medicine**, v. 2, e997, 2015.

ZANNIN: Application of Artificial Neural Networks for Noise Barrier Optimization

ZHANG, Q.; *et al.* Bridging the Data Gap From in vitro Toxicity Testing to Chemical Safety Assessment Through Computational Modeling. **Frontiers in Public Health**, v. 6, 2018.

ZHANG, R.; *et al.* of water environmental capacity and pollution load reduction using QUAL2K for water environmental management. **International journal of environmental research and public health**, v. 9, n. 12, p. 4504–4521, 2012.

ZHOU, L.; *et al.* Numerical and experimental investigation of carbon monoxide spread in underground mine fires. **Journal of fire sciences**, v. 36, n. 5, p. 406–418, 2018.

FONTES CONSULTADAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **Coletânea de normas técnicas: elaboração de TCC, dissertação e teses**. Rio de Janeiro, 2012. 85p.

MORETTI, I. “**Regras da ABNT para TCC: conheça as principais normas**”. 2019.
Disponível em: <https://viacarreira.com/regras-da-abnt-para-tcc-conheca-principais-normas>.
Acesso em: 01/07/2019.

APÊNDICES

APÊNDICE A

ANSI/AAMI/ISSO 25539-2: 2012

Cardiovascular implants – Endovascular devices – Part 2: Vascular stents

Chapter 8.6.3.5.4

8.6.3.5.4 Fatigue durability testing

Evaluate the long-term structural integrity of the stent when subjected to simulated worst-case physiologic loads. Durability shall be evaluated for all relevant fatigue loading modes, which shall be justified based on the intended clinical use (implant location) and conditions (e.g. oversizing, overlap). Fatigue testing of the stent shall include in vitro testing until ten-year equivalent cycles have been applied to each stent AAMI under test. If the intended stent life is less than ten years, shorter duration fatigue testing might be appropriate and shall be justified. The frequency of the test shall be such that the deformation of the stent under test is no less than the deformation of the stent under the determined physiological conditions. The testing shall be conducted in an appropriate test solution, such as phosphate buffered saline, unless testing in a different environment, such as distilled water, can be justified. The testing shall be conducted at physiological temperature, unless otherwise justified.

Test conditions shall be documented and justified, and shall include the number of samples, stent sizes tested, test frequency, and other parameters used in simulating the physiological conditions. Loading/deformation modes and magnitudes and the requisite number of test cycles shall be justified by appropriate physiological models and analyses. The stent size(s) and configurations to be tested shall be selected to represent the greatest potential for fatigue failure, so that conclusions regarding the acceptable durability can be reasonably applied to other sizes and configurations not tested.

Testing to fracture shall be considered but is not a requirement. While test methods have not yet been standardized, durability testing to fracture has several potential advantages, including identification of failure modes, verification of device fatigue analysis and appropriateness of factor of safety.

Single user license. Copying, networking, and distribution prohibited.

© 2013 Association for the Advancement of Medical Instrumentation ■ ANSI/AAMI/ISO 25539-2:2012 21

APÊNDICE B

Guidance for Industry and FDA Staff

Non-Clinical Engineering Tests and Recommended Labeling for Intravascular Stents and Associated Delivery Systems: 2010 Accelerated Durability Testing Chapter III B 11

11. Accelerated Durability Testing Significance

Accelerated durability testing validates fatigue analysis. It evaluates failure modes such as fretting, abrasion, wear, and fracture. Durability testing can help in the identification of device conditions, such as manufacturing anomalies, that were not modeled using analytical or computational methods.

Recommendation

FDA recommends that accelerated durability testing of your stent address the following issues.

Sample Size

We recommend that you determine sample size based on your fatigue analysis, including boundary conditions, loading conditions, safety factors, and any other relevant factors.

We recommend that you consider a stent as one test specimen when you report reliability calculations and results. We recommend that you consider the stent as one test specimen regardless of the symmetries present in apices, repeat units, or struts of the stent.

Sizes Tested

We recommend that you select and support the stent size or sizes tested based on the stress and fatigue analyses or other factors. We recommend that the sizes tested represent the worst case fatigue life of your device.

Test Duration

We recommend that you test the durability of your stent to the equivalent of ten years of real-time use under pulsatile flow and physiologic loading that simulates blood pressure conditions in the human body. We believe that ten years of durability data provides sufficient proof of safety of the device for most patients. If you perform a rigorous and conservative fatigue analysis that indicates an acceptable analytical safety factor, you may propose to complete long-term durability testing concurrent with clinical trials and to submit the final results when they are available, but not later than at the time of PMA submission. In this case, results from testing through a minimum of one year time equivalent should be provided in support of an IDE application.

Loading and Boundary Conditions

FDA recommends that you perform long-term durability testing that models the physiological loads and boundary conditions that your stent is likely to experience under its intended use.

We recommend that you address any other types of cyclic loading, such as bending, that you anticipate your stent will experience when used as intended, and incorporate these types of loading into your testing where possible. We recommend that you explain the clinical relevance of the loading conditions used for the accelerated durability testing. If the

conditions you choose differ from the loading conditions that you modeled in the stress and fatigue analyses, we recommend that you report and explain the differences.

Stent systems should be tracked through a clinically relevant test fixture prior to deployment.

Overlapping Stents

If you expect that your stents will be overlapped during clinical procedures, we recommend that you address the possibility of the additional risk of stent failure caused by wear or other factors. Therefore, you should test overlapping stents as part of the durability experiment.

Deployment Site

*The testing should be relevant for your intended clinical use and condition. For example, we believe that most coronary stents indicated for use in non-bifurcation vessels should be deployed in a mock vessel bent to a clinically relevant radius of curvature as described in **Section IV. Non-Clinical Engineering Tests A. Material Characterization 3. Stent Corrosion Resistance – Fretting Corrosion.***

Results

We recommend that you relate the outcome of your test to the stress and fatigue analysis results.