



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS – UFAL  
INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO NA REDE NORDESTE DE BIOTECNOLOGIA  
– RENORBIO

ROSANE PEREIRA DOS REIS

**Diferença da permeabilidade *in vitro* do stent de nitinol revestido com a membrana regeneradora porosa comparado com o stent de nitinol sem revestimento**

MACEIÓ  
2020

ROSANE PEREIRA DOS REIS

**Diferença da permeabilidade *in vitro* do stent de nitinol revestido com a membrana regeneradora porosa comparado com o stent de nitinol sem revestimento**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia – RENORBIO, Ponto Focal Alagoas, Universidade Federal de Alagoas, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutora em Biotecnologia, Área de Concentração: Biotecnologia em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Benjamin Brandão Pitta.

Coorientadora: Profa. Dra. Daniele Gonçalves Bezerra.

MACEIÓ

2020

ROSANE PEREIRA DOS REIS

**Diferença da permeabilidade *in vitro* do stent de nitinol revestido com a membrana regeneradora porosa comparado com o stent de nitinol sem revestimento**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia – RENORBIO, Ponto Focal Alagoas, Universidade Federal de Alagoas, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutora em Biotecnologia, Área de Concentração: Biotecnologia em Saúde.

Aprovada em: 12/06/2020.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Guilherme Benjamin Brandão Pitta  
Orientador - Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas – UNCISAL



Profa. Dra. Daniele Gonçalves Bezerra  
Coorientadora - Universidade Federal de Alagoas - UFAL



Profa. Dra. Camila Albuquerque Melo de Carvalho  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - FMPR/USP



Prof. Dr. Célio Fernando de Sousa Rodrigues  
Universidade Federal de Alagoas – UFAL



Prof. Dr. Josealdo Tonholo  
Universidade Federal de Alagoas – UFAL



Prof. Dr. Olagide Wagner de Castro  
Universidade Federal de Alagoas – UFAL

**Catálogo na fonte Universidade  
Federal de Alagoas Biblioteca  
Central**

**Divisão de Tratamento Técnico**

Bibliotecária: Taciana Sousa dos Santos – CRB-4 – 2062

R375d Reis, Rosane Pereira dos.  
Diferença de permeabilidade *in vitro* do stent de nitinol revestido com a membrana regeneradora porosa comparado com o stent de nitinol sem revestimento / Rosane Pereira dos Reis. – 2020.

120 f. : il. ; figs. ; grafs. ; tabs. color.

Orientador: Guilherme Benjamin Brandão Pitta.

Coorientadora: Daniele Gonçalves Bezerra.

Tese (Doutorado na Rede Nordeste de Biotecnologia) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Química e Biotecnologia. RENORBIO. Maceió, 2020.

Bibliografia: f. 72-77.

Apêndice: f. 78.

Anexos: f. 79-120.

1. Permeabilidade vascular. 2. Stents. 3. Membranas porosas. I. Título.

CDU: 616-77

## DEDICATÓRIA

À Myrella Apratto, minha filha, o amor da minha vida.

## AGRADECIMENTOS

À Deus, que nunca me faltou e proporcionou tudo que preciso e mereço, fortalecendo a minha fé.

À Universidade Federal de Alagoas, Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia do RENORBIO e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela oportunidade de capacitação nessa importante área da ciência, por me permitir cursar o doutorado em uma instituição respeitada e ainda pelos auxílios financeiros.

À Representante Estadual da Renorbio do Ponto Focal Alagoas Profa. Dra. Marília Oliveira Fonseca Goulart, pelo apoio, pela forma amiga e generosa com que sempre me incentivou e ajudou.

À Ana Paula, secretária da pós-graduação, pela prontidão na resolução de todas as questões burocráticas, disponibilidade e auxílio nos momentos que necessitei.

À banca titular da qualificação, Prof. Dr. Josealdo Tonholo, Prof. Dr. Pedro de Lemos Menezes e Prof. Olagide Wagner de Castro pelas sugestões preciosas que ajudaram na construção deste trabalho.

À banca titular da defesa, Profa. Dra. Camila Albuquerque Melo de Carvalho, Prof. Dr. Célio Fernando de Sousa Rodrigues, Prof. Dr. Josealdo Tonholo e Prof. Olagide Wagner de Castro pelo aceite em participarem da minha banca de defesa, bem como pelas considerações realizadas.

À Braille Biomédica, em especial ao Coordenador do Laboratório Danilo Antônio, pelo apoio irrestrito no estudo *in vitro* e por disponibilizar todos os equipamentos utilizados neste estudo.

Ao meu orientador Prof. Dr. Guilherme Benjamin Brandão Pitta, obrigada pela confiança, por acreditar na minha capacidade e pelo incentivo constante de aprendizado e pesquisa, em especial, pela responsabilidade na condução da orientação do trabalho.

À minha coorientadora Profa. Dra. Daniele Gonçalves Bezerra, meu agradecimento pelos seus ensinamentos, humildade e simpatia. Obrigada por ter acreditado em mim! Nunca poderei retribuir tamanha consideração e carinho, lembre-se que sempre terá meu respeito e admiração por tudo que me ensinou, desde à graduação, e pelas oportunidades.

Ao Prof. Me. Aldemar de Araújo Castro, pela brilhante contribuição na elaboração desta pesquisa, sem sua ajuda não seria possível.

Aos meus pais, em especial minha mãe por toda dedicação, abdicção e amor dado durante toda a minha vida. Por todos os valores passados, pela atenção dedicada, por acreditarem e torcerem pelo meu sucesso e principalmente por todo o amor.

Ao meu amigo, companheiro e marido, Marcio Apratto, por todas as noites em claro e por me ajudar em tudo que mais precisei. Este título é tão seu quanto meu! Meu anjo, quero que saiba que nada disso seria possível sem você ao meu lado. Obrigada por ser meu apoio e suporte nos momentos de desespero e dúvida, por todos os sacrifícios que fez para que eu pudesse chegar até aqui e por todo o carinho dedicado a mim nestes 11 anos juntos. Obrigada, meu amor, por acreditar que eu era capaz de muito mais do que eu acreditava e por enxergar uma força que nem eu sabia que tinha. Obrigada também pelas risadas, incentivo, pelos ensinamentos que me fizeram crescer tanto, obrigada ainda pelos momentos de insana alegria e por me dar o maior presente que eu poderia ganhar nossa linda e

amada Myrella. Só nós dois sabemos o quanto foi difícil chegar até aqui. Te amo incondicionalmente!

Aos meus familiares e amigos pelo incentivo, apoio, carinho e compreensão; sem dúvida todos foram fundamentais para conclusão de mais esta etapa de vida.

Aos meus queridos sogros, Marcus e Gírlene, por me acolherem tão bem em sua família, pelo carinho e torcida.

Àqueles que diretamente ou indiretamente contribuíram para a realização deste estudo.

## RESUMO

**Contexto:** A permeabilidade vascular é a capacidade de o vaso deixar extravasar líquido para fora do vaso. Atualmente uma das grandes necessidades é encontrar uma endoprótese que mantenha o fluxo laminar, sem ocluir os vasos viscerais, para serem em tratamento endovascular de aneurismas complexos. No entanto, os stents são estruturas metálicas trançadas, com abertura na parte inferior e superior, em forma de malha, que apresentam boa visibilidade e flexibilidade, introduzidos na luz vascular. Na atual realidade, os stents tornaram-se uma alternativa interessante, menos invasiva e cada vez mais acessível à população acometida por problemas vasculares, cuja função é manter a perviedade do vaso e impedir a reestenose decorrente do desenvolvimento de hiperplasia miointimal. **Objetivo:** Determinar a diferença da permeabilidade *in vitro* do stent de nitinol revestido com a membrana regeneradora porosa comparado com o stent de nitinol sem revestimento. **Hipótese:** A diferença da permeabilidade *in vitro* do stent de nitinol revestido com a membrana de poliéster porosa comparado com o stent de nitinol sem revestimento é maior que 30% e menor que 50%. **Tipo de estudo:** Estudo experimental *in vitro* e comparativo. **Amostra:** A amostra foi probabilística, por conveniência, o tamanho da amostra foi arbitrado em 12 stents, sendo 06 (seis) para cada grupo estudado. **Variável:** A diferença da permeabilidade *in vitro* do stent de nitinol revestido com membrana regeneradora porosa comparado com o stent de nitinol sem revestimento. **Resultados e Discussão:** Os resultados mostraram que o Stent de nitinol sem revestimento teve um índice médio da permeabilidade *in vitro* de 790,7 ml, enquanto o Stent de nitinol revestido com membrana regeneradora porosa teve um índice médio de permeabilidade de 268,4 ml. Demonstrando a importância que tem a associação dessa membrana com o stent, pois diminui a permeabilidade e possibilitando ser usado em aneurismas complexos, sem precisar utilizar três camadas de metal. **Conclusão:** Esse novo modelo de stent revestido com a membrana regeneradora porosa foi mais eficiente do que o stent sem revestimento, comprovando uma permeabilidade de 49,31%.

**Palavras chave:** Permeabilidade. Stents. Membrana Regeneradora Porosa. Poros.

## ABSTRACT

**Context:** Vascular permeability is the ability of the vessel to let liquid out of the vessel. Currently, one of the great needs is to find an endoprosthesis that maintains the laminar flow, without occluding the visceral vessels, for endovascular treatment of complex aneurysms. However, stents are braided metal structures, with mesh-shaped opening at the bottom and top, which have good visibility and flexibility, introduced into the vascular lumen. In the current reality, stents have become an interesting alternative, less invasive and increasingly accessible to the population affected by vascular problems, whose function is to maintain the patency of the vessel and prevent restenosis resulting from the development of myointimal hyperplasia. **Objective:** To determine the difference in *in vitro* permeability of the nitinol stent coated with the porous regenerating membrane compared to the nitinol stent without coating. **Hypothesis:** The difference in *in vitro* permeability of the nitinol stent coated with the porous polyester membrane compared to the uncovered nitinol stent is greater than 30% and less than 50%. **Study type:** *In vitro* and comparative experimental study. **Sample:** The sample was probabilistic, for convenience, the sample size was arbitrated in 12 stents, being 06 (six) for each group studied. **Variable:** The difference in *in vitro* permeability of the nitinol stent coated with a porous regenerating membrane compared to the uncovered nitinol stent. **Results and Discussion:** The results showed that the uncoated nitinol stent had an average *in vitro* permeability index of 790.7 ml, while the nitinol stent coated with porous regenerating membrane had an average permeability index of 268.4 ml, which demonstrates the importance of the association of this membrane with the stent, as it reduces the permeability and allows it to be used in complex aneurysms, without having to use three layers of metal. **Conclusion:** This new stent model coated with the porous regenerating membrane turned out to be more efficient than the stent without coating, proving a permeability of 49.31%.

**Keywords:** Permeability. Stents. Porous Regenerating Membrane. Pores.

## LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

<b>FIGURA 01</b> – Fluxo laminar.....	22
<b>FIGURA 02</b> – Fluxo Turbilhonar.....	22
<b>FIGURA 03</b> - A velocidade do fluido em fluxo laminar é maior na região central do tubo.....	23
<b>FIGURA 04</b> - As alterações de fluxo, quando este passa de laminar a turbulento.....	24
<b>FIGURA 05</b> - Fluxo aneurisma <i>in vitro</i> pré e pós-stent.....	37
<b>FIGURA 06</b> - Geometria do stent multicamada e o redirecionamento do fluxo pré e pós-stent .....	38
<b>GRÁFICO 01</b> - Número de depósito entre 2010 e 2020.....	42
<b>GRÁFICO 02</b> - Número de depósitos de patentes de acordo com o país.....	43
<b>FIGURA 07</b> - Ilustração dos stents revestidos com membrana Membracel® que foram submetidos aos testes.....	47
<b>FIGURA 08</b> - Stent com células Ilustração dos stents revestidos com membrana Membracel® que foram submetidos aos testes.....	48
<b>FIGURA 09</b> - Ilustração dos stent <b>(a)</b> sem revestimento e <b>(b)</b> revestido com membrana Membracel®.....	48
<b>FIGURA 10</b> - Ilustração do aparato utilizado para realização dos testes e detalhe do “vaso periférico” onde foram coletados os volumes de líquido através das amostras.....	49
<b>FIGURA 11</b> - Aparato utilizado para realização dos testes de permeabilidade dos stents.....	49
<b>FIGURA 12</b> - Stent com células fechadas em forma de losango (diamond shape).....	50

<b>FIGURA 13</b> - Membrana Regeneradora Porosa (Membracel)®.....	51
<b>FIGURA 14</b> - Stent de nitinol revestido com membrana regeneradora porosa (MEMBRACEL)®.....	52
<b>FIGURA 15</b> - Stent de nitinol revestido com membrana regeneradora porosa (MEMBRACEL)®.....	53
<b>FIGURA 16</b> - Stent de nitinol sem revestimento (CONTROLE).....	54
<b>FIGURA 17</b> - Experimentação <i>in vitro</i> Stent de nitinol sem revestimento (CONTROLE).....	55
<b>FIGURA 18</b> - Experimentação <i>in vitro</i> , para medição do fluxo (1 a 5 l/min).....	56
<b>FIGURA 19</b> - Experimentação <i>in vitro</i> , para medição da pressão (P1: Pressão antes; P2: Pressão depois e P3: Pressão do ramo).....	57
<b>GRÁFICO 03</b> - Diferença da permeabilidade <i>in vitro</i> entre os grupos estudados.....	62
<b>GRÁFICO 04</b> - Diferença da pressão dos stents <i>in vitro</i> .....	64

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

<b>TABELA 01</b> - Risco de ruptura do AAA* em 12 meses por diâmetro.....	30
<b>QUADRO 01</b> - Cruzamento de palavras-chave.....	39
<b>TABELA 02</b> - Classificação Internacional de Patentes selecionadas.....	40
<b>TABELA 03</b> - Resultados da busca de anterioridade, por combinações de palavras-chaves segundo a Classificação Internacional de Patentes sem refinar.....	41
<b>TABELA 04</b> - Resultados da busca de anterioridade, por combinações de palavras-chaves segundo a Classificação Internacional de Patentes após refinamento.....	41
<b>TABELA 05</b> - Condições ambientes para realização dos testes.....	45
<b>TABELA 06</b> - Materiais e equipamentos utilizados para realização dos testes.....	46
<b>TABELA 07</b> - Estatísticas descritivas da permeabilidade <i>in vitro</i> , dos grupos estudados, com ***p < 0,0001.....	61

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS E SINAIS

%	Porcento
$\geq$	Maior que
®	Marca registrada
©	Copyright
$\rho$	Densidade do fluido
r	Raio do condutor
AAA	Aneurisma da Aorta Abdominal
AAMI	Associação para o Avanço da Instrumentação Médica
ANSI	Instituto Nacional Americano de Padrões
AL	Alagoas
AVE	Acidente Vascular Encefálico
BA	Bahia
Cm	Centímetro
Cm <sup>2</sup>	Centímetro quadrado
CMDs	Endopróteses Customizadas Fenestradas
DVC	Doenças Cardiovasculares
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
<i>Et al.</i>	E colaboradores (do latim, <i>et alli</i> )
EC	Energia Cinética
EUA	Estados Unidos
mm	Milímetro
mmHg	Milímetro de mercúrio
$\eta$	Viscosidade do meio
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
H <sub>1</sub>	Hipótese alternativa
H <sub>0</sub>	Hipótese de nulidade
http://	Protocolo de Transferência em HiperTexto (do inglês, <i>HyperText Transfer Protocol</i> )
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
IPC	Classificação Internacional de Patentes
ISO	Organização Internacional de Normalização

PCT	Tratado de Cooperação de Patentes
PET	Tereftalato de Polietileno
PTFE	Politetrafluoretileno
PVPI	Polivinilpirrolidona lodado
RENORBIO	Rede Nordeste de Biotecnologia
SP	São Paulo
SUS	Sistema Único De Saúde
UFAL	Universidade Federal de Alagoas
USPTO	United States Patent and Trademark Office
$V_c$	Velocidade crítica
www	Rede Mundial de Computadores (do inglês, <i>World Wide Web</i> )
WA	Washington
WIPO	World Intellectual Property Organization

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	16
1.1 Contexto	16
1.2 Hipótese	20
1.3 Objetivo	20
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	21
<b>3 REVISÃO PATENTÁRIA</b>	39
<b>4 MÉTODOS</b>	44
4.1 Tipo de estudo	44
4.2 Local	44
4.3 Amostra	44
4.3.1 Critérios de inclusão	44
4.3.2 Critérios de exclusão	44
4.3.3 Amostragem	44
4.3.4 Consentimento livre e esclarecido	45
4.4 Procedimento	52
4.5 Variáveis	52
4.5.1 Variável primária	52
4.5.2 Variáveis secundárias	56
4.5.3 Dados complementares	58
4.6 Método estatístico	58
4.6.1 Cálculo do tamanho da amostra	58
4.6.2 Análise estatística	58
4.6.3 Variáveis que foram analisadas	59
4.6.4 Hipóteses Estatísticas	59
4.6.5 Teste Estatístico	59
4.6.6 Valor de Alfa	60
4.6.7 Apresentação dos resultados	60
<b>5 RESULTADOS</b>	61
5.1 VARIÁVEIS	61
5.1.1 VARIÁVEL PRIMÁRIA	62
5.1.2 VARIÁVEL SECUNDÁRIA	63
<b>6 DISCUSSÃO</b>	65
<b>7 CONCLUSÃO</b>	71
<b>8 REFERÊNCIAS</b>	72
<b>9 APÊNDICE</b>	78
Apêndice A – Formulário para Coleta de Dados	78
<b>10. ANEXOS</b>	79
Patente depositada	79
Artigos completos publicados em periódico	94

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Contexto

O avanço das técnicas cirúrgicas no tratamento endovascular permite, numa escala progressiva, métodos cada vez menos invasivos, ou seja, com incisões menores, menor agressão cirúrgica e, conseqüentemente, menos complicações e melhora da qualidade de vida dos pacientes.

Contudo, a permeabilidade vascular é definida como a capacidade da parede vascular, deixa extravasar líquido para fora do vaso. Atualmente uma das grandes necessidades é encontrar uma endoprótese que mantenha o fluxo laminar, sem ocluir os vasos viscerais, para serem em tratamento endovascular de aneurismas complexos. Entretanto, os stents são esqueletos metálicos tubulares pequenos, em formato de malha, feito com geralmente de metal como nitinol, aço inoxidável ou liga de cromo e cobalto, com abertura na parte inferior e superior, em forma de malha, que apresentam boa visibilidade e flexibilidade, introduzidos na luz vascular, cuja finalidade é manter a perviedade do vaso e impedir as reestenoses decorrentes do desenvolvimento da hiperplasia miointimal, evitando assim a diminuição do fluxo sanguíneo por entupimento (FRANÇA; PEREIRA, 2008).

Existem basicamente dois tipos de stents utilizados como endopróteses: os convencionais e os revestidos. No Brasil, o custo do stent revestido é 3 a 4 vezes superior ao do stent convencional, porém, o stent revestido leva a um menor número de atendimentos, uma vez que diminui a taxa de recorrência dos pacientes. Importante também destacar que o Sistema Único de Saúde (SUS), atualmente só disponibiliza o stent convencional. O tratamento endovascular atualmente é aplicado

em mais de 50% dos reparos dos aneurismas de aorta, com técnica minimamente invasiva, esse tipo de tratamento tem se tornado uma escolha atraente, visto que, o objetivo desse tratamento é prevenir a ruptura e a morte como sua consequência (KWON; LEE; KIM, 2014).

No entanto, a alteração da morfologia da parede arterial após o implante do stent exibe uma sequência bem deliberada de eventos. O implante do stent gera uma resposta, já que primeiramente acontece a formação de trombos e a manifestação de uma inflamação aguda logo após a inserção, acontece a hiperplasia da neointima. O aumento da inflamação está associado à injúria da camada mediana e à penetração da malha, que acontece logo após a inserção do stent (PALMAZ *et al.*, 1988).

A parte metálica do stent também influencia na cicatrização. O esqueleto metálico é um extraordinário determinador na formação do trombo que, no que lhe concerne, serve de nicho para a formação de neo-intima. Poucos segundos após o implante, acontece depósito de fibrina e de outras proteínas plasmáticas na estrutura metálica exposta ao fluxo sanguíneo (PALMAZ *et al.*, 1988). Esses stents são utilizados para corrigir os aneurismas.

Alguns autores trazem entendimento que o aneurisma da aorta abdominal (AAA) é a dilatação local da parede da aorta, sendo o primeiro relato sobre tratamento endovascular em AAA, ocorreu em 1991, e esta técnica tem sido empregada com frequência nos últimos anos, devido as suas vantagens potenciais, pois é um procedimento pouco invasivo, com risco cirúrgico mínimo e recuperação rápida e reduzindo consideravelmente a morbimortalidade (SILVESTRE *et al.*, 2011).

Cabe ressaltar que AAA é uma patologia relativamente frequente, com uma prevalência estimada em adultos com idade superior a 50 anos de 4 a 7% no sexo masculino e 1% no sexo feminino, sendo a 10<sup>a</sup> causa de morte em doentes do sexo masculino e seu tratamento em contexto de rotura tem uma taxa de mortalidade estimada em 80% (COELHO *et al.*, 2017).

Atualmente surgiram os stents com multicamadas que se trata do Stent Multilayer como nova estratégia terapêutica para corrigir os AAA, como próteses metálicas não revestidas que atribui elevada resistência e flexibilidade, que por meio do redirecionamento do fluxo no saco aneurismático levam à queda da pressão local impedindo a sua expansão e rotura (OLIVEIRA *et al.*, 2013).

Segundo Aquino (2012), o triplo stent é utilizado para corrigir os aneurismas complexos de aorta, esses aneurismas complexos são os aneurismas que não tem colo, que não consegue ser tratados com as endopróteses convencionais. O sucesso do tratamento endovascular do AAA é definido como o redirecionamento do fluxo sanguíneo na aorta e a queda da pressão sistêmica no interior do saco aneurismático (DIAS *et al.*, 2004).

O primeiro relato de caso no Mundo utilizando o triplo stent foi publicado em 2012, cabe salientar que o triplo stent é uma técnica inovadora que foi criada com o objetivo de diminuir a permeabilidade de um só stent e possibilitar a correção de aneurismas (sem colo ou com colos complexos) e mantendo pérvios os ramos viscerais (PITTA *et al.*, 2012).

Oliveira *et al.* (2017), enfatizam que alteração na direção do fluxo sanguíneo depois do reparo endovascular do AAA com o triplo stent vem sendo verificado em animais e em seres humanos no qual apresenta a alteração do fluxo turbilhonar

dentro saco aneurismático para fluxo laminar no interior dos stents, tornando-se um impacto importante para o tratamento de AAA com próteses metálicas não revestidas, promovendo também a diminuição da pressão intra-saco e a trombose do saco aneurismático, mantendo a perviedade do triplo stent.

Diante dos avanços tecnológicos expressivos alcançados desde a primeira geração de endopróteses, ainda se observa um percentual significativo de complicações com necessidade de reintervenção cirúrgica. Os vazamentos relacionados às endopróteses são a terceira maior causa de intervenção secundária, na maioria das vezes decorrente de falha no tecido, por defeito precoce dos seus componentes ou fadiga tardia do material (HOBO; BUTH, 2006).

Assim, pressupõe-se que a utilização do novo modelo de stent resolve os problemas atuais, uma vez que o stent foi revestido pela membrana regeneradora porosa para tratamento de AAA. Além de reduzir o extravasamento do fluxo para dentro aneurisma, diminuindo a dor, diminuindo as reações adversas do processo inflamatório e reduzindo os custos no procedimento. Tornando-se dessa forma, uma opção para corrigir o aneurisma, com baixo custo, fácil aplicação e factível, diminuindo a pressão intra-aneurismática, mantendo a perviedade do vaso, remodelando o fluxo de turbilhonamento no saco aneurismático para fluxo centrípeto intra stent.

Neste contexto, é relevante responder à pergunta de pesquisa: qual a diferença da permeabilidade *in vitro* do stent de nitinol revestido com membrana regeneradora porosa comparado com o stent de nitinol sem revestimento?

## **1.2 Hipótese**

A diferença da permeabilidade *in vitro* do stent de nitinol revestido com membrana regeneradora porosa comparado com o stent de nitinol sem revestimento é maior que de 30% e menor que 50%.

## **1.3 Objetivo**

Determinar a diferença da permeabilidade *in vitro* do stent de nitinol revestido com membrana regeneradora porosa comparado com o stent de nitinol sem revestimento.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. FLUXO SANGUÍNEO

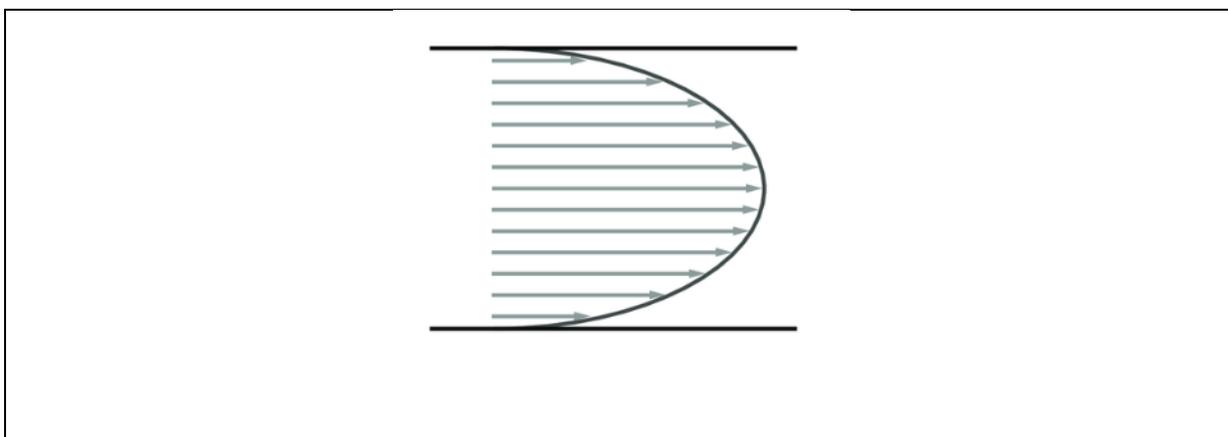
O Fluxo sanguíneo resguarda as propriedades físicas características que permitem classificá-lo como: fluido laminar, turbilhonar, unidimensional, bidimensional, rotacional, irrotacional, permanente, variável, uniforme, variado, livre, forçado entre outros (FOX; MCDONALD; PRITCHARD, 2014). Cabe destacar que nesse estudo vamos nos ater a discutir exclusivamente o fluxo laminar e turbilhonar, devido à natureza do fluxo sanguíneo, pois antes da colocação do stent o fluxo era turbilhonar após colocação há redirecionamento do fluxo passando para fluxo laminar.

#### 2.1.1. *Laminar e Turbilhonar*

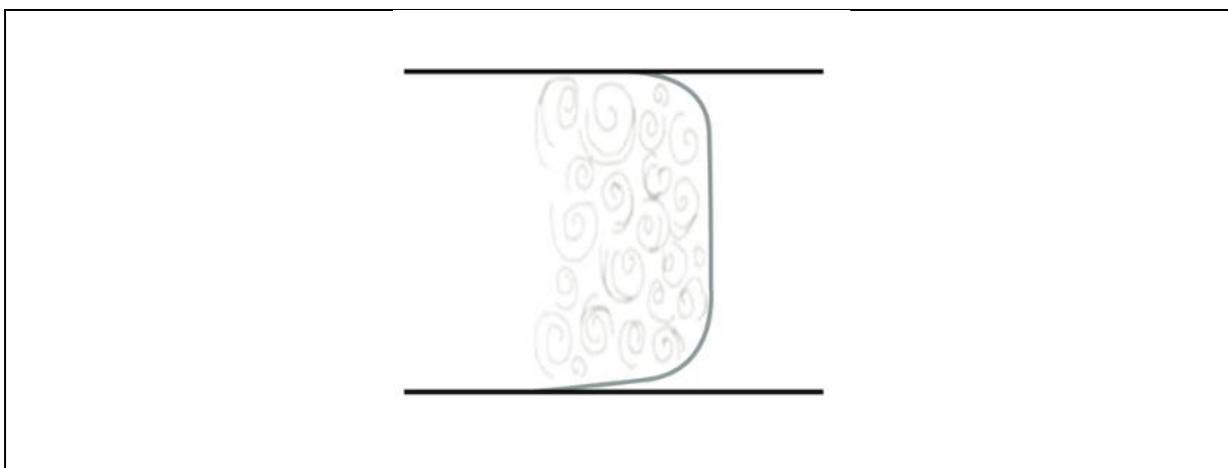
Reologia é a ciência responsável por observar os fluxos e as suas chamadas alterações; incumbe a ela caracterizar dois regimes de escoamento: o fluxo laminar e o turbulento. É possível passar de um regime a outro, alterando-se a velocidade de escoamento. Quando a velocidade se encontra no seu limite é chamada de velocidade crítica. Abaixo dessa velocidade, o fluxo sanguíneo é laminar (o sangue circula normalmente nos vasos de forma ordenada); acima é turbilhonar (quando o sangue é forçado a circular em elevadas velocidades por vasos estreitos ou estenosados) (VARGAS; ARGENTA, 2015).

Em se tratando de fluxo laminar, a entropia é adequada ao processo, não acarretando desperdício de energia cinética, e o fluxo é acomodado à velocidade unidimensional do sangue. Quanto à entropia no fluxo turbilhonar, diz-se, portanto, que ela é exagerada, já que apenas parte da energia é consumida para vencer um

atrito interno maior, ocasionado em virtude do choque de fluidos em movimento turbulento (VARGAS; ARGENTA, 2015). Na figura 1 e 2 é possível visualizar o fluxo laminar e turbilhonar.



**FIGURA 01.** Fluxo Laminar. É a velocidade constante e silenciosa, com entropia adequada, onde o líquido é escoado lentamente, dispondo-se em camadas concêntricas. LANÇAS, 2014.



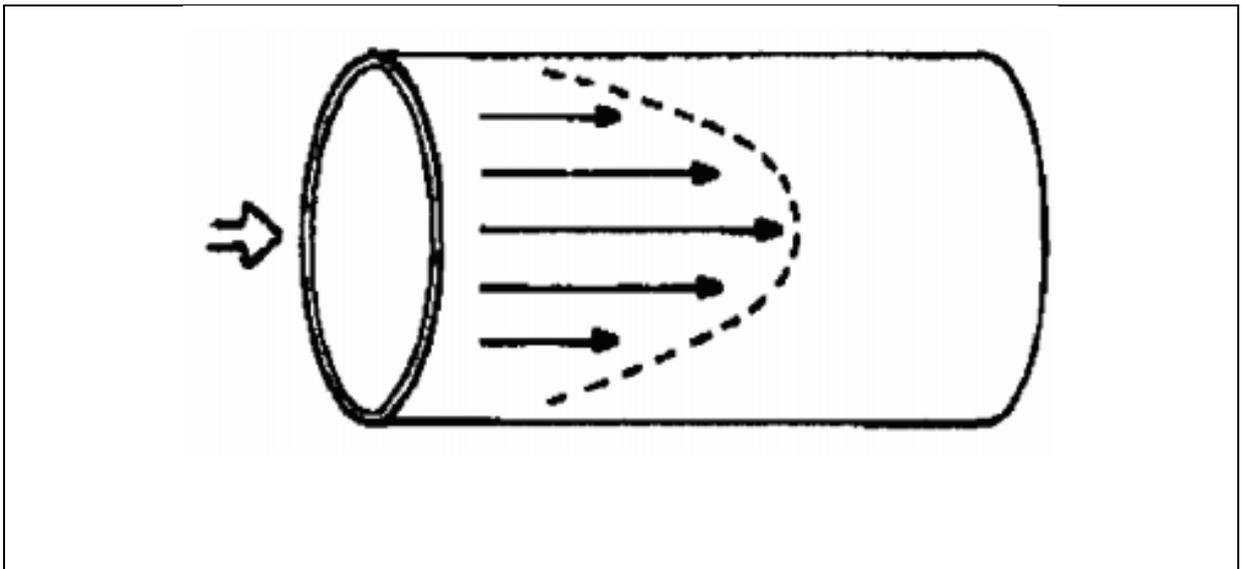
**FIGURA 02-** Fluxo Turbilhonar. Observamos na figura anterior o fluxo turbilhonar com sons audíveis e entropia exagerada, onde o escoamento é rápido, distribuindo-se de forma irregular. LANÇAS, 2014.

Segundo Heneine (2000), o fluxo não se desenvolve, de forma nivelada, com o aumento da energia cinética. O número de Reynolds é uma importância adimensional que recomenda o limite entre o fluxo turbilhonar e o laminar. Essa importância, ou seja, esse número, em condutores retilíneos, no Sistema

Internacional, corresponde a aproximadamente 2.000 e no Sistema centímetro-grama-segundo, a cerca de 1.000, para diversos fluidos, incluindo o sangue. O número de Reynolds é dado pela relação entre a velocidade crítica ( $V_c$ ), a densidade do fluido ( $\rho$ ), o raio do condutor ( $r$ ), e a viscosidade do meio ( $\eta$ ). Tal relação calcula a velocidade crítica  $V_c$ : abaixo dela tem-se o fluxo laminar e, acima, turbulento.

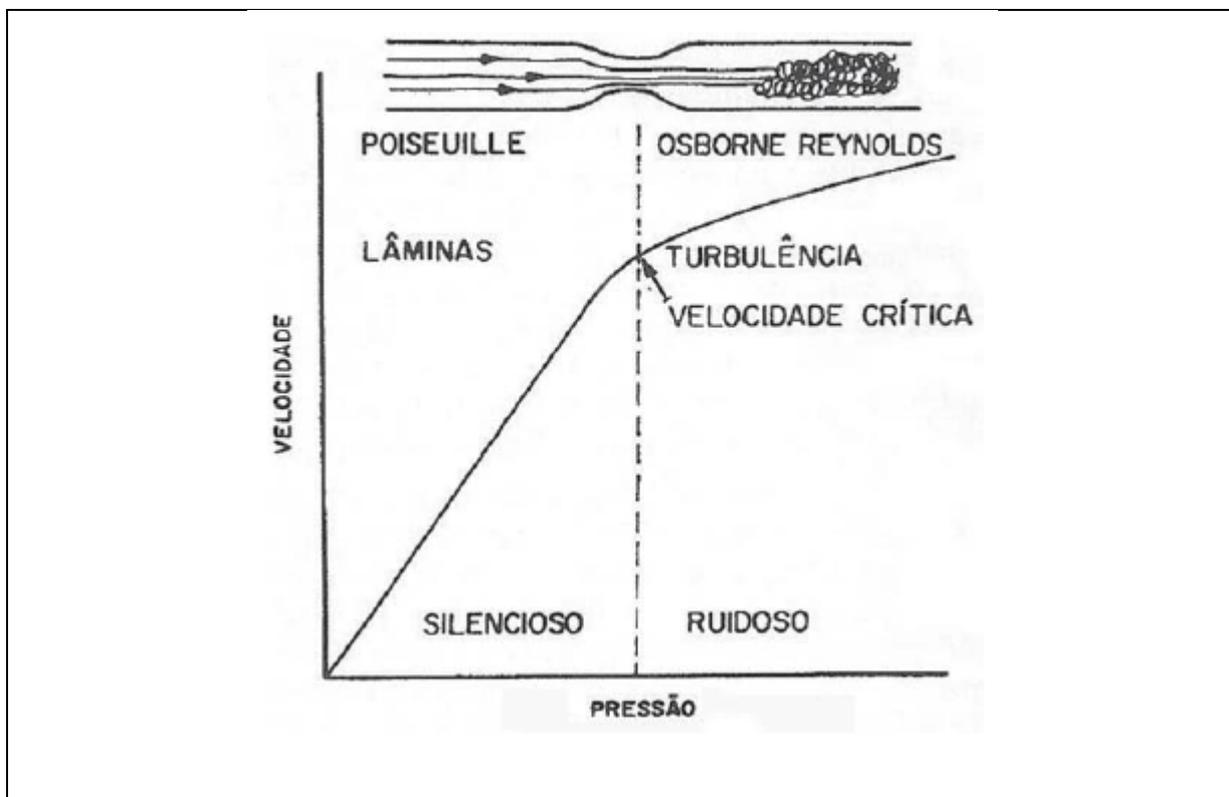
$$Re = \frac{V_c \times \rho \times r}{\eta}$$

Ainda Heneine (2000) a velocidade do fluido, em fluxo laminar é maior nas camadas encontradas no centro do tubo e diminui gradativamente ao se aproximar da periferia. Esse episódio é extraordinário na coleta de amostras de sangue em vasos mais calibrosos. A amostra colhida pode não ser representativa da composição média do sangue: é que, nas partes próximas à parede dos vasos, onde a velocidade é mais lenta, há maior acúmulo de elementos figurados do sangue (hemácias, leucócito e plaquetas) (FIGURA 03)



**FIGURA 03-** A velocidade do fluido em fluxo laminar é maior na região central do tubo. HENEINE, 2000.

Na figura 04, a seguir observamos como acontecem as alterações do fluxo, quando ele passa de laminar a turbulento.



**FIGURA 04** - Alterações de fluxo, quando este passa de laminar a turbulento. Observaremos que existe um ponto em que a inclinação da reta diminui, indicando, pois, que ocorreu um aumento da resistência hidráulica. O engenheiro inglês Osbourne-Reynolds demonstrou, na metade do século passado, que a partir do ponto onde ocorre a brusca mudança de resistência hidráulica, o fluxo deixa de ser laminar e passa a turbulento, isto é, passa a haver mistura entre lâminas adjacentes de fluido. O aumento da resistência é devido ao fato de que aumenta a energia dissipada no sistema. No fluxo laminar, a energia é dissipada exclusivamente para vencer a viscosidade entre lâminas adjacentes de fluido em movimento, enquanto que no fluxo turbulento, uma parte da energia é dissipada em energia cinética, que movimenta o líquido em ondas laterais. SILVA, 1977.

## 2.2 NITINOL

A liga Nitinol é uma liga metálica com memória de forma de composição quase equiatômica de níquel e titânio tem sido amplamente utilizada devido suas fundamentais e notáveis características de superelasticidade, efeito memória de

forma e biocompatibilidade. Muitas destas ligas têm a extraordinária característica de “recomendar” suas formas anteriores. Esta “arguciosa” propriedade é o resultado de estas ligas promoverem alteração de fase em resposta a uma mudança de temperatura ou aplicação de tensão mecânica (VILLARINHO *et al.*, 2010).

É importante ressaltar que a liga equiatômica níquel-titânio conhecida comercialmente como Nitinol (NiTi) ganhou espaço nas indústrias automobilística, aeroespacial (sensores e atuadores) e especialmente como materiais biomédicos (fios ortodônticos e stents) devido ao seu efeito memória de forma e superelasticidade. A biocompatibilidade do NiTi que garante ao material a sua não degradação sob condições do corpo humano, também é responsável pela sua aplicabilidade como material biomédico, apresentando alta resistência a corrosão que está relacionado ao fenômeno de passivação impedindo a liberação de íons. A alta resistência mecânica e a corrosão, fazem com que a liga NiTi tenha grande aplicabilidade em materiais biomédicos (VECHIETTI *et al.*, 2012).

Contudo, o nitinol é uma liga de níquel e titânio com características de memória térmica, que admite ser compactado firmemente dentro de um sistema de liberação quando esfriado, para se expandir ligeiramente e recuperar seu formato e seu tamanho pré-designados, a liberação de seu sistema de colocação na corrente sanguínea. Além disso, possui ampla elasticidade e resistência à fratura. No entanto, em stents de nitinol acontece a liberação de níquel, que é um dos responsáveis pela hiperplasia intimal (BARRAS; MYERS, 2000).

Portanto, os stents de nitinol embora sejam favoráveis para tratamento de doenças da artéria periféricas (DAP), existe a crescente inquietação com as ressalvas de fraturas durante o acompanhamento dos procedimentos.

## 2.3 MEMBRANA REGENERADORA POROSA

A membrana regeneradora porosa possui maleabilidade, boas características mecânicas, permeabilidade seletiva, permitindo a passagem de vapor d'água, mas impedindo a passagem de micro-organismos, e tem sido utilizada com sucesso como cobertura em queimaduras, úlceras crônicas de membros inferiores ou em qualquer outra situação onde aconteça a ausência da epiderme ou da derme (COSTA; SOUZA, 2005; CZAJA *et al.*, 2006).

A membrana de celulose bacteriana é esterilizada em óxido de etileno e embalada em plástico, não requerendo maiores cuidados no transporte ou acondicionamento (PITANGUY; SALGADO; MARACAJÁ, 1988). É de fácil aplicação, principalmente quando hidratada em soro fisiológico, tornando-se flexível e adaptável, sendo o processo praticamente indolor. A membrana de celulose bacteriana adere integralmente à lesão em 48 horas, funcionando como uma substituta temporária da pele (PANERARI *et al.*, 2008).

Embora ainda não tenha conseguido um substituto ideal para a pele, suas características já foram determinadas (TAVIS *et al.*, 1978). Entretanto, às vantagens supracitadas, somam-se todas as características desejáveis determinadas por Turner (1984), citado por Girardi (2005), quais sejam: aderência; permeabilidade ao vapor d'água; elasticidade; durabilidade; barreira bacteriana; não-antigênico; hemostático; fácil aplicação, manuseio e baixo custo.

A membrana porosa permite a passagem espontânea ou estimulada do exsudato para fora da ferida e simultânea captura por produto absorvente colocado em contato com o seu lado externo. Com a fixação/ manutenção da membrana na posição desejada ela fica permanentemente em contato com o leito da ferida, não

sendo isolada pela formação de bolhas de ar ou por bolsas de líquido provenientes do organismo. Adicionalmente, com a aplicação da membrana, acontece imediato alívio da dor em decorrência do isolamento dos terminais nervosos expostos na região periférica da lesão, acelerando o desenvolvimento de tecido de granulação e a cicatrização da ferida (PITANGUY; SALGADO; MARACAJÁ, 1988).

Antigamente já eram divulgados os efeitos das Membranas Regeneradoras não Porosas, atualmente foi constituída a Membrana a Regeneradora Porosa que são de microfibrilas de celulose cristalina compendiadas em condições especiais via fermentação bacteriana. Incumbe salientar que para utilização dessas membranas requerem um curativo auxiliar que aspire o exsudato da lesão, as mesmas podem ser usadas em curativos de espumas de poliuretano, que além de absorver o exsudato limpam e não aderem na lesão, como também compressas absorventes (VIEIRA *et al.*, 2007).

No entanto, essas membranas regeneradoras porosas se constituem em uma técnica inovadora em termos de curativos para queimaduras, por propiciarem menor manejo possível do leito da lesão, resguardando as células viáveis e causas de crescimento, tornando-se mais rápido o processo cicatricial, não deixa resquícios ao retirá-lo, promove o acompanhamento visual da cicatrização sem retirada da membrana (MOSER; PERIMA; PEREIMA, 2013). Destarte, um do grande diferencial da membrana regeneradora porosa são os poros, que permitem a drenagem do exsudato (líquido das feridas), as trocas gasosas e a passagem de remédios. Em razão disso colabora para a limpeza da ferida, a regeneração da pele, e a dor que é bastante corriqueira em casos de feridas e enfermidades de pele, também é suavizada.

## 2.4 ANEURISMA DE AORTA ABDOMINAL

O aneurisma da aorta abdominal (AAA) pode ser definido como uma dilatação focal e permanente da artéria com um aumento de pelo menos 50% do diâmetro normal do vaso, sobretudo com prevalência de 3,9 a 7,2% em indivíduos do sexo masculino com idade superior a 65 anos (COELHO *et al.*, 2017), e são na maioria dos casos assintomáticos e diagnosticados incidentalmente durante exames de imagem realizados para outras indicações. A história natural de um AAA consiste em um avanço progressivo de seu diâmetro e potencial ruptura, uma emergência médica associada à mortalidade muito elevada e, deste modo, estabelecendo tratamentos cirúrgicos imediatos (CÔRREA *et al.*, 2019).

A Sociedade Americana de Cirurgia Cardiovascular e a Sociedade Internacional de Cirurgia Cardiovascular ressaltam que o aneurisma de aorta ocorre devido uma expansão no tamanho de uma artéria maior que 50% do seu diâmetro normal (JOHNSTON *et al.*, 1991). O valor integral da medida da luz do vaso, isoladamente, não define o aneurisma. Mesmo pessoas com características genéticas semelhantes, do mesmo gênero, etnia e idade podem apresentar alterações no diâmetro considerado normal dos seus vasos (ACOSTA ARIAS, 2019). Ou seja, a definição de aneurisma precisa ser, conceitualmente, caracterizada.

É importante destacar que existem outros fatores de risco de ruptura como: pessoas do sexo feminino, tamanho inicial do aneurisma, baixa quantidade expiratória forçada final, hipertensão arterial não controlada e tabagismo atual (MOLL *et al.*, 2011). Ao mesmo tempo, já foi apresentada a relação entre uma maior

taxa de ruptura de aneurisma de aorta e pacientes transplantados (ENGLESBE *et al.*, 2003).

No entanto, para fins de uniformizações e pesquisas clínicas, há determinados valores do tamanho dos vasos que podemos avaliar como patológicos e definidores de aneurismas. Além do mais, um mesmo vaso, a depender da sua localização e dilatação, pode ter valores específicos para determinar um aneurisma (GÓES JÚNIOR *et al.*, 2016). A aorta é considerada o principal molde, onde na sua porção abdominal, é classificada como aneurismática quando tem diâmetro transversal elevado maior ou igual a 3 centímetros (cm), sendo considerados aneurismas diâmetros maiores nos seus segmentos proximais (CARVALHO *et al.*, 2012)

O aneurisma de aorta pode ser classificado de diversas formas, sendo a localização, a etiologia, a conformação geométrica e o acometimento das suas camadas as maneiras mais comuns. A classificação mais atualizada dos aneurismas de aorta abdominal, em relação ao segmento da aorta acometido, é de 2017 e tem como finalidade principal destacar parâmetros anatômicos envolvidos no resultado e na predição de complicações do tratamento pela técnica endovascular (ODERICH; TALLARITA, 2017).

Estudos de investigação populacional evidenciam um aumento da incidência dos AAA em decorrência do aumento populacional; aumento da expectativa de vida; maior disponibilidade e melhoria dos métodos diagnósticos (exames de imagens – ultrassom e tomografias) na população em geral. A alta morbimortalidade associada à ruptura dos aneurismas e ao tratamento destes representa um grande desafio para os cirurgiões e pacientes (MORAES FILHO *et al.*, 2014).

Na maioria dos casos de AAA apresentam-se de forma assintomática (cerca de 75%) sendo diagnosticados de forma eventual ou em contexto de rastreio. A sua apresentação em rotura está integrada ao aumento da taxa de mortalidade, estimada em 80% (REIMERINK *et al.*, 2013). Cerca de um terço das pessoas com AAA morrem em situação pré-hospitalar e um terço morre em meio hospitalar sem receber tratamento cirúrgico (COELHO *et al.*, 2017).

Em regiões metropolitanas, como São Paulo (SP) e Salvador (BA), os casos de AAA assintomáticos acontecem em 68,5% em mulheres e 31,5% em homens, aproximadamente na proporção de 2:1. Alguns fatores de predisposição são: hipertensão arterial sistêmica (HAS), doenças cardiovasculares (DVC), acidente vascular encefálico (AVE), tabagismo, insuficiência coronariana, diabetes mellitus, obesidade, dislipidemia, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), história familiar, dentre outros (OLIVEIRA *et al.*, 2015).

A tendência do aneurisma de aorta abdominal é aumentar e a sua principal complicação é a ruptura, decorrência mais grave da doença. Determinados fatores estão relacionados à dilatação do aneurisma e necessitam ser bem examinados. O tamanho do aneurisma é o principal fator isolado determinante na dilatação e ruptura do aneurisma (Tabela 1).

**TABELA 01.** Risco de ruptura do AAA\* em 12 meses por diâmetro

<b>Diâmetro do AAA (em milímetros)</b>	<b>Risco de Ruptura (%)</b>
<b>30-39</b>	0
<b>40-49</b>	1
<b>50-59</b>	1-11

---

<b>60-69</b>	10-22
<b>&gt;70</b>	30-33

---

\*AAA - Aneurisma de Aorta Abdominal

Fonte: (MOLL *et al.*, 2011)

A ruptura do AAA é responsável por uma elevada mortalidade, muito superior à que se verifica na cirurgia eletiva da mesma patologia. É lógico supor que a detecção precoce desta patologia, no intuito de evitar a ruptura do AAA, diminuirá os riscos inerentes à cirurgia de urgência (GIMÉNEZ, 2010). O aumento da prevalência dessa doença vascular, nos últimos anos, deve-se ao aumento do número de casos detectados e ao incremento da acurácia das técnicas de diagnóstico por imagem, além da elevação da expectativa de vida e a maior expertise clínica dos profissionais de saúde (OLIVEIRA *et al.*, 2015).

Ressalta-se que desde a introdução do reparo endovascular em 1991, esta técnica tem sido utilizada com frequência progressiva nos últimos anos. As vantagens potenciais de um procedimento pouco invasivo, com risco cirúrgico reduzido e recuperação rápida, têm gerado um grande interesse por parte dos médicos e pacientes (SILVESTRE *et al.*, 2011).

O tratamento endovascular tem como objetivo prevenir a ruptura, e a morte como a sua consequência. Ainda não é possível prognosticar com certeza qual aneurisma irá romper, ainda que o risco fique maior com o aumento do seu diâmetro. O aumento da expectativa de vida não é a finalidade primária do reparo do aneurisma, porém a principal é prevenir a morte prematura resultante da sua ruptura.

### **2.4.1 Tratamento endovascular**

De acordo com Thomaz *et al.* (2008), o tratamento do AAA mediante implante de endoprótese por via endovascular vem sendo usado, cada vez mais, como opção ao tratamento cirúrgico, diminuindo consideravelmente a morbimortalidade.

A cirurgia endovascular têm uma mortalidade operatória menor do que a cirurgia aberta. As proeminências recentes da eficácia e segurança a curto e médio prazos do método endovascular permite que o procedimento seja estendido a pacientes de risco cirúrgico menor e anatomia favorável (GONÇALVES *et al.*, 2018). A escolha do paciente também necessita ser considerada, desde que devidamente e honestamente informado. As vantagens desse tratamento estão relacionadas por ser um tratamento minimamente invasivo e com taxas de mortalidades menores em 30 dias, devido a sua recuperação ser rápida. No entanto, as desvantagens são: tendência à equalização das curvas de mortalidade com a cirurgia aberta a médio prazo (SAADI, 2009).

O estudo realizado por Saadi *et al.* (2006) tinha o objetivo de apresentar resultados a curto e médio prazo do tratamento endovascular dos AAA, nesse estudo 42 pacientes foram submetidos ao tratamento endovascular de doenças da aorta, sendo 25 por AAA, e a idade média foi de  $74 \pm 10,2$  anos e 92% dos pacientes eram do sexo masculino.

Os resultados alcançados no estudo proporcionaram ausência de óbito nesta série. Até 2 anos e 3 meses de acompanhamento, todos os pacientes estavam vivos e 24 (96%) livres de reintervenção relacionada ao AAA. Um (4%) paciente precisou novo procedimento endovascular por vazamento tipo I, um ano após, sendo colocadas três extensões. Dois outros necessitaram de derivação femoro-femoral

cruzada, um, no momento do procedimento endovascular e o outro, 24 horas após, por apresentar isquemia de membro inferior direito (SAADI *et al.*, 2006).

Saadi *et al.* (2006) evidenciaram no seu estudo que a curto e médio prazo o tratamento endovascular dos AAA representa uma nova opção à cirurgia convencional, menos invasiva, especialmente para pacientes com alto risco cirúrgico. A vantagem do tratamento endovascular é de promover a eliminação da lesão vascular ou trombose do saco do aneurisma com restituição do fluxo sanguíneo normal, via um sítio remoto de acesso e sem inconvenientes de ação cirúrgica direta na área traumatizada.

Portanto, o fato é que a tomada de decisão para a recomendação de tratamento endovascular para o tratamento de AAA exige, atualmente, avaliação cuidadosa do paciente quanto à estabilidade hemodinâmica, ao quadro neurológico, à presença de hemorragia ativa e o tipo de trauma. Essa decisão ainda é controversa e estritamente individualizada (MOULAKAKIS *et al.*, 2010).

#### **2.4.2. Tratamento do Aneurisma de Aorta Abdominal (AAA) com stents revestidos e não revestidos**

No tratamento dos AAA, o número de intervenções endovasculares vem aumentando cada vez mais, e o rápido avanço nas técnicas e dispositivos relacionados está permitindo que os resultados dessas intervenções se aproximem cada vez mais dos resultados alcançados com as cirurgias tradicionais (COELHO *et al.*, 2017).

Para esses casos, a implantação de stents tem sido uma escolha para otimizar o sucesso do procedimento endovascular e expandir a probabilidade desse tratamento a maior número de pacientes com AAA. O termo stent (também conhecido como endoprótese não revestida) deriva do nome de Charles Thomas Stent, dentista que viveu entre 1807 e 1885, que foi o primeiro profissional a criar um material maleável que pudesse manter enxertos de pele na cavidade oral (FRANÇA; PEREIRA, 2008).

Atualmente, os stents são constituídos de tubos metálicos expansíveis que servem para ser implantados no lúmen vascular, de modo a manter a abertura do lúmen arterial com o uso de pressão mecânica (tensão radial), ou seja, desenvolvido para proporcionar flexibilidade e conformabilidade excepcionais (LOBATO, 2006). Esses stents podem ser considerados segundo a forma de introdução; o mecanismo de implantação (autoexpansível, balão expansível); o tipo de liga metálica; a composição do metal de que é realizado; o desenho estrutural (tubo ou mola); e a geometria, ou seja, o formato dos anéis que o compõem (em rede aberta ou fechada) (NELKEN; SCHNEIDE, 2004).

Para avaliar cada uma dessas propriedades em diversos sítios vasculares, uma série de estudos experimentais vem sendo concretizada ao longo dos últimos anos (BOSIERS *et al.*, 2005). As características fundamentais dos stents endovasculares abrangem: elevada radiopacidade para melhor visualização e para inserção mais simples; força radial apropriada que resista remodelamento elástico; sistema de inserção acessível e de simples manejo; flexibilidade longitudinal que permita examinar por bifurcações, vasos de diversos calibres e tortuosidades; elasticidade radial que resista compressão externa sem deformação permanente; perfil pequeno com ampla expansão que possa navegar em pequenos vasos e

estenoses críticas; encolhimento mínimo após a sua liberação; mínima indução de hiperplasia; resistência contra trombose e corrosão; resistência; e baixo custo (FRANÇA; PEREIRA, 2008).

O sucesso do implante de um stent também depende do desenvolvimento de trombose mínima e endotelização ligeira, secundária ao implante deste dispositivo. Logo após o procedimento, há exposição de subsídios da camada subíntima ao fluxo sanguíneo, o que pode resultar em deposição plaquetária e formação trombótica, proliferação de fibroblastos e hiperplasia da camada íntima. O fluxo sanguíneo pode se tornar turbulento no local da dissecação em decorrência da anormalidade da camada íntima, o que pode promover deposição excessiva de plaquetas e fibrina (RICHTER *et al.*, 1996).

Está bem estabelecido que a heparinização e/ou o emprego de antiagregantes plaquetários previnem a formação de trombose na área interna do stent. Com a finalidade de tornar mínimo o potencial trombogênico desse dispositivo e de impedir a hiperplasia da camada íntima, vários estudos vêm sendo realizados focalizando tanto novos materiais para a fabricação dos stents quanto o desenvolvimento de substâncias que os revistam (FRANÇA; PEREIRA, 2008).

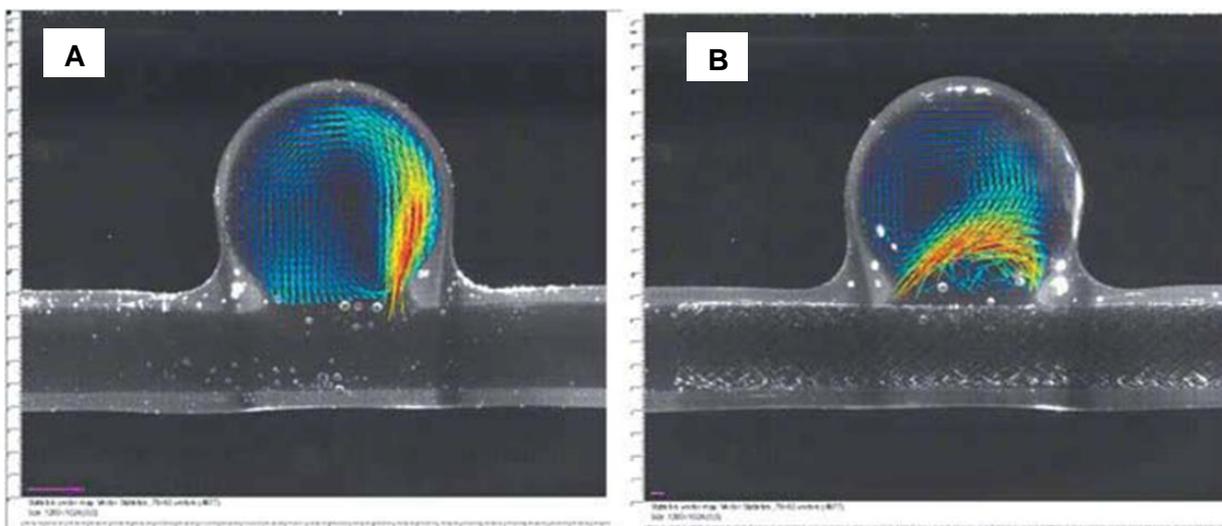
A estabilidade entre a resistência da parede vascular e a força radial do stent é o que vai estabelecer a fixação do dispositivo. A reação local que se estabelece em virtude do contato dos metais de que os stents são feitos com a parede vascular pode interferir na sua potência ao longo do tempo. Dessa forma, foram desenvolvidos revestimentos com recursos e películas com baixa trombogenicidade e que diminuam a agregação plaquetária pela inibição da migração de elétrons para os metais (PALMAZ, 1997).

Os materiais de revestimento dos stents que vem sendo pesquisados experimentalmente incluem politetrafluoretileno (PTFE) (CEJNA; VIRMANI; JONES, 2001), poliéster (Dacron®) (DUTRA; PEREIRA, 2004), tereftalato de polietileno (PET) (MARTY *et al.*, 2002), Poliuretano (CASTAÑEDA *et al.*, 2000), ligas de carbono (GALLONI; PRUNOTTO; SANTARELLI, 2003), associados com substâncias ou polímeros contendo drogas antitrombóticas e antiproliferativas (ANSEL; SILVER; BOTTI, 2006), de forma também a prevenir a hiperplasia da íntima (PALMAZ, 1997).

Diversas pesquisas clínicas, com casuísticas pequenas e na maioria das vezes publicados na forma de metanálises, já atestaram a eficácia de procedimentos endovasculares com stents revestidos no tratamento de AAA (PECK; RASMUSSEN, 2006; SPIRITO *et al.*, 2007; TIELLIU *et al.*, 2005; WHITE *et al.*, 2006).

Foram descritas na literatura por Whitbread *et al.* (1996) pesquisas que usam stents não recobertos para uso no tratamento dos aneurismas de aorta, onde stents com maior número de fios trançados possibilitavam uma barreira indispensável para eliminar a pulsatilidade e expansibilidade do aneurisma, sem a necessidade de um revestimento.

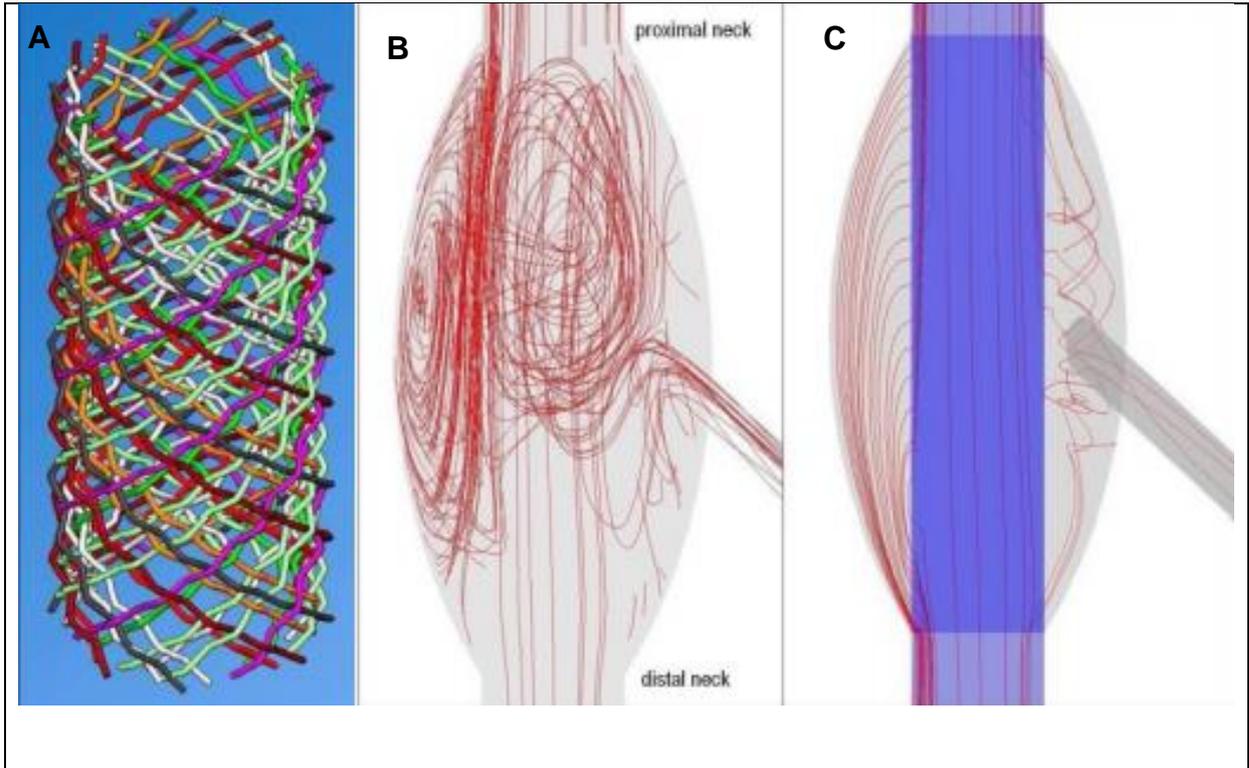
Em estudos experimentais foi possível observar que esses stents alteravam hemodinamicamente o padrão do fluxo no saco aneurismático e na aorta, e conseqüentemente levava a redução da velocidade do fluxo sanguíneo (AUGSBURGER; FARHAT; ASAKURA, 2017; BONNEAU; KANG, 2017; CANIC *et al.*, 2005) (Figura 05).



**Figura 05** – Fluxo aneurisma em vitro pré e pós stent. Fluxo aneurisma em vitro pré stent **(A)** e Fluxo aneurisma em vitro pós stent **(B)**.

<http://www.cardiatis.com/images/stories/info/etude%20luca%20in%20vitro.pdf>

Em 2008, Henry et al., apresentaram um novo tipo de stent com múltiplas camadas, que ultimamente tem a Marca de Conformidade da Comunidade Europeia para uso em aneurismas periféricos. Trata-se de um stent autoexpansível com duas ou mais camadas dispostas numa estrutura tridimensional, que tendo em vista promover uma diminuição da porosidade do sistema, com conseqüente redução da velocidade de fluxo e da pressão no saco aneurismático (BENJELLOUN *et al.*, 2010; BALDERI *et al.*, 2010; EURINGER *et al.*, 2012; HENRY *et al.*, 2008) (Figura 06).



**FIGURA 06** - Geometria do stent multicamada e o redirecionamento de fluxo pré e pós stent. Geometria do stent **(A)**; Fluxo turbilhonar no aneurisma **(B)** e efeito venturi após a colocação do stent **(C)**. [http://www.cardiatis.com/images/stories/info/fluid19%28105%29\\_c.wailliez\\_g.coussement\\_fpms.pdf](http://www.cardiatis.com/images/stories/info/fluid19%28105%29_c.wailliez_g.coussement_fpms.pdf)

### 3 REVISÃO PATENTÁRIA

A revisão patentária foi realizada com base nos pedidos de patentes depositados bases de patentes nacionais Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) e nas bases internacionais (Espacenet, United States Patent and Trademark Office (USPTO) e World Intellectual Property Organization- (WIPO)) (Figura 1). A pesquisa processou-se mediante o levantamento e análise de documentos de patentes, com abordagem quantitativa e exploratória. As buscas de patentes depositadas ocorrem através combinações de palavras chave, com o uso do campo “buscar patente” e seleção dos descritores no campo “resumo”, a fim de melhorar representar o objeto de pesquisa. Inicialmente utilizou-se as palavras chaves (QUADRO 01) abaixo com o operador booleano “AND”, para limitar as buscas dos termos usados em conjunto.

#### QUADRO 01 – Cruzamento de palavras-chave

STENT NITINOL	<b>AND</b>	COATING
		PERMEABILITY
		<i>POROUS REGENERATING MEMBRANE</i>

Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2020).

Essa primeira busca, mais ampla, serviu para estabelecer um histórico das patentes sobre o assunto, de forma a criar um panorama de mercado. As variáveis foram escolhidas de acordo com a disponibilidade dos dados, das quais foram analisadas: Classificação Internacional de Patentes (IPC), país e ano de publicação. Além do refinamento da busca por palavras-chaves, foi refinado por IPC: A61F2/90, A61 F 2/82 e A61 F 2/00 (Tabela 2):

**TABELA 02** – Classificação Internacional de Patentes selecionadas.

<b>Classificação</b>	<b>Descrição</b>
<b>A</b>	Necessidades humanas
<b>A61 F</b>	Filtros implantáveis nos vasos sanguíneos, próteses, dispositivos que promovem desobstrução ou previnem colapso de estruturas tubulares do corpo.
<b>A61F2/90</b>	Caracterizado por uma estrutura em rede ou em malha.
<b>A61 F 2/82</b>	Dispositivos que fornecem permeabilidade ou impedem o colapso de estruturas tubulares do corpo, por exemplo stents (stent-enxertos para estruturas tubulares do corpo que não sejam vasos sanguíneos).
<b>A61 F 2/00</b>	Filtros implantáveis nos vasos sanguíneos; Próteses, isto é, substitutos artificiais ou substituições de partes do corpo; Aparelhos para conectá-los ao corpo; Dispositivos que proporcionam perviedade ou impedem o colapso de estruturas tubulares do corpo, por exemplo stents.

Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2020).

Os resultados alcançados foram avaliados, a fim de identificar as principais Classificações Internacionais de Patente (IPC), os principais países de prioridade das tecnologias e a evolução do número de proteções ao longo dos últimos 10 anos.

Inicialmente são apresentados os resultados das buscas nas três bases de patentes, utilizando as palavras chave definidas anteriormente. Na tabela 03 são mostrados os números de documentos de patente encontrados, sem nenhum filtro. Como esperado, observou-se que as técnicas adotadas (uso de operadores booleanos, combinação de sinônimos e truncamento das palavras-chave) resultaram em um bom refinamento de documentos e na obtenção de uma quantidade satisfatória, o que permite uma análise clara e representativa do panorama

internacional das proteções nas áreas tecnológicas mais voltadas para invenções destinadas ao tratamento de doenças.

**TABELA 03** – Resultados da busca de anterioridade, por combinações de palavras-chaves segundo a Classificação Internacional de Patentes sem refinar.

Termo de Busca	Base de Dados			
	INPI	WIPO	ESPACENET	USPTO
<i>Nitinol stent</i>	3	40	19	6
<i>Nitinol stent and coating</i>	16	32	5	-
<i>Nitinol stent and permeability</i>	-	1	8	-
<i>Nitinol stent and porous regenerating membrane</i>	7	-	-	-
<i>Nitinol stent and coating and porous regenerating membrane</i>	1	-	-	-

Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2020).

Após o refinamento da busca e verificação de duplicidade de registros, reduziu-se o total de documentos para 45, respectivamente (Tabela 04), sendo selecionado este resultado para a realização das análises, pois, como esperado, observou-se, graças às técnicas de busca e refinamento (uso de operadores booleanos e combinação) adotadas, um universo de documentos bem selecionados e uma boa quantidade de documentos.

**TABELA 04** – Resultados da busca de anterioridade, por combinações de palavras-chaves segundo a Classificação Internacional de Patentes após refinamento.

Termo de Busca	Base de Dados			
	INPI	WIPO	ESPACENET	USPTO
<i>Nitinol stent</i>	1	10	5	6
<i>Nitinol stent and coating</i>	4	6	2	-
<i>Nitinol stent and permeability</i>	-	1	3	-
<i>Nitinol stent and porous</i>	6	-	-	-

*regenerating membrane*

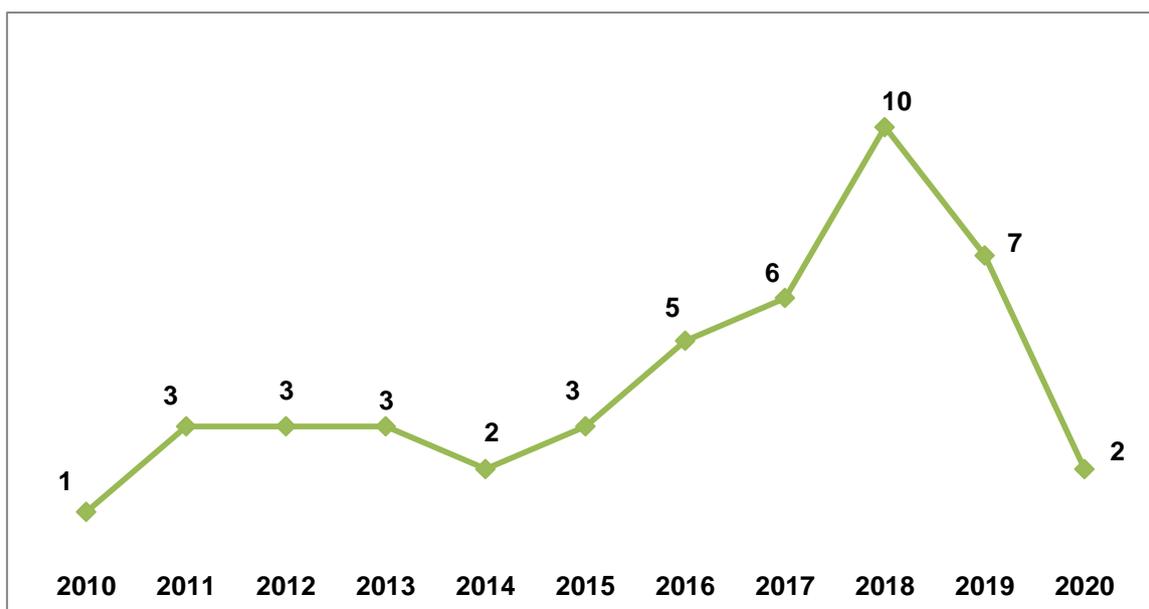
*Nitinol stent and coating and porous regenerating membrane*

1 - - -

Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2020).

A metodologia de pesquisa, adotada no presente trabalho, permitiu a avaliação do cenário internacional e nacional de tecnologias médicas para o tratamento de doenças vasculares. Ressalta-se que o total de documentos encontrados estão distribuídos por ano de acordo com a gráfico 01. Ao analisar a evolução anual dos depósitos de patentes, entre 2010 a 2020, percebe-se que no gráfico apresenta um comportamento oscilatório, tendo um aumento entre os anos de 2010 e 2011, seguido de uma queda entre 2013 e 2014 e um aumento entre 2017 e 2018. A grande quantidade de depósitos pelos EUA pode ser atribuída a uma importante valorização da Propriedade Industrial.

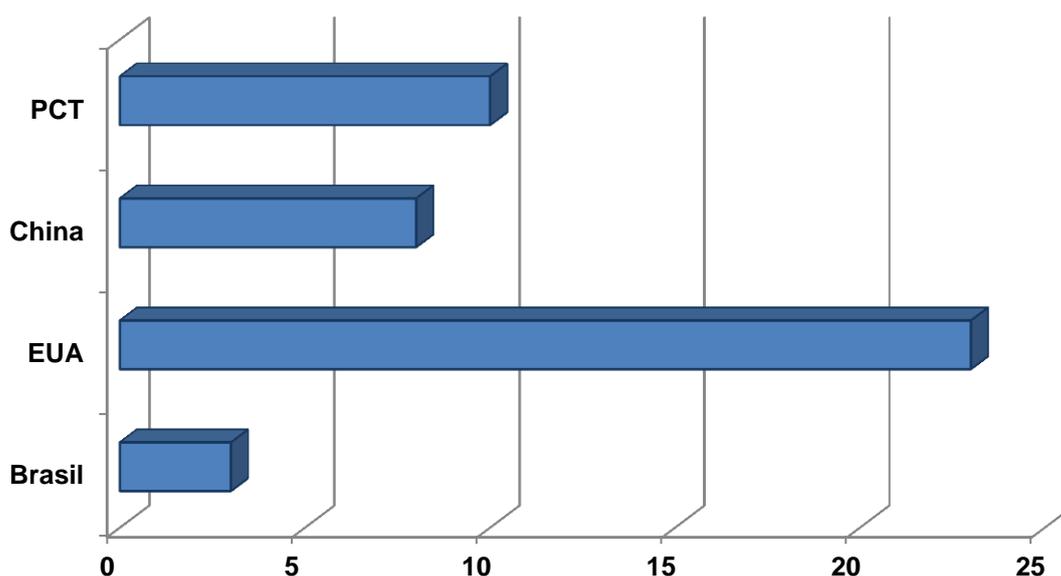
**Gráfico 01** – Número de depósito entre 2010 e 2020.



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2020).

O gráfico 02 mostra a distribuição das tecnologias protegidas entre os principais países de prioridade, entre 2010 e 2020. Os Estados Unidos (EUA), com 23 documentos, seguido pelo Tratado de Cooperação de Patentes (10 documentos), China (8 documentos) e Brasil (3 documentos).

**Gráfico 02** – Número de depósitos de patentes de acordo com o país.



Fonte: Elaborada pelos autores desde artigo (2020).

Conclui-se que nesta área, os estudos, produtos e publicações são relativamente novos. Considerando que o avanço tecnológico é a base para o desenvolvimento e para o aprimoramento de stents nesta área, verifica-se que temas mais específico, como no referido estudo, em que a tecnologia estudada foi o desenvolvimento de stent de nitinol revestido com a membrana regeneradora porosa para diminuir a permeabilidade vascular, esta ocorrência fica mais evidente.

## **4 MÉTODOS**

### **4.1 Tipo de estudo**

Experimentação *in vitro*.

### **4.2 Local**

Laboratório da Braille (Biomédica Indústria, Comércio e Representações Ltda), localizado na Avenida Presidente Juscelino Kubitschek de Oliveira, 1505 – Tarraf I, São José do Rio Preto – São Paulo.

### **4.3 Amostra**

#### **4.3.1 Critérios de inclusão**

Foram incluídos:

Stent de nitinol

Monofilamento com forma tubular

Membrana regeneradora porosa com Poros de 1 a 2 mm

#### **4.3.2 Critérios de exclusão**

Foram excluídos:

Stents de outros fabricantes, que não sejam da Braille Biomédica

#### **4.3.3 Amostragem**

Foram estudados os stents selecionados, que formaram uma amostra não probabilística por conveniência. Cada bloco correspondeu a um grupo a ser estudado com intervenções diferentes: stent nitinol sem revestimento ( $G_S$ ) e Stent de nitinol revestido com a membrana regeneradora porosa ( $G_M$ ).

#### 4.3.4 Consentimento livre e esclarecido

Em virtude do tipo de pesquisa a ser realizada, não houve necessidade de ter o termo de consentimento livre e esclarecido, ficando notórios os cuidados éticos e morais do estudo.

#### 4.4 Procedimento

As condições de realização dos testes, assim como os materiais e equipamentos utilizados, são descritos nas tabelas 05 e 06.

**TABELA 05.** Condições ambientes para realização dos testes.

<b>Data</b>	<b>Temperatura Ambiente</b>	<b>Umidade Relativa do Ar</b>
16/12/2019	23,5 °C	61,0 %
17/12/2019	22,9 °C	60,8 %

Fonte: Laboratório da Braille Biomédica, 2019.

**TABELA 06.** Materiais e equipamentos utilizados para realização dos testes.

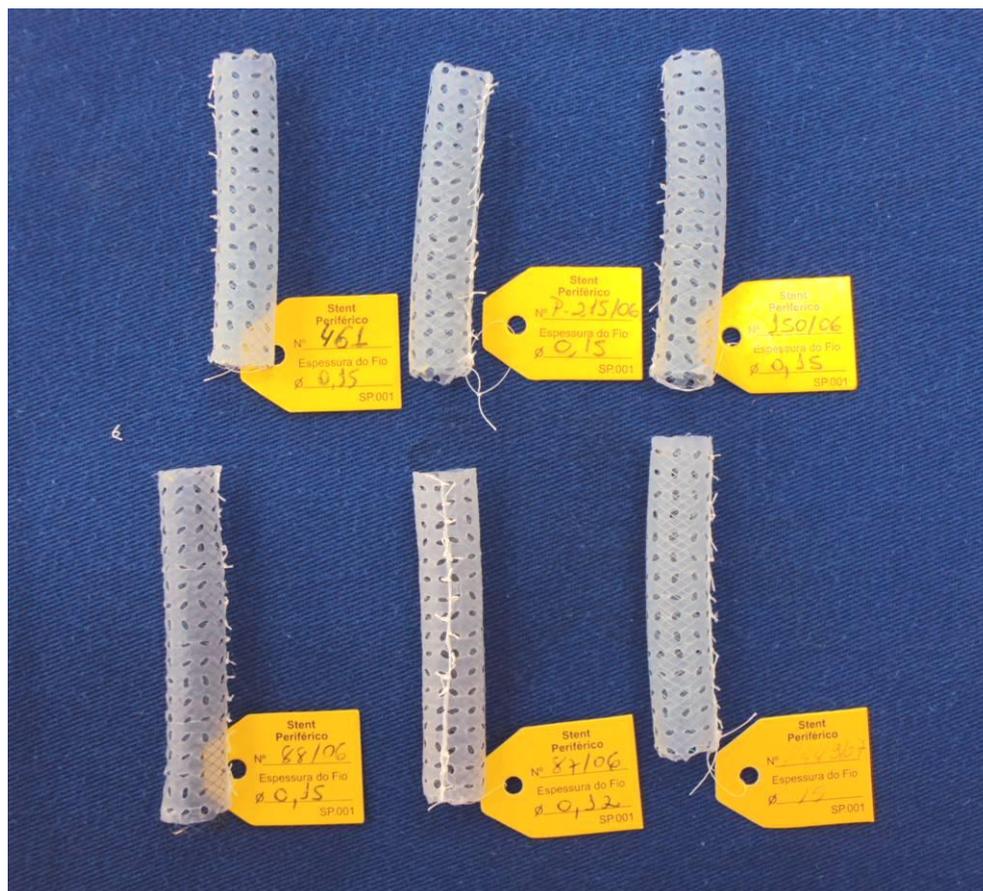
Equipamento	Identificação da Calibração	Fabricante / Modelo
Módulo Centripump BRB-100	BC-004L	Braile Biomédica
Reservatório Venoso 4000	Não se aplica	Braile Biomédica
Manômetro digital	MN-096L	GE-Druck modelo DPI-802
Proveta 100 mL	PV-126L	Pyrex

Fonte: Laboratório da Braile Biomédica, 2019.

A determinação de diferença no “grau de permeabilidade” dos stents foi realizada medindo-se volume de fluido coletado através das amostras (especificamente, na posição definida como “vaso periférico” do sistema). Para isso, utilizou-se o aparato ilustrado na figura 7, sendo que as amostras foram posicionadas em um sistema especificamente confeccionado para os testes, mostrado na figura 85.

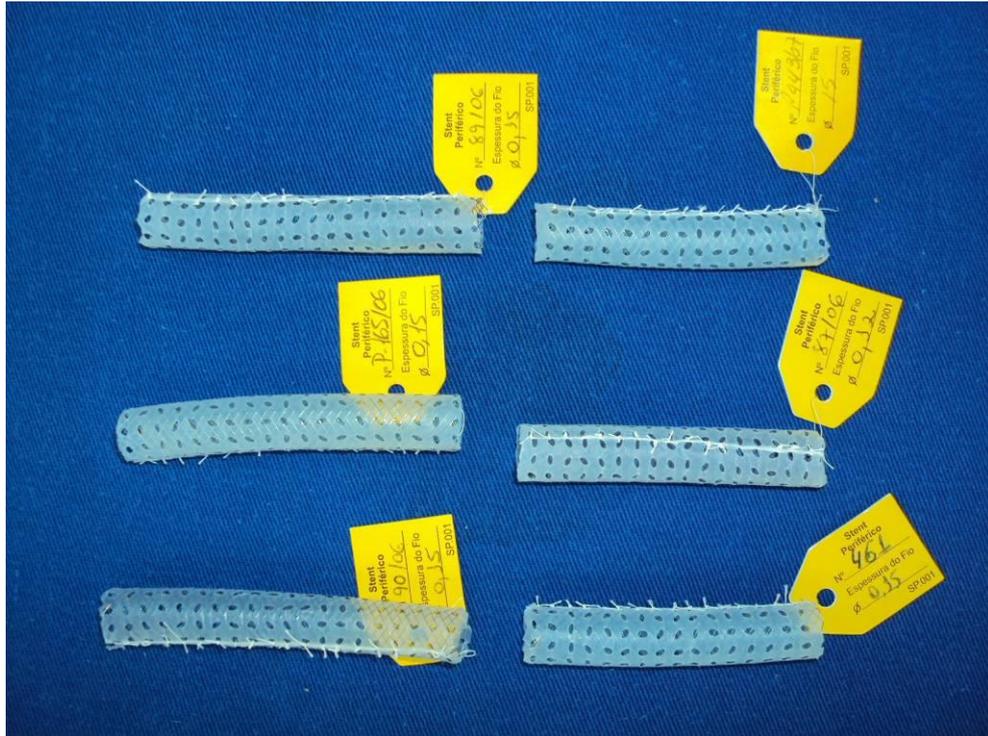
O fluxo através dos stents foi ajustado utilizando-se uma Bomba Centrífuga Braile Centriflux e um módulo de CEC Braile Centripump (Braile Biomédica, São José do Rio Preto, SP, Brasil), utilizando-se água de osmose (temperatura =  $22.0 \pm 1.0$  °C, viscosidade =  $1.00 \times 10^{-3}$  Pa·s<sup>-1</sup> e densidade = 1,00 g/cm<sup>3</sup>) como fluido de testes. **Os fluxos foram ajustados entre 1 l/min e 5 l/min (intervalos de 1 l/min). Para cada fluxo, anotou-se o volume coletado através do “vaso periférico” após 60 segundos para os dois conjuntos de amostras (stents com e sem revestimento).** As medidas foram realizadas em triplicata, sendo que a diferença no volume coletado em cada amostra, para cada fluxo, foi dada por:

$$\Delta_{\text{Volume Coletado}} = V_{\text{stents sem revestimento}} - V_{\text{stents com a Membrana Membracel®}}$$



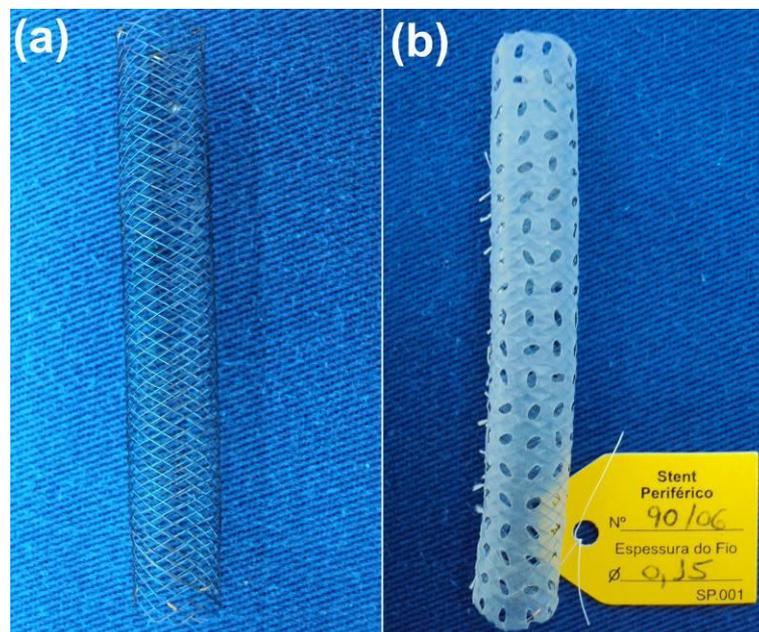
**Figura 07.** Ilustração dos stents revestidos com membrana Membracel® que foram submetidos aos testes.

Fonte: Laboratório da Braille Biomédica, 2019.



**Figura 08.** Ilustração dos stents revestidos com membrana Membracel® que foram submetidos aos testes.

Fonte: Laboratório da Braille Biomédica, 2019.



**Figura 09.** Ilustração dos stent (a) sem revestimento e (b) revestido com membrana Membracel®.

Fonte: Laboratório da Braille Biomédica, 2019.

Para padronização dos testes, os parâmetros comumente adotados foram: seção de 1cm<sup>2</sup>, pressão da coluna e tempo de 15 segundos. Os testes são baseados na norma ANSI/AAMI/ISO 7198:1998.



**Figura 10.** Ilustração do aparato utilizado para realização dos testes e detalhe do “vaso periférico” onde foram coletados os volumes de líquido através das amostras.  
Fonte: Laboratório da Braile Biomédica, 2019.



**Figura 11.** Aparato utilizado para realização dos testes de permeabilidade dos stents.

Fonte: Laboratório da Braile Biomédica, 2019.

#### 4.4.1. Desenho dos stents

Os stents de nitinol utilizados no experimento foram fabricados pela empresa Braile Biomédica (Brasil), com sistema de liberação *over the wire*, tipo autoexpansível, com diâmetros de 6,0 a 7,5 mm e comprimento de 12 mm. O stent apresenta um design de células fechadas, com tranças de monofilamento com forma tubular, formando losangos (*diamond shape*), com marcas radiopacas proximais e distais em ouro, todos doados pela Braile Biomédica® (figura 12).

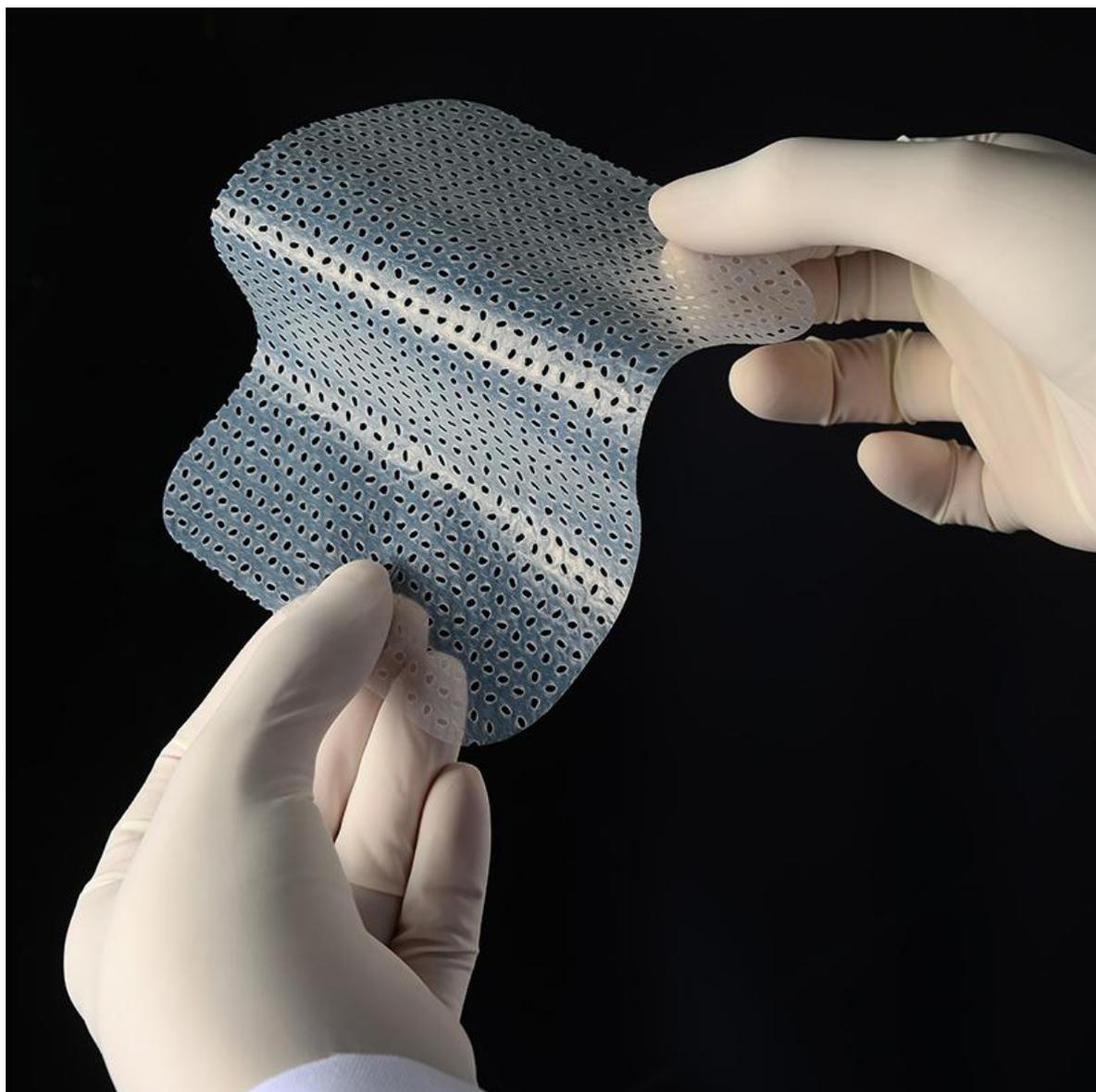


**FIGURA 12.** Stent com células fechadas em forma de losango (*diamond shape*).

Fonte: Laboratório da Braile Biomédica, 2019.

#### 4.4.2. Desenho da Membrana Regeneradora Porosa (Membracel)

As membranas utilizadas no experimento foram fabricadas pela empresa Vuelo Pharma (Brasil), são membranas de celulose cristalina, com textura extremamente fina, biocompatível, em formato retangular com poros médios 1 a 2 mm e dimensão 15 x 10 cm, todas doadas pela Vuelo Pharma® (figura 13).



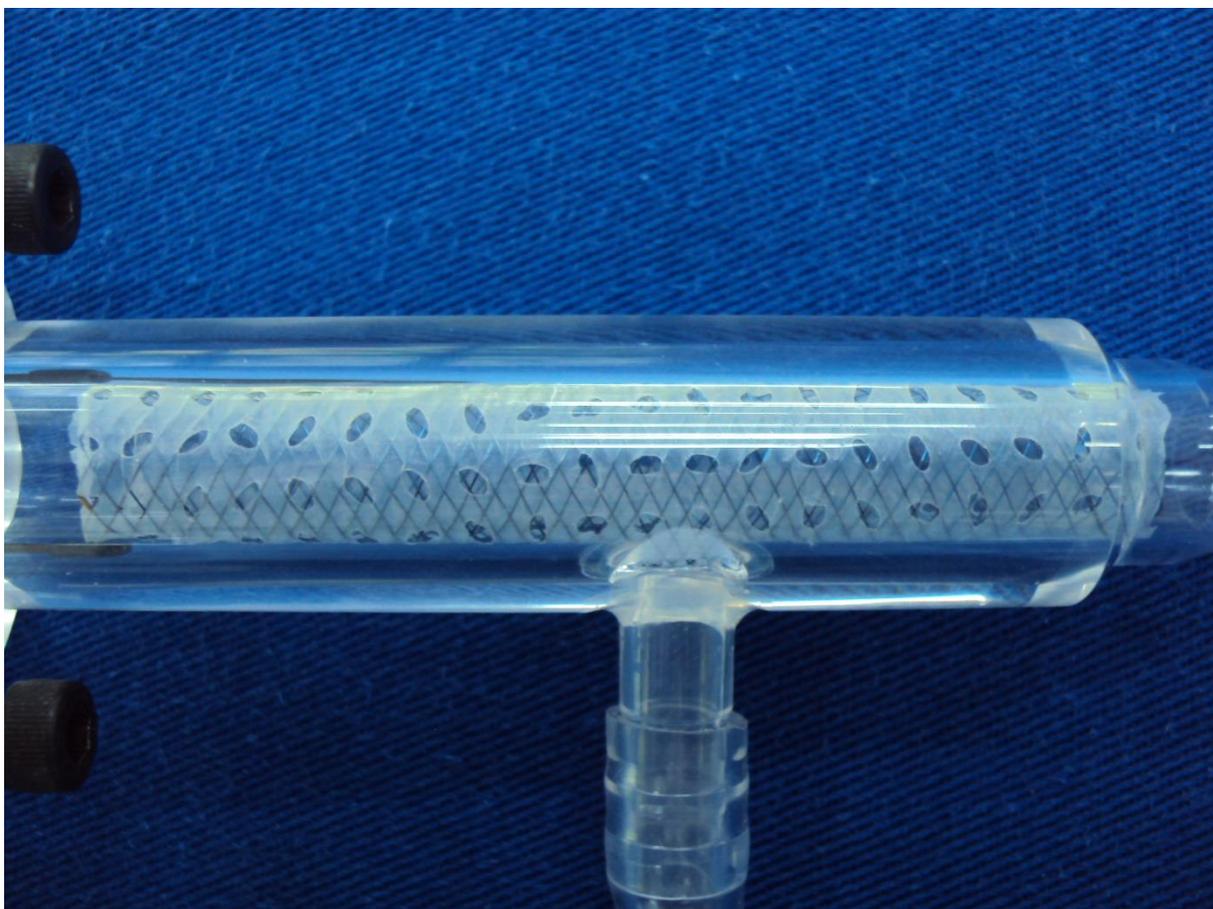
**FIGURA 13.** Membrana Regeneradora Porosa (Membracel)®.

Fonte: Vuelo Pharma, 2012.

## 4.5 Variáveis

### 4.5.1 Variável primária

Diferença de permeabilidade: foi realizada através de um sistema de bomba constante, por meio de visualização direta e do volume coletado (ml). A diferença da permeabilidade foi utilizada para afirmar qual stent foi mais eficaz. Nas figuras abaixo, é possível observar o grupo CONTROLE e MEMBRACEL durante a experimentação *in vitro* (figura 14, 15, 16 e 17).



**FIGURA 14.** Stent de nitinol revestido com membrana regeneradora porosa (MEMBRACEL) ®.

Fonte: Laboratório da Braile Biomédica, 2019.



**FIGURA 15.** Stent de nitinol revestido com membrana regeneradora porosa (MEMBRACEL)®.

Fonte: Laboratório da Braille Biomédica, 2019.



**FIGURA 16.** Stent de nitinol sem revestimento (CONTROLE).

Fonte: Laboratório da Braille Biomédica, 2019.

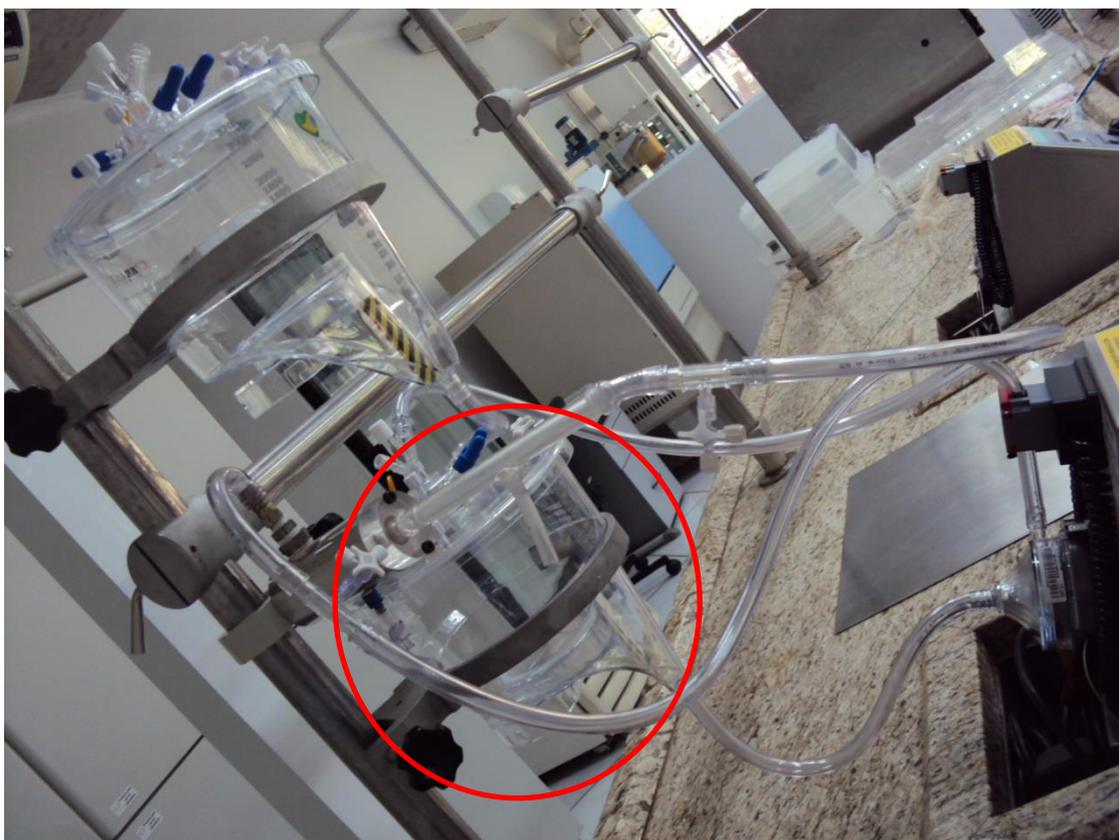


**FIGURA 17.** Experimentação *in vitro* Stent de nitinol sem revestimento (CONTROLE).

Fonte: Laboratório da Braille Biomédica, 2019.

### 4.5.2 Variáveis secundárias

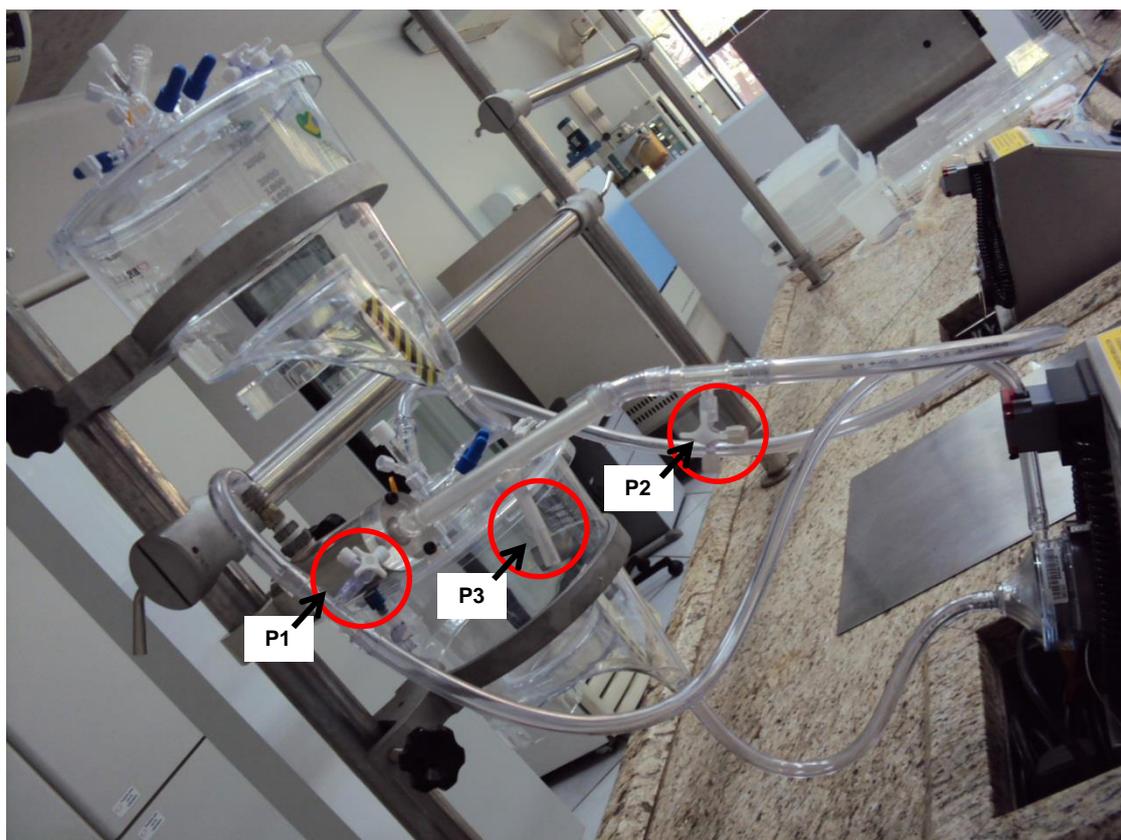
Fluxo: é o curso constante de fluidos em um conduto, e o mesmo foi mensurado por meio de uma bomba constante. As medidas foram realizadas pelo próprio pesquisador, medindo o fluxo de 1 a 5 litros por minuto (Figura 18).



**FIGURA 18.** Experimentação *in vitro*, para medição do fluxo (1 a 5 l/min).

Fonte: Laboratório da Braille Biomédica, 2019.

Pressão: para medir a pressão, foi realizada a partir da média de aferição onde foi medida a pressão antes do stent, pressão depois do stent e a pressão do ramo. Foram realizadas pelo pesquisador. Na figura abaixo, é possível observar o Sistema para experimentação *in vitro* (figura 19).



**FIGURA 19.** Experimentação *in vitro*, para medição da pressão (P1: Pressão antes; P2: Pressão depois e P3: Pressão do ramo).

Fonte: Laboratório da Braille Biomédica, 2019.

### **4.5.3 Dados complementares**

- Tamanho do stent: diâmetros de 6,0 a 7,5 mm e comprimento de 12 mm;
- Tipo de stent: Stent Nitinol (Periférico);
- Formato do stent: Monofilamento com forma tubular;
- Espessura da membrana: Extremamente fina
- Diâmetro dos poros: 1 a 2 mm
- Tamanho da membrana: 10 x 15 cm

## **4.6 Método estatístico**

### **4.6.1 Cálculo do tamanho da amostra**

O tamanho da amostra foi arbitrado em 12 stents, sendo 06 (seis) para cada grupo estudado.

### **4.6.2 Análise estatística**

Os dados foram coletados e armazenados em um formulário padronizado e tabulados em uma planilha eletrônica (Microsoft Excel® 2010, Redmond, WA, EUA). As entradas de dados foram realizadas de forma independente.

A análise descritiva foi realizada calculando o intervalo de confiança de 95%, e os dados desta análise foram expressos em média, desvio padrão e frequência

absoluta. Os cálculos foram conduzidos com auxílio do pacote estatístico (GraphPad Prism 5© 2012 GraphPad Software)

### **4.6.3 Variáveis que foram analisadas**

A diferença da permeabilidade do stent de nitinol entre os grupos.

### **4.6.4 Hipóteses Estatísticas**

–  $H_0$ :  $P = 30\%$  A diferença da permeabilidade *in vitro* do stent de nitinol revestido com membrana regeneradora porosa comparado com o stent de nitinol sem revestimento é de 30%.

–  $H_1$ :  $P \neq 30\%$  A diferença da permeabilidade *in vitro* do stent de nitinol revestido com membrana regeneradora porosa comparado com o stent de nitinol sem revestimento é diferente de 30%.

### **4.6.5 Teste Estatístico**

Foram utilizados os seguintes testes: Teste T (para os valores de permeabilidade), Teste *Mann-Whitney* não pareado (permeabilidade e pressão), ANOVA (One-way, para os valores de pressão) e análise quanti e qualitativos.

### **4.6.6 Valor de Alfa**

Todas as análises adotaram um valor de alfa ( $\alpha$ ) menor que 0,05 no teste estatístico para rejeitar a hipótese de nulidade.

#### **4.6.7 Apresentação dos resultados**

Foram utilizados tabelas e gráficos para a apresentação dos dados e os valores de alfa foram apresentados com até duas casas decimais.

## **5 RESULTADOS**

Foram utilizadas tabelas e gráficos para a apresentação dos dados.

## 5.1 VARIÁVEIS

### 5.1.1 VARIÁVEL PRIMÁRIA

#### - PERMEABILIDADE

O Stent do grupo Stent de nitinol revestido com membrana regeneradora porosa (**MEMBRACEL**) obtiveram redução de 49,31% da permeabilidade *in vitro* quando comparados com os valores do grupo Stent de nitinol sem revestimento (**CONTROLE**), < 0,0001; como demonstrado no gráfico abaixo (TABELA 07).

**TABELA 07. Estatísticas descritivas da permeabilidade *in vitro*, dos grupos estudados, com \*\*\*p < 0,0001:**

Fluxo (L/min)	Grupo		p-valor
	Controle	Experimental	
1	671.1 ± 24.47	263.3 ± 35.06	p<0,0001
2	744.7 ± 24.52	258.3 ± 35.19	
3	836.9 ± 23.77	265.3 ± 34.36	
4	829.2 ± 19.80	273.3 ± 43.96	
5	865.3 ± 24.64	283.6 ± 36.65	

<sup>1</sup>p-valor teste t de Student e para análise de variância de 1 fator, com Teste *Mann-Whitney*.

Fonte: dados da pesquisa, 2019.

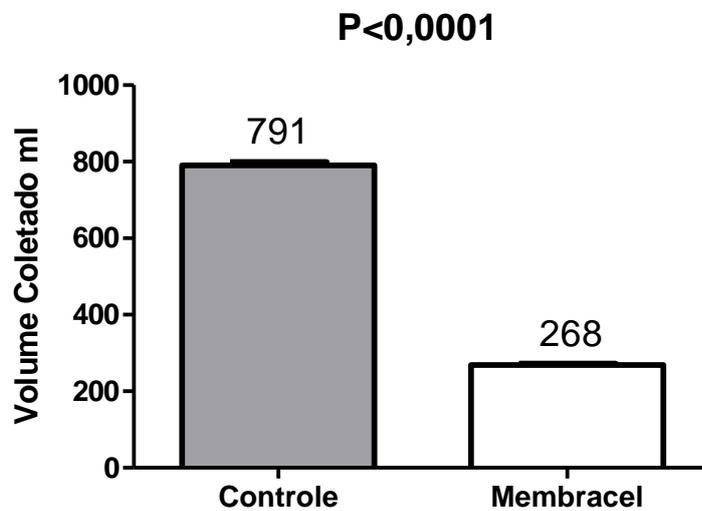
Foram obtidos os seguintes resultados:

- Grupo controle (Stent de nitinol sem revestimento) teve um índice médio da permeabilidade de 790,7 com IC de 95% variando 774,8% a 806,7%;

- Grupo Membracel (Stent de nitinol revestido com membrana regeneradora porosa), teve um índice médio de permeabilidade de 268,4 com IC de 95% variando 260,8% a 275,9%;

Com  $P < 0,0001$ , como pode ser observado no gráfico 03:

**GRÁFICO 03. Diferença da permeabilidade *in vitro* entre os grupos estudados, com  $***p < 0,0001$ :**



Controle:  $790.7 \pm 76.7$  IC 95% (723.8 a 855)  
 Membracel:  $268.4 \pm 36.07$  IC 95% (243.8 a 281.3)

<sup>1</sup>Essa variável submetida ao teste T e o Teste *Mann-Whitney* não pareado. Estão apresentados como média, desvio padrão e intervalo interquartilico (com o intervalo entre o quartil 1 e o quartil 3, ou entre o valor 25% e o 75% do grupo), Com  $***p < 0,0001$ .

Fonte: dados da pesquisa, 2019.

### 5.1.2 VARIÁVEL SECUNDÁRIA

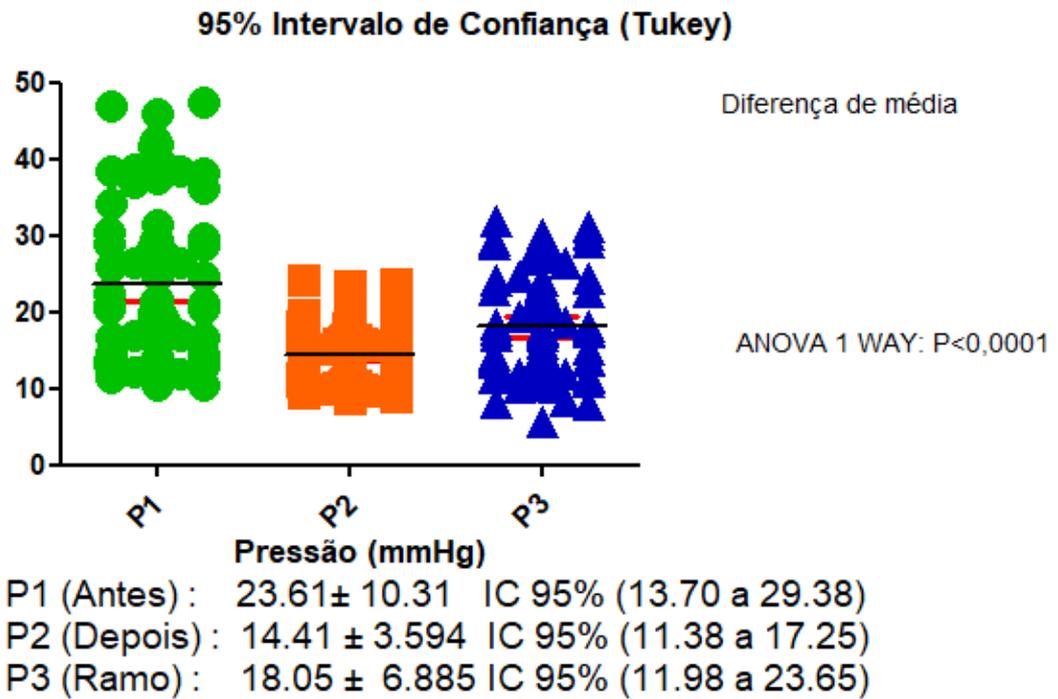
#### - PRESSÃO

Foram obtidos os seguintes resultados:

- Pressão 1 (Antes), teve um índice médio de pressão de 23,61% com IC de 95% variando 21,44% a 25,77%;
- Pressão 2 (Depois), teve um índice médio de pressão de 14,41% com IC de 95% variando 13,66% a 15,17%;
- Pressão 3 (Ramo), teve um índice médio de pressão de 18,05% com IC de 95% variando 16,61% a 19,49%;

Com  $P < 0,0001$ , como pode ser observado no gráfico 04.

**GRÁFICO 04. Diferença da pressão dos stents *in vitro* com \*\*\* $p < 0,0001$ :**



<sup>1</sup>Essa variável submetida ao ANOVA One-WAY e ao Teste *Mann-Whitney* não pareado. Estão apresentados como média, desvio padrão e intervalo interquartilico (com o intervalo entre o quartil 1 e o quartil 3, ou entre o valor 25% e o 75% do grupo), Com \*\*\* $p < 0,0001$ .

Fonte: dados da pesquisa.

## 6 DISCUSSÃO

O aneurisma da aorta abdominal se caracteriza por uma doença potencialmente fatal quando existe ruptura. Diversos fatores de risco foram identificados e o tratamento deve ser indicado em pacientes com maior chance de ruptura, principalmente relacionado aos que possuem diâmetro maior que 55mm, devendo-se levar em consideração a morbimortalidade da técnica e condições clínicas do paciente (GREENBERG; QURESHI, 2010; LONG, 2009). Por isso, são necessárias pesquisas inovadoras para identificar stents eficazes e assim desenvolver novas estratégias terapêuticas para o tratamento desta doença mortal.

É importante ressaltar que atualmente o tratamento endovascular de AAA tornou-se uma alternativa minimamente invasiva à cirurgia aberta clássica, sendo uma opção de escolha em pacientes idosos e com elevado risco cirúrgico (ARAÚJO *et al.*, 2014). Estudos demonstraram que a taxa de reintervenções variou de 14% a 26%, quando utilizado o stent convencional (METZGER *et al.*, 2012), o stent utilizado no presente estudo possui revestimento com poros que redireciona o fluxo sanguíneo na aorta, prevenindo a ruptura e a morte como a sua consequência, bem como diminuindo os custos, melhorando a eficácia e utilização.

Diante desse contexto, entende-se que até que a indústria desenvolva um stent padronizado, que possa ser utilizado em condições de urgência e emergência, a escolha de uma alteração parece ser uma saída viável por combinar os resultados imediatos e de curto prazo aceitáveis, a construção em tempo real de um stent cem por cento adaptado à anatomia do paciente, capacidade de modificar e ser disponível para uso, com o potencial de menor custo em comparação com um enxerto fenestrado personalizado.

Alguns autores salientaram no seu estudo que o valor das endopróteses customizadas fenestradas (CMDs) no gerenciamento de pacientes de elevado risco com aneurismas impróprios para cirurgia aberta é conclusivo, especialmente com relação a menor morbidade e a mortalidade perioperatórias, com extraordinários resultados na exclusão do aneurisma em médio e longo prazo já demonstrados na literatura, utilizando diversos tipos de dispositivos (RICOTTA; TSILIMPARIS, 2012; DOSSABHOY *et al.*, 2007).

A principal desvantagem desse procedimento é a ausência de um dispositivo padronizado (standard) pronto para uso. As CMDs são confeccionadas sob medida para cada paciente, exigem um intervalo de 6 a 12 semanas entre a medição e a entrega do enxerto pelo fabricante, não são disponíveis para o Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro, impossibilitando, deste modo, o tratamento de pacientes com patologias aórticas agudas. Neste contexto, a modificação de um stent revestido com a membrana regeneradora porosa se justifica, para tratamento de forma emergencial.

Com base nas pesquisas e nas publicações realizadas por Parodi e Ferreira (1999) a técnica endovascular surgiu como uma forma menos invasiva e promissora para correção do AAA (CHAIKOF *et al.*, 2009). A real probabilidade de alterar uma cirurgia de grande porte em um procedimento minimamente invasivo atraiu os especialistas e produziu intensas alterações conceituais, com uma busca constante na melhoria da técnica, dos materiais e, conseqüentemente, dos resultados.

Os stents de Nitinol surgiram com o intuito de melhorar a durabilidade e permeabilidade da artéria tratada, uma vez que o Nitinol proporciona características exclusivas, como a capacidade de voltar à sua forma original após sofrer alteração,

chamada de memória elástica. Essa característica unida à biocompatibilidade tem feito do stent de Nitinol o material de preferência. Cabe salientar que todas as revisões sobre a temática examinam de maneira concomitante estudos mais proventos, quando o uso de stent de aço inoxidável ainda era recomendado e debatido. Análises de heterogeneidade são utilizadas, no entanto, sabe-se que material de preferência por muitos profissionais são os stents de Nitinol, pois proporciona comportamento diferenciado tanto com relação às características intrínsecas da lesão como características extrínsecas da artéria (GEIGER; GUILLAUMON, 2019).

A permeabilidade do stent nitinol revestido com a membrana regeneradora porosa utilizada no nosso estudo apresentou diferença estatisticamente significativa, uma vez que diminui mais de 40% a permeabilidade. Cabe destacar que o problema dos stents usuais consiste no fato de ainda haver um elevado extravasamento do fluxo dentro do aneurisma, os dados desse estudo quando comparados às publicações existentes, evidenciaram que o stent de nitinol revestido com a membrana regeneradora poderá mantêm os vasos pérvios e conseqüentemente impede a reestenose.

Mais recentemente, surgiu um conceito novo no tratamento de aneurismas arteriais, com um stent autoexpansível multicamadas, não recoberto, denominado comercialmente como Multilayer Flow Modulator (JALDIN *et al.*, 2014; OLIVEIRA *et al.*, 2013), porém ao utilizar três stents sobrepostos se torna altamente agressivo ao organismo do paciente devido à quantidade de níquel, contudo foi evidenciado no presente estudo que o stent de nitinol revestido com a membrana regeneradora porosa diminui a quantidade de níquel no organismo do paciente, recobrando as artérias viscerais sem ocluir os vasos, fazendo o redirecionamento do fluxo

sanguíneo, de modo a retirar a pressão de dentro do saco aneurismático, impedindo a ruptura, bem como alterando o fluxo no interior do saco aneurismático de turbilhonar para laminar.

Sobre o fluxo, quando se analisa estudos publicados que apresentam diversos modelos de avaliação de fluxo do aneurisma de aorta *in vitro*. No entanto, Oliveira *et al.* (2016) destacam no seu estudo que diversos modelos de avaliação de fluxo do aneurisma de aorta já foram descritos. Através da observação prática do fluxo da aorta analisa o comportamento do fluxo colacionado entre as endopróteses e os stents no tratamento do AAA onde nos apresenta que as alterações de pressão e alterações do padrão de fluxo através da mudança da velocidade sistólica no uso de stent no tratamento de aneurismas de aorta.

Contudo, o resultado obtido no teste referente ao fluxo, demonstrou ausência de vazamentos visíveis a olho nu entre os stents e a membrana nela implantadas. Esta “eficácia hermética” foi documentada mesmo quando aplicado aumento de 50% do volume e pressão de até 140mmHg.

Diversos modelos de avaliação de fluxo do AAA já foram descritos. Através da análise dinâmica do fluxo da aorta analisa-se o comportamento do fluxo e compara-se endopróteses e stents no tratamento do AAA. Verifica-se deste modo, que as alterações de pressão e alterações do padrão de fluxo acontecem através da mudança da velocidade sistólica no uso de stent. No entanto, o estudo realizado por Augsburg, Farhat e Asakura (2017) analisaram as alterações no padrão de fluxo, bem como, a mudança no volume de fluxo após uso de stents no aneurisma. Já o estudo de Jiang *et al.* (2011), avaliam o comportamento do padrão de fluxo através de angiorressonância e simulações computacionais da dinâmica de fluidos.

Nesse estudo pioneiro, um modelo experimental foi utilizado para avaliar as alterações do padrão de fluxo através de um sistema *in vitro* após colocação do stent de nitinol revestido com membrana regeneradora porosa no tratamento do AAA. Vale salientar que não foram obtidas alterações no padrão de fluxo *in vitro* em nosso estudo foi fluxo foi constante, sendo realizadas três análises do fluxo, ou seja, avaliamos fluxos de 1 a 5 litros por minuto, a pressão antes e após o stent e depois a pressão no ramo. Obtivemos a análise do padrão do fluxo e também a pressão do sistema.

Mesmo com o surgimento de novas tecnologias, e os atuais materiais disponíveis no mercado, bem como, o aumento do conhecimento sobre o tratamento endovascular do AAA ainda não dispomos de um método ideal para todos os casos e, conforme a situação clínica do paciente e a anatomia do aneurisma poderão optar por uma técnica diferente. O novo dispositivo “Stent de nitinol revestido com a membrana regeneradora porosa” pode ser considerado uma adequada opção para o tratamento destes pacientes com aneurismas.

Na busca por este objetivo, foram realizados inicialmente testes das características mecânicas dos dispositivos, o que nos permitiu fazer escolhas e restringir os itens que seriam avaliados. O uso do dispositivo stent de nitinol revestido com a membrana regeneradora porosa traz vantagens quando comparada aos outros modelos disponíveis e já amplamente utilizados. A rapidez em revestir o stent, a capacidade de reposicionamento e a disponibilidade de uso, inclusive no SUS representam um dos principais atrativos, devido ao baixo custo quando comparados com os stents revestidos disponíveis no mercado.

Vale ressaltar que outra característica importante é o fato de usar apenas dispositivos que já estão disponíveis comercialmente no Brasil a pronta entrega pelo fornecedor, não necessitando esperar qualquer customização. Demonstrando a importância que tem a associação dessa membrana com o stent, pois diminui a permeabilidade e possibilitando ser usado em aneurismas complexos, sem precisar utilizar três camadas de metal.

Portanto, diferente de algumas técnicas descritas, o “Stent de nitinol revestido com a membrana regeneradora porosa” não precisa de alterações estruturais da endoprótese, deste modo favorece a diminuição no tempo cirúrgico e anestésico, não expõe o material a um ambiente inadequado e não apresenta o risco de que a modificação possa comprometer a estrutura e alterar a sua durabilidade.

## **7 CONCLUSÃO**

Esse novo modelo de stent revestido com a membrana regeneradora porosa foi mais eficiente do que o stent sem revestimento, comprovando uma permeabilidade de 49,31%, possibilitando ser utilizado em aneurismas complexos, sem precisar utilizar três camadas de metal.

## 8 REFERÊNCIAS

ANSEL, G. M.; SILVER, M. J.; BOTTI, C. F. JR. Functional and clinical outcomes of nitinol stenting with and without abciximab for complex superficial femoral artery disease: a randomized trial. **Catheter Cardiovasc Interv**, v. 67, p. 288-97, 2006.

ARAÚJO, A. G. *et al.* Tratamento endovascular de aneurisma de aorta abdominal pela Técnica de Chaminé. **Rev. Bras. Cardiol. Invasiva**, v. 22, n. 4, p. 386-9, 2014.

AQUINO, M. Gradiente de pressão na correção endovascular do aneurisma da aorta em suínos com triplo stent.[Dissertação de mestrado]. Porto Alegre:UFRGS,2012.

ACOSTA ARIAS, Y. Caracterización de los pacientes con diagnóstico precoz de aneurisma de la aorta abdominal. **Rev. cuba. angirol. cir. Vasc**, v. 20, n. 2, 2019.

AUGSBURGER, L.; FARHAT, M.; ASAKURA, F. **Hemodynamical effects of Cardiatis braided stents in sidewall aneurysm silicone models using PIV.** Disponível em: <http://www.cardiatis.com/images/stories/info/etude%20luca%20in%20vitro.pdf>. Acesso em: 10 Abr. 2017.

BALDERI, A. *et al.* Treatment of a hepatic artery aneurysm by endovascular exclusion using the multilayer cardiatis stent. **Cardiovasc Intervent Radiol.**, v. 33, n. 6, p. 1282-6, 2010.

BARRAS, C. D.; MYERS, K. A. Nitinol – its use in vascular surgery and other applications. **Eur J Vasc Endovasc Surg.**, v. 19, p. 564-9, 2000.

BENJELLOUN, A. *et al.* Endovascular treatment of a tuberculous thoracoabdominal aneurysm with the Multilayer stent. **J Endovasc Ther.**, v. 19, n. 1, p. 115-20, 2012.

BONNEAU, M. ; KANG, C. **Assessment of peripheral multilayer stent technology in pig-model aneurysm.** Disponível em: <http://www.cardiatis.com/images/stories/info/06-aortic-vein-pigmodel.pdf>. Acesso em: 10 Abr. 2017.

BOSIERS, M. *et al.* Carotid artery stenting: which stent for which lesion? **Vascular.**, v. 13, n. 4, p. 205-10, 2005.

CANIC, S. *et al.* Mathematical Model analysis of Wallstent and Aneurx: dynamic responses of bare-metal endoprosthesis compared with those of stent-graft. **Tex Heart Inst J.**, v. 32, n. 4, p. 502-6, 2005.

CARVALHO, A. T. Y. *et al.* Aneurisma da aorta abdominal infrarrenal: importância do rastreamento em hospitais do Sistema Único de Saúde na região metropolitana de Salvador - Bahia. **J. vasc. bras. [online].**, v. 11, n. 4, p.289-300, 2012.

CASTAÑEDA, F. *et al.* Assessment of a polyester covered nitinol stent in an atherosclerotic swine model. **J Vasc Interv Radiol.**, v. 11, p. 483-91, 2000.

CEJNA, M. ; VIRMANI, R. ; JONES, R. Biocompatibility and performance of the wallstent and several covered stents in a sheep iliac artery model. **J Vasc Interv Radiol.**, v. 12, p. 351-8, 2001.

CHAIKOF, E. L. *et al.* The care of patients with an abdominal aortic aneurysm: The Society for Vascular Surgery practice guidelines. **Journal of Vascular Surgery**, v. 50, n. 4 SUPPL., p. S2– S49, 2009.

COELHO, A. *et al.* Rotura de aneurisma da aorta abdominal: qual a verdadeira prevalência de doentes sem critérios para rastreio ou tratamento eletivo? **Rev. de Angiologia e Cirurgia vascular**, v. 113, n. 2, p. 35-41, 2017.

CÔRREA, I. B. *et al.* Aneurismas de aorta abdominal rotos e com risco iminente de ruptura. **Radiol Bras.**, v. 52, n. 3, p. 182–186, 2019.

COSTA, H. O.; SOUZA, F. C. Avaliação da regeneração tecidual da pele de porco submetida à lesão térmica, seguida de colocação de Biotissue®. **Acta ORL – Técnicas em Otorrinolaringologia**, v. 23, n. 3, p. 23-27, 2005.

CZAJA, M. R. *et al.* Microbial cellulose-the natural power to heal wounds. **Biomaterials**, v. 2, n. 7, p. 141-51, 2006. DIAS, N. V. *et al.* Intraaneurysm sac pressure measurements after endovascular aneurysm repair: differences between shrinking, unchanged, and expanding aneurysms with and without endoleaks. **J Vasc Surg.**, v. 39, n. 6, p. 1229-35, 2004.

DOSSABHOY, S. S. *et al.* A. Fenestrated endovascular aortic aneurysm repair using physician-modified endovascular grafts versus company-manufactured devices. **J. Vasc. Surg.**, v. 7, 2007.

DUTRA, C. F.; PEREIRA, A. H. Digital morphometric analysis of the aortic wall in pigs following implantation of Dacron-covered stents versus non-covered stents. **Acta Cir Bras.**, v.19, p. 210-9, 2004.

ENGLESBE, M. J. *et al.* The prevalence and natural history of aortic aneurysms in heart and abdominal organ transplant patients. **Journal of Vascular Surgery**, v. 37, n. 1, p. 27–31, 2003.

EURINGER, W. *et al.* Endovascular treatment of multiple HIV-related aneurysms using multilayer stents. **Cardiovasc Intervent Radiol.**, v. 35, n. 4, p.945-9, 2012.

FOX, R.W.; MCDONALD, A.T.; PRITCHARD, P.J. **Introdução à mecânica dos fluidos**. Rio de Janeiro: Editora LTC, 2014.

FRANÇA, L. H. G.; PEREIRA, A. H. Atualização sobre endopróteses vasculares (stents): dos estudos experimentais à prática clínica. **J. vasc. Bras.**, v. 7, n. 4, p. 351- 363, 2008.

GALLONI, M.; PRUNOTTO, M.; SANTARELLI, A. Carbon coated stents implanted in porcine iliac an renal arteries: histologic and histomorphometric study. **J Vasc Interv Radiol**, v. 14, p.1053-61, 2003.

GEIGER, M. A.; GUILLAUMON, A. T. Tratamento da doença arterial obstrutiva periférica em território femoropoplíteo com stent primário: análise em até 24 meses. **J. Vasc Bras.**, v. 18, n. esp., 2019.

GIMÉNEZ, J. L. Aneurismas da aorta abdominal: um risco pouco (re)conhecido. **Rev Port Clin Geral**, v. 26, p. 476-84, 2010.

GIRARDI, R. C. G. **Comportamento de matrizes de colágeno utilizadas no tratamento de feridas planas induzidas em pele de rato**. 2005, 101 p. Dissertação (Mestrado). Universidade de São Paulo, São Carlos.

GÓES JÚNIOR, A. M. O. *et al.* Achados incidentais de aneurismas torácicos e abdominais. **J Vasc Bras.**, v. 15, n. 2, p. 106-112, 2016.

GREENBERG, R. K.; QURESHI, M. Fenestrated and branched devices in the pipeline. **J. Vasc. Surg.**, v. 52, p. 15S-21S, 2010.

HENEINE, I.F. **Biofísica básica**. São Paulo: Atheneu, 2000.

HENRY, M. *et al.* Treatment of renal artery aneurysm with the multilayer stent. **J Endovasc Ther.**, v. 15, n. 2, p. 231-6, 2008.

HOBO, R. ; BUTH, J. Eurostar collaborators Secondary interventions following endovascular abdominal aortic aneurysm repair using current endografts. A Eurostar report. **J Vasc Surg.**, v. 43, n. 5, p. 896-90, 2006.

JALDIN, R. G. *et al.* Tratamento de aneurisma de aorta sacular justarrenal com *Multilayer Flow Modulator*: relato do primeiro caso realizado em Hospital Público no Brasil. **J Vasc Bras.**, v. 13, n. 3, p. 235-243, 2014.

JIANG, J. *et al.* Flow characteristics in a canine aneurysm model: a comparison of 4D accelerated phase-contrast MR measurements and computational fluid dynamics simulations. **Med Phys.**, v. 38, n. 11, p. 6300-12, 2011.

JOHNSTON, K. W. *et al.* Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. **J Vasc Surg.**, v. 13, n. 3, p. 452-8, 1991.

KWON, J. N. ; LEE, S. Y. ; KIM, Y. M. Images in vascular medicine: pseudoaneurysm of the dorsalis pedis artery following ankle arthroscopy. **Vasc Med.**, v. 19, n. 6, p. 510-1, 2014.

LANÇAS, F. M. Cromatografia em fluxo turbulento (TFC). **Scientia Chromatographica**, v. 6, n. 3, p. 205-211, 2014.

LOBATO, A. C. Stents vasculares. In: Lobato AC. **Cirurgia endovascular**. São Paulo: Instituto de Cirurgia Vascular e Endovascular de São Paulo; 2006. p. 83-96.

LONG, A. Abdominal aortic aneurysms in elderly subjects. **Rev. Prat.**, v. 59, n. 3, p. 363-372, 2009.

METZGER, P. B. *et al.* Tratamento endovascular dos aneurismas da aorta abdominal com anatomia complexa: resultados preliminares com a segunda geração de endoprótese com arcabouço metálico circular. **Rev Bras Cardiol Invasiva**, v. 20, n. 1, p. 69-76, 2012.

MOLL, F. L. *et al.* Management of Abdominal Aortic Aneurysms Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery. **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery**, v. 41, n. SUPPL. 1, p. S1–S58, jan. 2011.

MOSER, H.; PAREIMA, R. R.; PEREIRA, M. J. L. Evolução dos curativos de prata no tratamento de queimaduras de espessura parcial. **Rev Bras Queimaduras**, v. 12, n. 2, p. 60-7, 2013.

MOULAKAKIS, K. G. *et al.* An update of the role of endovascular repair in blunt carotid artery trauma. **Eur J Vasc Endovasc Surg.**, v. 40, p. 312-9, 2010.

MORAES FILHO, D. *et al.* Ultrassonografia vascular no seguimento da correção endovascular do aneurisma da aorta abdominal. **J Vasc Bras.**,v. 13, n. 3, p. 168-174, 2014.

NELKEN, N.; SCHNEIDER, P. A. Advances in stent technology and drug-eluting stents. **Surg Clin North Am.**, v. 84, n. 5, p. 1203-36, 2004.

ODERICH, G.; TALLARITA, T. Endovascular Aortic Repair. 1st. ed. Rochester, MN, USA: Springer International Publishing, 2017.

OLIVEIRA, A. F. M. L. *et al.* Stent Multilayer – a new alternative in the treatment of Aneurysms, Literature Review. **Cadernos UniFOA**, v. 8, n. 1 (esp.), 2013.

OLIVEIRA, L. A. T. *et al.* Aneurisma de aorta abdominal infrarrenal. Relato de caso. **Rev Soc Bras Clin Med.**, v. 13, n. 4, p. 269-72, 2015.

OLIVEIRA, N. F. G. *et al.* Tratamento endovascular de aneurismas da aorta abdominal infrarrenal em doentes com colo largo — risco acrescido de complicações? **Rev. Angiologia e Cirurgia vascular**, v. 13, n. 2, p. 58-61, 2017.

PALMAZ, J. C. *et al.* Endotelialização precoce de stents expansíveis por balão: observações experimentais. **J Intervent Radiol.**,v. 3, p. 119-24, 1988.

PALMAZ, J. C. New advances in endovascular technology. **Tex Heart Inst J.**, v. 24, p. 156-9, 1997.

PANERARI, Â. C. D. *et al.* Avaliação da resposta inflamatória traqueal ao curativo de celulose bacteriana após escarificação cirúrgica em coelhos. **Rev. Bras. de Otorrinolaringologia**, v. 74, n. 4, p. 512-22, 2008.

PARODI, J. C.; FERREIRA, M. Relocation of the iliac artery bifurcation to facilitate endoluminal treatment of abdominal aortic aneurysms. **J. Endovasc. Surg.**, Armonk, v.6, p.342-347, 1999.

PECK, M. A.; RASMUSSEN, T. E. Management of blunt peripheral arterial injury. **Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.**, v. 18, p. 159-73, 2006.

PITTA, G. B. B. *et al.* Stents em tripla camada no tratamento endovascular do aneurisma de aorta abdominal em expansão. **Rev Bras Cir Cardiovasc.**, v. 27, n. 1, p. 123-4, 2012.

PITANGUY, I; SALGADO, F.; MARACAJÁ, P. F. Utilização de película de celulose (BIOFLL<sup>®</sup>) como curativo biológico. **Rev. Bras. Cir.**, v. 78, n. 5, p.317-326, 1988.

REIMERINK, J. J. *et al.* Endovascular repair versus open repair of ruptured abdominal aortic aneurysms: a multicenter randomized controlled trial. **Ann Surg**, v. 258, n. 2, p. 248-56, 2013.

RICHTER, G. M. *et al.* Relationship between blood flow, thrombus, and neointima in stents. **J. Vasc Interv Radiol**, v. 10, p. 598-604, 1999.

RICOTTA, J. J.; TSILIMPARIS, N. Surgeon-modified fenestrated-branched stent grafts to treat emergently ruptured and symptomatic complex aortic aneurysms in high-risk patients. **J. Vasc. Surg.**, v. 56, p. 1.535-1.543, 2012.

SAADI, E. K. *et al.* Tratamento endovascular dos aneurismas de aorta abdominal: experiência inicial e resultados a curto e médio prazo. **Braz J Cardiovasc Surg.**, v. 21, n. 2, p. 211-16, 2006.

SAADI, E. K. *et al.* Correção endovascular AAA. **Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.**, v. 24, n. 2, p. 49s-52s, 2009.

SILVA JR, M. R. **Fisiologia da circulação.** 2<sup>a</sup> ed. São Paulo:Edart;1977. p.1-35.

SILVESTRE, J. M. *et al.* Tratamento endovascular do aneurisma da aorta abdominal infrarrenal em pacientes com anatomia favorável para o procedimento – experiência inicial em um serviço universitário. **J. Vasc. Bras.**, v. 10, n. 1.p. 31-39, 2011.

SPIRITO, R. *et al.* Endovascular treatment of a post-traumatic tibial pseudoaneurysm and arteriofistula: Case report na review of the literature. **J Vasc Surg.**, v. 45, p. 1076-9, 2007.

TAVIS, M. J. *et al.* Currend status of skin substitutes. **Surg Clin North Am**, v. 58, n. 6, p. 1233-1249, 1978.

TIELLIU, I. F. J. *et al.* Endovascular treatment of popliteal artery aneurysms: Results of a prospective cohort study. **JVasc Surg.**, v. 41, p. 561-7,2005.

THOMAZ, F. B. *et al.* Avaliação pós-operatória do tratamento endovascular de aneurismas da aorta abdominal por angiotomografia com multidetectores. **Radiol Bras.**, v. 41, n. 4, p. 213-217, 2008.

TURNER, T. D. Semioclusive and occlusive dressings. In: RYAN, T. **An environment for healing: the role of occlusion.** London: Royal Society of Medicine, 1984.

VARGAS, M.; ARGENTA, M. A. Uma representação do fluxo sanguíneo pulsátil em artérias ou veias usando lattice Boltzmann. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v. 37, n. 4, 2015.

VECCHIETTI, F. A. et al. Influência de corrosão em stents de NiTi submetidos a diferentes tratamentos térmicos. 66º Congresso ABM, p.2531-2536, 2012.

VIEIRA, J. C. et al. Membrana porosa de celulose no tratamento de queimaduras. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 36, n. suplemento 1, p. 94-97, 2007.

VILLARINHO, D. J. et al. Caracterização parcial de liga Nitinol®<sup>1</sup> atuador através de pontos críticos de transformação de fases utilizando calorimetria diferencial de varredura. **Estudos Tecnológicos**, v. 6, n. 1, p. 1-10, 2010.

WHITBREAD, T. et al. A new animal model for abdominal aortic aneurysms:initial results using a multiple-wire stent. **Eur J Vasc Endovasc Surg.**, v. 11, n. 1, p. 90-7, 1996.

WHITE, R. et al. Results of a multicenter trial for the treatment of traumatic vascular injury with a covered stent. **J Trauma**, v. 60, p. 1189-1196, 2006.

## 9 APÊNDICE

### Apêndice A – Formulário para Coleta de Dados

#### AMOSTRA

Medida	Fluxo (L/min)	Rotação (rpm)	P1 antes (mmHg)	P2 depois (mmHg)	P3 ramo (mmHg)	V1 = Volume Coletado com a Membracel (ml)	V2 = Volume Coletado sem a Membracel (ml)	Diferença (ml)
1	1							
	2							
	3							
	4							
	5							
2	1							
	2							
	3							
	4							
	5							
3	1							
	2							
	3							
	4							
	5							

## 10. ANEXOS

*Patente depositada*



10/01/2020 870200004370  
11:40  
  
29409161914627538

### Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT

Número do Processo: BR 20 2020 000583 4

#### Dados do Depositante (71)

---

Depositante 1 de 1

**Nome ou Razão Social:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

**Tipo de Pessoa:** Pessoa Jurídica

**CPF/CNPJ:** 24464109000148

**Nacionalidade:** Brasileira

**Qualificação Jurídica:** Instituição de Ensino e Pesquisa

**Endereço:** Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins

**Cidade:** Maceió

**Estado:** AL

**CEP:** 57072-970

**País:** Brasil

**Telefone:** 82-3214-1064

**Fax:** 82-3214-1035

**Email:** nit@propep.ufal.br

---

**PETICIONAMENTO  
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 10/01/2020 às 11:40, Petição 870200004370

**Dados do Pedido**

---

**Natureza Patente:** 20 - Modelo de Utilidade (MU)

**Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54):** STENT DE NITINOL REVESTIDO EXTERNAMENTE COM A MEMBRANA REGENERADORA POROSA

**Resumo:** Patente de Modelo de Utilidade compreendido por um stent de nitinol em estrutura metálica trançada (1), disposta em forma tubular, com abertura na parte superior e inferior (2) e diâmetros iguais, já a membrana regeneradora porosa em formato retangular e com diâmetros de poros médios (1 a 2 mm) (3), o stent (4) é revestido externamente pela tela membrana regeneradora porosa (5), onde a fica membrana regeneradora porosa fixada no stent. O modelo de utilidade proposto visa: minimizar a indução da hiperplasia intinal, conferir resistência à trombose e à corrosão, manter o fluxo sanguíneo nas ramificações vasculares, ser de alta durabilidade e sendo de baixo custo.

**Figura a publicar:** 01

**Dados do Inventor (72)**

---

**Inventor 1 de 3****Nome:** ROSANE PEREIRA DOS REIS**CPF:** 06767776432**Nacionalidade:** Brasileira**Qualificação Física:** Outras ocupações não especificadas anteriormente**Endereço:** Rua José Camelo de Freitas, nº 319**Cidade:** Maceió**Estado:** AL**CEP:** 57014-510**Pais:** BRASIL**Telefone:** (82) 994 039898**Fax:****Email:** rosane\_pr@hotmail.com**Inventor 2 de 3****Nome:** GUILHERME BENJAMIN BRANDÃO PITTA**CPF:** 34764186420**Nacionalidade:** Brasileira**Qualificação Física:** Professor do ensino superior**Endereço:** Rua Deportista Humberto Guimarães, 1081/702**Cidade:** Maceió**Estado:** AL**CEP:** 57035-030**Pais:** BRASIL**Telefone:** (82) 999 812037**Fax:****Email:** guilhermebbpitta@gmail.com**Inventor 3 de 3****PETICIONAMENTO  
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 10/01/2020 às 11:40, Petição 870200004370

**Nome:** DANIELE GONÇALVES BEZERRA

**CPF:** 05265488782

**Nacionalidade:** Brasileira

**Qualificação Física:** Professor do ensino superior

**Endereço:** Rua Hélio Pradines, 496/404

**Cidade:** Maceió

**Estado:** AL

**CEP:** 57035-220

**País:** BRASIL

**Telefone:** (82) 991 126655

**Fax:**

**Email:** danigbezerra@gmail.com

#### **Documentos anexados**

---

<b>Tipo Anexo</b>	<b>Nome</b>
Comprovante de pagamento de GRU 200	ComprovanteBB - 2020-01-10-113032.pdf
Relatório Descritivo	Relatório Descritivo - corrigido1 (2).pdf
Reivindicação	REIVINDICAÇÃO.pdf
Desenho	DESENHOS.pdf
Resumo	RESUMO.pdf

#### **Acesso ao Patrimônio Genético**

---

- Declaração Negativa de Acesso - Declaro que o objeto do presente pedido de patente de invenção não foi obtido em decorrência de acesso à amostra de componente do Patrimônio Genético Brasileiro, o acesso foi realizado antes de 30 de junho de 2000, ou não se aplica.

#### **Declaração de veracidade**

---

- Declaro, sob as penas da lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras.

**PETICIONAMENTO  
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 10/01/2020 às 11:40, Petição 870200004370

Relatório Descritivo da patente de Modelo de Utilidade para “**STENT DE NITINOL REVESTIDO COM A MEMBRANA REGENERADORA POROSA**”

[001] A presente patente refere-se a um modelo de utilidade tem por objetivo um modelo de endoprótese que utilize um stent de nitinol revestido com a membrana regeneradora porosa, visando a mínima indução de hiperplasia intimal, resistência a trombose e à corrosão, que mantenha o fluxo sanguíneo nas ramificações vasculares, que tenha durabilidade e de baixo custo.

[002] O novo modelo de stent será para uso em tratamento endovascular do aneurisma de aorta abdominal, ao qual dada original construção, com vistas a baratear o procedimento, aperfeiçoar as técnicas, melhorar a sua utilização e eficiência em relação aos modelos existentes.

**PROBLEMA QUE A INVENÇÃO SE PROPOE A RESOLVER**

[003] Os stents utilizados atualmente para corrigir o aneurisma elevam os vazamentos indesejados e aumentam a taxa reintervenção, persistindo nas limitações da anatomia local e impedindo a adequada exclusão do aneurisma.

[004] Essa patente de modelo de utilidade, visa a incorporação celular, com rápida endotelização e manutenção da fluidez vascular das ramificações da Aorta. Além disso, reduzir o extravasamento do fluxo para dentro da bolsa aneurismática, diminuindo assim o risco de ruptura.

**CAMPO DE ATUAÇÃO**

[005] Esse novo modelo de stent será utilizado em tratamento endovascular.

**ESTADO DA TÉCNICA**

[006] Os stents são estruturas metálicas trançadas, em forma de malha, com aberturas superior e inferior, em geral usados para evitar a obstrução do vaso em caso de estenoses ou, impedir a ruptura em casos de aneurisma. Os stents são caracterizados segundo o mecanismo de implante, a geometria, o tipo de malha formada pelas hastes de metal, o seu desenho estrutural e sua composição metálica, sendo agrupadas em dois tipos: os convencionais e os revestidos. O objetivo das cirurgias com stent é impedir a ruptura do vaso

2/6

prolongando a expectativa de vida do paciente, no entanto, apesar do notável progresso tecnológico, o stent ideal ainda não foi obtida. Importante também destacar que o Sistema Único de Saúde (SUS) só disponibiliza o stent convencional.

[007] Atualmente, o stent utilizado para tratamento endovascular de aneurisma de aorta abdominal tornou-se uma alternativa minimamente invasiva à cirurgia aberta clássica, sendo uma opção de escolha em pacientes idosos, porém com elevado risco cirúrgico. Estudos demonstraram que a taxa de reintervenções variou de 14% a 26%, quando utilizado o stent convencional (Metzger et al., 2012).

[008] No caso dos stents revestidos utilizados atualmente é observado uma intensa reação celular que repercute na restrição da luz vascular, levando à trombose. Em geral os stents revestidos são menos biocompatíveis.

[009] Alguns autores ressaltam que a larga utilização do stent para correção aneurismática não isenta de complicações: tais como respostas inflamatórias, a obstrução do fluxo vascular de ramificações arteriais e alto custo das próteses disponíveis no mercado.

[010] Em pesquisa nos bancos de dados foram verificadas algumas patentes que usam stents para o tratamento endovascular, porém com utilização e eficácia diferente da patente aqui proposta, como a patente de Horres et al. (2002), de título revestimento de stents para impedir a reestenose tendo como número de protocolo PI 0213279-6 A2, onde a invenção refere-se a stents com pelo menos um revestimento hemocompatível, bem como ao uso desses stents para impedir a restenose, já esse novo dispositivo proposto possui um revestimento especial que será a membrana regeneradora porosa o que proporcionará um tratamento eficaz, a fim de evitar o risco de ruptura, prevenindo à trombose, podendo também inibir a reestenose.

[011] Já são conhecidos stents que são utilizados para tratamento endovascular, como a patente Stent endovascular expansível com número de protocolo US2005080479A1, culminando ao aumento da porosidade, outro

3/6

problema com esses stents usuais consiste no fato de ainda haver um elevado extravasamento do fluxo dentro do aneurisma, o stent proposto aqui diminuirá a porosidade do sistema, reduzindo o extravasamento do fluxo para dentro do aneurisma.

[012] A patente de título Multilayer stent com número de pedido US10219924B2, refere-se à utilização de três stents sobrepostos com vistas ao tratamento de aneurisma de aorta, é importante ressaltar que ao utilizar três stents sobrepostos se torna altamente agressivo ao organismo do paciente devido à quantidade de níquel, contudo o novo modelo de stent visa a melhoria do material, diminuindo a quantidade de nitinol no organismo do paciente, recobrando as artérias viscerais sem ocluir os vasos.

[013] Cabe destacar que a patente de número MU 8502660-3 U2 de título Stent endovascular auto-expansível recoberto refere-se especialmente de um stent formado por uma grade recoberto internamente por um tecido em poliéster, no entanto a patente proposta devido o revestimento possui poros promoverá uma redução considerável da porosidade do sistema e conseqüentemente a diminuição da velocidade de fluxo e da pressão no saco aneurismático.

[014] O quádruplo stent bifurcado patente de número BR 20 2013 032109 0 U2 tem o objetivo de facilitar o trabalho do profissional médico e aumentar a segurança do paciente, porém ao colocar quatro stent no paciente elevará o tempo da cirurgia, uma vez que será colocado um stent por vez e conseqüentemente o risco de reintervenção, dessa forma ao utilizar o stent proposto será um procedimento pouco invasivo, com risco cirúrgico mínimo, recuperação rápida e reduzirá consideravelmente a morbimortalidade.

[015] Ao realizar uma pesquisa no banco de dados de patentes foi analisada a patente cujo título Vascular undercoat stent como número de protocolo CN101411899A compreende-se a um produto médico que possui um revestimento na superfície do corpo do stent, porém de elevado custo, esse novo dispositivo utilizará um stent com revestimento com poros que irá redirecionar o fluxo sanguíneo na aorta, prevenindo a ruptura e a morte como sua

4/6

consequência e com isso minimizará os custos, melhorando a eficácia e utilização.

[016] De acordo com a patente de título Endovascular stents, número de pedido US5984963A, os stents podem ter configurações estruturais que lhes permitem manter baixos perfis in vivo. Porém esse modelo utilizado resulta ao final do procedimento aumento da pressão intra-aneurismática, já o novo dispositivo redirecionará o fluxo para dentro do stent e diminuirá a pressão intra-aneurismática.

[017] Entretanto a patente de título Self-expansion endovascular stent, sobre número de pedido RU2234884C1, refere-se ao stent com partes de arame em forma de ziguezague têm a forma de membros rômnicos com ângulos arredondados, porém sem revestimento, o novo dispositivo possui o revestimento com poros que manterá perviedade do vaso e impedirá a reestenose.

[018] Tendo em vista os problemas supracitados e com o intuito de solucioná-los foi desenvolvida a disposição em stent de nitinol revestido com a membrana regeneradora porosa, que se adaptem à variação da anatomia local, com menor custo, que resulta no final do procedimento o redirecionamento do fluxo para dentro do stent, diminuição da pressão intra-aneurismática, mantendo a perviedade do vaso, remodelando o fluxo de turbilhonamento no saco aneurismático para fluxo centripeto intra stent.

#### **DESCRIÇÃO DA ABORDAGEM DO PROBLEMA TÉCNICO**

<b>Problemas</b>	<b>Soluções</b>
Obstrução do fluxo vascular	Diminuir a obstrução do fluxo vascular
Alto custo	Baixo custo
Alto risco de ruptura	Diminuir o risco de ruptura
Extravasamento do fluxo para dentro da bolsa aneurismática	Reduzir o extravasamento do fluxo para dentro da bolsa aneurismática
Alta indução de hiperplasia intimal	Mínima indução de hiperplasia intimal

**DESCRIÇÃO DAS FIGURAS**

[019] Os desenhos anexos mostram a disposição em stent de nitinol revestido externamente com a tela de poliéster, objeto da presente patente, nas quais:

[020] A fig. 1 mostra o modelo de stent de nitinol;

[021] A fig. 2 mostra a membrana regeneradora porosa;

[022] A fig. 3 mostra a sobreposição do stent na membrana regeneradora porosa; e

[023] A fig. 4 mostra o stent revestido.

[024] A fig.5 mostra o gráfico do resumo do estudo *in vitro* do volume coletado (mL), com fluxo de 1 a 5 (L/min) em 15 segundos.

[025] Com referência a estas figuras, pode-se observar que o stent de nitinol é um pequeno tubo feito em uma malha trançada (1), disposta em forma tubular, com diâmetros iguais e com abertura na parte superior e inferior (2)

[026] A membrana regeneradora porosa em formato retangular, com diâmetros de poros 1 a 2 mm (3). O stent de nitinol (4) é revestido externamente pela membrana regeneradora porosa (5). A membrana regeneradora porosa reveste o stent, onde fica fixada ao stent.

**DESCRIÇÃO DA TÉCNICA**

O novo modelo de stent, será um stent de nitinol feito em uma malha trançada medindo um diâmetro de 12mm, com monofilamento formando losangos, com marcadores radiopacos em ouro nas bordas distal e proximal, disposta em forma tubular, com diâmetros iguais e com abertura na parte superior e inferior. A membrana regeneradora porosa (membrana de celulose bacteriana, utilizada atualmente para tratamento de lesões de pele) em formato retangular, medindo de 15x10 cm, com diâmetros de poros 1 a 2 mm. O stent de nitinol é revestido externamente pela membrana regeneradora porosa. A membrana regeneradora porosa reveste o stent, onde fica fixada ao stent.

**RESULTADOS OBTIDOS**

[027] Através dos resultados preliminares obtidos, fazendo comparação com o stent sem revestimento ficou corroborado a diferença do grau de permeabilidade

6/6

do stent de nitinol revestido com a membrana regeneradora porosa foi de 51%, ou seja, diminuiu significativamente o extravasamento do fluxo para dentro da bolsa aneurismática, bem como o risco de ruptura (Figura 5).

#### **VANTAGENS DA PATENTE**

[028] É importante destacar o novo modelo será de baixo custo, alta durabilidade, diminuirá a pressão aneurismática, mantendo a perviedade do vaso, reduzindo o extravasamento do fluxo para dentro da bolsa aneurismática, bem como o risco de ruptura.

1/1

**REIVINDICAÇÃO**

STENT DE NITINOL REVESTIDO EXTERNAMENTE COM A MEMBRANA REGENERADORA POROSA, **caracterizado por** compreender um (1) stent de nitinol em estrutura metálica trançada, (2) com abertura na parte superior e inferior, caracterizado pelo fato de que o stent possui diâmetros iguais; (3) a membrana regeneradora que é compreendida em formato retangular, com diâmetros de poros médios (1 a 2 mm); (4) o stent é revestido externamente (seta) pela (5) membrana regeneradora porosa, impedindo o aumento do saco aneurismático.

DESENHOS

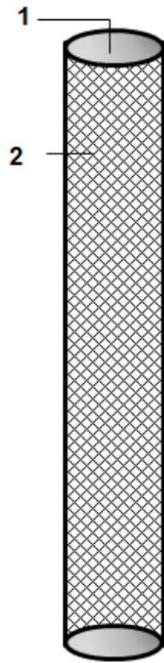


FIG. 1.



FIG. 2

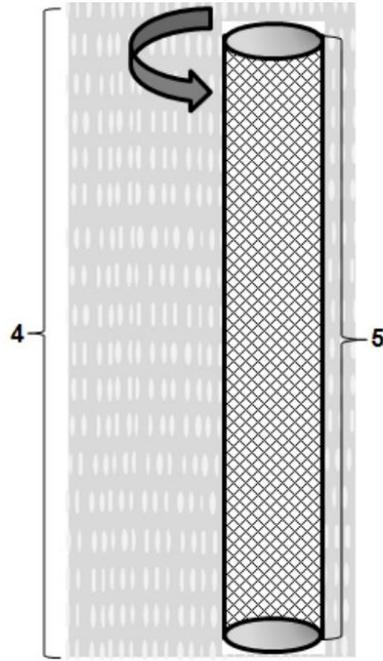


FIG. 3

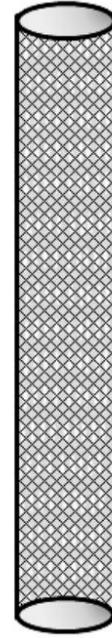


FIG. 4

3/3

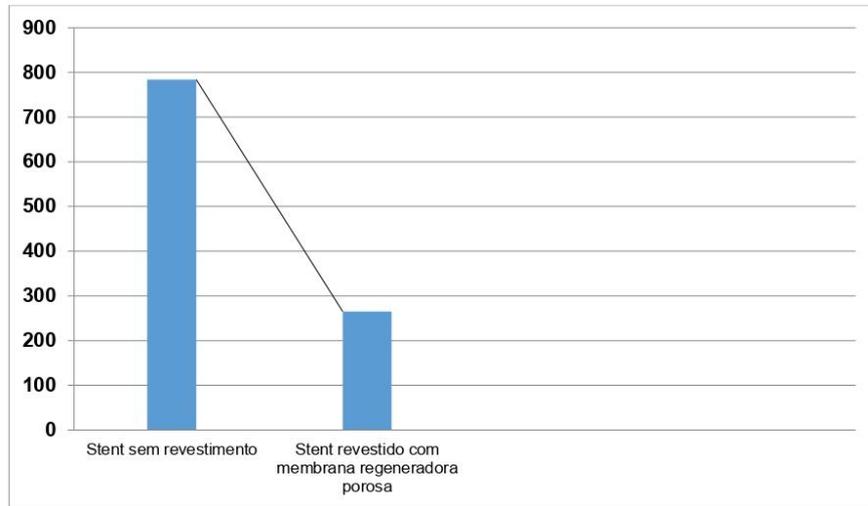


Fig. 5

1/1

**RESUMO****“STENT DE NITINOL REVESTIDO EXTERNAMENTE COM A MEMBRANA REGENERADORA POROSA”.**

Patente de Modelo de Utilidade compreendido por um stent de nitinol em estrutura metálica trançada (1), disposta em forma tubular, com abertura na parte superior e inferior (2) e diâmetros iguais, já a membrana regeneradora porosa em formato retangular e com diâmetros de poros médios (1 a 2 mm) (3), o stent (4) é revestido externamente pela tela membrana regeneradora porosa (5), onde a fica membrana regeneradora porosa fixada no stent. O modelo de utilidade proposto visa: minimizar a indução da hiperplasia intimal, conferir resistência à trombose e à corrosão, manter o fluxo sanguíneo nas ramificações vasculares, ser de alta durabilidade e sendo de baixo custo.

Artigos completos publicados em periódico



EUROPEAN ACADEMIC RESEARCH  
Vol. VIII, Issue 4/ July 2020

Impact Factor: 3.4546 (UIF)  
DRJI Value: 5.9 (B+)

## Permeabilidade in Vitro do Stent de Nitinol Revestido com a Membrana Regeneradora Porosa<sup>1</sup>

ROSANE PEREIRA DOS REIS<sup>2</sup>

Doutoranda em Biotecnologia pelo Programa de Doutorado em Biotecnologia  
Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO)  
Universidade Federal de Alagoas –UFAL

GUILHERME BENJAMIN BRANDÃO PITTA

Professor Associado  
da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL)  
Orientador de doutorado RENORBIO, Rede Nordeste de Biotecnologia  
Mestrado e doutorado orientador  
em Cirurgia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

ALDEMAR ARAÚJO DE CASTRO

Professor assistente  
da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL)  
Cirurgião Vascular Hospital Geral do Estado Osvaldo Brandão Vilela

DANILO ANTÔNIO DA SILVA

Doutor em Biofísica Molecular  
pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho  
Coordenador de Laboratórios da Braile Biomédica, São José do Rio Preto/SP

GLAUCIA GRAZIELLI BASSO

Mestre em Biofísica Molecular  
pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho  
Coordenadora de Pesquisa  
do Departamento de Pesquisa da Braile Biomédica, São José do Rio Preto/SP

DANIELE GONÇALVES BEZERRA

Professora Assistente da Universidade Federal de Alagoas – UFAL  
Doutora em Biologia Humana e Experimental  
Universidade Estadual do Rio de Janeiro, UERJ, Brasil

### Resumo:

*Dentre os tratamentos utilizados no aneurisma de aorta abdominal, atualmente o tratamento endovascular com stents é o*

<sup>1</sup> **In Vitro Permeability of Nitinol Stent Coated with the Porous Regenerating Membrane**

<sup>2</sup> Corresponding author: rosane\_pr@hotmail.com

Rosane Pereira dos Reis, Guilherme Benjamin Brandão Pitta, Aldemar Araújo de Castro, Danilo Antônio da Silva, Gláucia Grazielli Basso, Daniele Gonçalves Bezerra-  
**Permeabilidade in Vitro do Stent de Nitinol Revestido com a Membrana Regeneradora Porosa**

*método mais aplicado. O objetivo desse estudo é determinar a diferença de permeabilidade in vitro do stent de nitinol revestido com a membrana regeneradora porosa. Para determinar a permeabilidade, foi realizada uma experimentação in vitro, realizada no Laboratório de Testes e Ensaio da Braile Biomédica. Para obter a determinação de diferença no “grau de permeabilidade” dos stents medindo-se o volume de fluido coletado através das amostras (especificamente, na posição definida como “vaso periférico” do sistema). Para isso, as amostras foram posicionadas em um sistema especificamente confeccionado para os testes. O fluxo através dos stents foi ajustado utilizando-se uma Bomba Centrífuga Braile Centriflux e um módulo de CEC Braile Centripump, utilizando-se água de osmose como fluido de testes. Os fluxos foram ajustados entre 1 l/min e 5 l/min. Os resultados mostraram que o stent de nitinol sem revestimento teve um índice médio da permeabilidade in vitro de 790,7 ml, enquanto o stent de nitinol revestido com membrana regeneradora porosa teve um índice médio de permeabilidade de 268,4 ml, demonstrando assim, a importância que tem a associação dessa membrana com o stent, pois diminui a permeabilidade e possibilita ser usado em aneurismas complexos, sem precisar utilizar três camadas de metal. Esse novo modelo de stent revestido com a membrana regeneradora porosa foi mais eficiente do que o stent sem revestimento, comprovando uma permeabilidade de 49,31%.*

**Palavras-chave:** Stent, Membrana regeneradora porosa, Permeabilidade, Aneurisma.

**Abstract:**

*Among the treatments used in abdominal aortic aneurysm, endovascular treatment with stents is currently the most applied method. The aim of this study is to determine the difference in in vitro permeability of the nitinol stent coated with the porous regenerating membrane. To determine the permeability, an in vitro experimentation was carried out at the Braile Biomédica Tests and Tests Laboratory. In order to determine the difference in the “degree of permeability” of the stents, the volume of fluid collected was measured through the samples (specifically, in the position defined as the “peripheral vessel” of the system). For this, the samples were placed in a system specifically made*

Rosane Pereira dos Reis, Guilherme Benjamin Brandão Pitta, Aldemar Araújo de Castro, Danilo Antônio da Silva, Gláucia Grazielli Basso, Daniele Gonçalves Bezerra-  
**Permeabilidade in Vitro do Stent de Nitinol Revestido com a Membrana Regeneradora Porosa**

*for the tests. The flow through the stents was adjusted using a Braile Centriflux Centrifugal Pump and a Braile Centripump CEC module, using osmosis water as the test fluid. The flows were adjusted between 1 l / min and 5 l / min. The results showed that the uncoated nitinol stent had an average in vitro permeability index of 790.7 ml, while the nitinol stent coated with a porous regenerating membrane had an average permeability index of 268.4 ml, thus demonstrating the importance of the association of this membrane with the stent, as it reduces the permeability and allows it to be used in complex aneurysms, without having to use three layers of metal. This new model of stent coated with the porous regenerating membrane was more efficient than the stent without coating, proving a permeability of 49.31%.*

**Keywords:** Stent, Porous regenerating membrane, Permeability, Aneurysm.

## 1. INTRODUÇÃO

O avanço das técnicas cirúrgicas no tratamento endovascular permite procedimentos cada vez menos invasivos, com menor agressão cirúrgica e, conseqüentemente, menos complicações e melhora da qualidade de vida dos pacientes. Contudo, a permeabilidade vascular é definida como a capacidade da parede vascular deixar extravasar líquido para fora do vaso. Atualmente uma das grandes necessidades é encontrar uma endoprótese que mantenha o fluxo laminar, sem ocluir os vasos viscerais, para serem utilizados em tratamento endovascular de aneurismas complexos (Jaldin et al. 2014).

O aneurisma da aorta abdominal (AAA) é a dilatação local da parede da aorta, sendo o primeiro relato sobre tratamento endovascular em AAA, ocorreu em 1991, e esta técnica tem sido empregada com frequência nos últimos anos, devido as suas vantagens potenciais, pois é um procedimento pouco invasivo, com risco cirúrgico mínimo e recuperação rápida e reduzindo consideravelmente a morbimortalidade (Silvestre et al. 2011).

Cabe ressaltar que AAA é uma patologia relativamente frequente, com uma prevalência estimada em adultos com idade

Rosane Pereira dos Reis, Guilherme Benjamin Brandão Pitta, Aldemar Araújo de Castro, Danilo Antônio da Silva, Gláucia Grazielli Basso, Daniele Gonçalves Bezerra-**Permeabilidade in Vitro do Stent de Nitinol Revestido com a Membrana Regeneradora Porosa**

---

superior a 50 anos de 4 a 7% no sexo masculino e 1% no sexo feminino, sendo a 10<sup>a</sup> causa de morte em doentes do sexo masculino e seu tratamento em contexto de rotura tem uma taxa de mortalidade estimada em 80% (Coelho et al. 2017).

Estudos mostram que o AAA pode ser considerada uma patologia silenciosa e frequente, potencialmente trágica em situação de ruptura. A correção endovascular do AAA e sua generalização como procedimento para o tratamento pouco invasivo da patologia, representa uma evolução do estado da arte, possibilitando o tratamento de pacientes mais idosos ou considerados de risco cirúrgico, mediante ao tratamento endovascular possui vantagens comparando-se a cirurgia convencional por ser um tratamento menos invasivo (Sousa et al. 2018).

Porém, o procedimento tem como desafio a abordagem com uso de stent metálicos que estão sendo estudados por diversos pesquisadores. Define-se como stent um dispositivo expansível, metálico, tubular, em formato de malha, feito de nitinol, com abertura na parte inferior e superior, que apresentam boa visibilidade e flexibilidade, introduzidos na luz vascular, cuja finalidade é manter a perviedade do vaso e impedir as reestenoses decorrentes do desenvolvimento da hiperplasia miointimal, evitando assim a diminuição do fluxo sanguíneo por entupimento (França e Pereira, 2008). Mostraram ser eficientes no controle da oclusão aguda e são considerados um amplo avanço para a prática médica. Entre os problemas relacionados a este desafio está a estenose do stent implantado, isto é, o estreitamento da endoprótese, impedindo o fluxo sanguíneo do paciente. Em função da anatomia tortuosa da artéria aorta pulmonar, os stents com células abertas e mais flexíveis serão os preferencialmente utilizados nos procedimentos (Torres et al. 2020).

No entanto, existem basicamente dois tipos de stents utilizados como endopróteses: os convencionais e os revestidos. No Brasil, o custo do stent revestido é 3 a 4 vezes superior ao do stent convencional, porém, o stent revestido leva a um menor número de atendimentos, uma vez que diminui a taxa de recorrência dos pacientes. Importante também destacar que o Sistema Único de Saúde (SUS), atualmente só disponibiliza o stent convencional. O tratamento endovascular atualmente é aplicado em mais de 50% dos reparos dos aneurismas de

Rosane Pereira dos Reis, Guilherme Benjamin Brandão Pitta, Aldemar Araújo de Castro, Danilo Antônio da Silva, Gláucia Grazielli Basso, Daniele Gonçalves Bezerra-**Permeabilidade in Vitro do Stent de Nitinol Revestido com a Membrana Regeneradora Porosa**

---

aorta, com técnica minimamente invasiva, esse tipo de tratamento tem se tornado uma escolha atraente, visto que, o objetivo desse tratamento é prevenir a ruptura e a morte como sua consequência (Kwon, Lee e Kim 2014).

A escolha do melhor stent a ser usado depende das características da anatomia arterial e da morfologia da lesão, é necessário analisar outros elementos como as características em relação com a extensão, tamanho, flexibilidade e resistência (Rodrigues et al. 2014).

Atualmente surgiram os stents com multicamadas que se trata do Stent Multilayer como nova estratégia terapêutica para corrigir os AAA, como próteses metálicas não revestidas que atribui elevada resistência e flexibilidade, que por meio do redirecionamento do fluxo no saco aneurismático levam à queda da pressão local impedindo a sua expansão e rotura (Oliveira et al. 2013).

Cabe ressaltar que o triplo stent é uma técnica inovadora que foi criada para diminuir a permeabilidade de um só stent, possibilitar a correção de aneurismas complexas (sem colo ou com colos complexos) que não consegue ser tratados com as endopróteses convencionais e manter os ramos viscerais prévios (Aquino 2012). Porém umas das desvantagens dessa técnica é quantidade de níquel e titânio no organismo do paciente, devido ser utilizado três stents sobrepostos.

Diante dos avanços tecnológicos expressivos alcançados desde a primeira geração de endopróteses, ainda se observa um percentual significativo de complicações com necessidade de reintervenção cirúrgica. Os vazamentos relacionados às endopróteses, mais conhecidos como *endoleaks* são a terceira maior causa de intervenção secundária, na maioria das vezes decorrente de falha no tecido, por defeito precoce dos seus componentes ou fadiga tardia do material (Hobo e Buth 2006).

Assim, pressupõe-se que a utilização do novo modelo de stent resolve os problemas atuais, uma vez que o stent nitinol foi revestido pela membrana regeneradora porosa para tratamento de AAA, tendo como função reduzir o extravasamento do fluxo para dentro aneurisma, diminuindo os custos nos procedimentos e o risco de intoxicação por níquel e titânio. Tornando-se dessa forma, uma opção para corrigir o aneurisma, com baixo custo, fácil aplicação e factível, diminuindo a

Rosane Pereira dos Reis, Guilherme Benjamin Brandão Pitta, Aldemar Araújo de Castro, Danilo Antônio da Silva, Gláucia Grazielli Basso, Daniele Gonçalves Bezerra-  
**Permeabilidade *in Vitro* do Stent de Nitinol Revestido com a Membrana Regeneradora Porosa**

pressão intra-aneurismática, mantendo a perviedade do vaso, remodelando o fluxo de turbilhonamento no saco aneurismático para fluxo centrípeto intra stent. Neste contexto, é relevante responder à pergunta de pesquisa: qual a diferença da permeabilidade *in vitro* do stent de nitinol revestido com membrana regeneradora porosa comparado com o stent de nitinol sem revestimento?

O presente estudo se propõe determinar a diferença de permeabilidade *in vitro* do stent de nitinol revestido com a membrana regeneradora porosa.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Para o estudo em questão, utilizou-se uma experimentação *in vitro*, realizado no Laboratório da Braile (Biomédica Indústria, Comércio e Representações Ltda), localizado na São José do Rio Preto – São Paulo. As condições de realizações dos testes, assim como os materiais e equipamentos utilizados, são descritos nas tabelas 1 e 2.

**Tabela 1: Condições ambientes para realização dos testes.**

Data	Temperatura Ambiente	Umidade Relativa do Ar
16/12/2019	23,5 °C	61,0 %
17/12/2019	22,9 °C	60,8 %

Fonte: Dados obtidos no experimento.

**Tabela 2: Materiais e equipamentos utilizados para realização dos testes.**

Equipamento	Identificação da Calibração	Fabricante / Modelo
Módulo Centripump BRB-100	BC-004L	Braile Biomédica
Reservatório Venoso 4000	Não se aplica	Braile Biomédica
Manômetro digital	MN-096L	GE-Druck modelo DPI-802
Proveta 100 mL	PV-126L	Pyrex

Fonte: Dados obtidos no experimento.

As amostras submetidas aos testes são identificadas na tabela 3. Algumas dessas amostras avaliadas são mostrada na figura 1. Foram submetidas aos testes dois conjuntos de amostras, conforme ilustra a figura 2: **(a)** *stents* revestidos com a Membrana Regeneradora Porosa

Rosane Pereira dos Reis, Guilherme Benjamin Brandão Pitta, Aldemar Araújo de Castro, Danilo Antônio da Silva, Gláucia Grazielli Basso, Daniele Gonçalves Bezerra-**Permeabilidade in Vitro do Stent de Nitinol Revestido com a Membrana Regeneradora Porosa**

Membracel® (Vuelo Pharma Ltda, Almirante Tamandaré, PR, Brasil) e **(b)** stents sem nenhum tipo de revestimento.

**Tabela 3: Identificação das amostras submetidas aos testes.**

Identificação	Quantidade	Nº de Série	Espessura do Fio de Nitinol (mm)	Comprimento/diâmetro do stent (mm)
Lumini Endoprótese Autoexpansível	03	000151	0,15	12/70
Lumini Endoprótese Autoexpansível	03	000461	0,15	12/65
Lumini Endoprótese Autoexpansível	03	000142	0,15	12/60
Lumini Endoprótese Autoexpansível	03	P443/07	0,15	12/65
Lumini Endoprótese Autoexpansível	03	P-165/06	0,15	12/75
Lumini Endoprótese Autoexpansível	03	000186	0,15	12/65

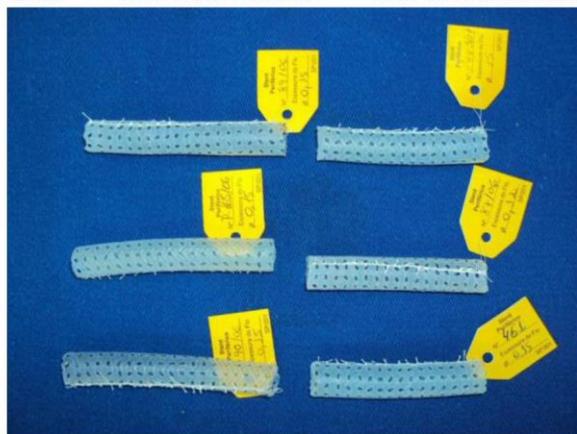
Fonte: Dados obtidos no experimento.

### Procedimentos para medidas de Permeabilidade das Amostras

A determinação de diferença no “grau de permeabilidade” dos *stents* foi realizada através do volume de fluido coletado através das amostras (especificamente, na posição definida como “vaso periférico” do sistema). Para isso, utilizou-se o aparato ilustrado na figura 3, sendo que as amostras foram posicionadas em um sistema especificamente confeccionado para os testes, mostrado na figura 4. O fluxo através dos *stents* foi ajustado utilizando-se uma Bomba Centrífuga Braile Centriflux e um módulo de CEC Braile Centripump (Braile Biomédica, São José do Rio Preto, SP, Brasil), utilizando-se água de osmose (temperatura =  $22.0 \pm 1.0$  °C, viscosidade =  $1.00 \times 10^{-3}$  Pa·s<sup>-1</sup> e densidade = 1,00 g/cm<sup>3</sup>) como fluido de testes. *Os fluxos foram ajustados entre 1 l/min e 5 l/min (intervalos de 1 l/min). Para cada fluxo, anotou-se o volume coletado através do “vaso periférico” após 60 segundos para os dois conjuntos de amostras (stents com e sem revestimento). As medidas foram realizadas em triplicata, sendo que a diferença no volume coletado em cada amostra, para cada fluxo, foi dada por:*

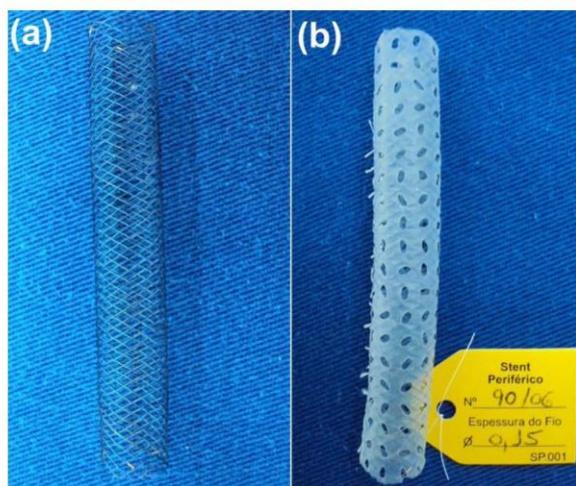
Rosane Pereira dos Reis, Guilherme Benjamin Brandão Pitta, Aldemar Araújo de Castro, Danilo Antônio da Silva, Gláucia Grazielli Basso, Daniele Gonçalves Bezerra-  
**Permeabilidade in Vitro do Stent de Nitinol Revestido com a Membrana Regeneradora Porosa**

$$\Delta \text{Volume Coletado} = V_{\text{stents sem revestimento}} - V_{\text{stents com a Membrana Membracel®}}$$



**Figura 1. Ilustração dos stents revestidos com membrana Membracel® que foram submetidos aos testes.**

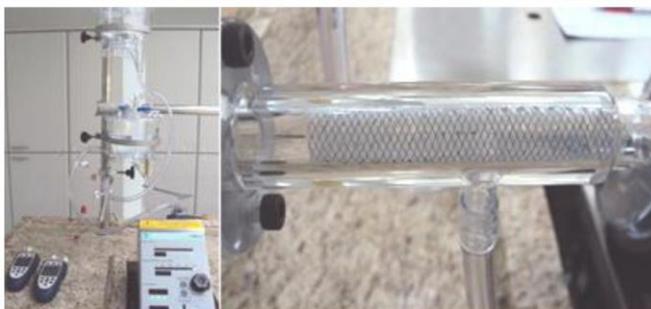
Fonte: Autores.



**Figura 2. Ilustração dos stent (a) sem revestimento e (b) revestido com membrana Membracel®.**

Fonte: Autores.

Rosane Pereira dos Reis, Guilherme Benjamin Brandão Pitta, Aldemar Araújo de Castro, Danilo Antônio da Silva, Gláucia Grazielli Basso, Daniele Gonçalves Bezerra-**Permeabilidade in Vitro do Stent de Nitinol Revestido com a Membrana Regeneradora Porosa**



**Figura 3. Ilustração do aparato utilizado para realização dos testes e detalhe do “vaso periférico” onde foram coletados os volumes de líquido através das amostras.**

Fonte: Autores.



**Figura 4. Aparato utilizado para realização dos testes de permeabilidade dos stents**

Fonte: Autores.

Foi realizado o teste de *Mann-Whitney* não pareado e calculado o intervalo de confiança (IC) de 95% para cada ponto estimado. A hipótese estatística de  $H_0$  (Permeabilidade do stent de nitinol revestido com a membrana regeneradora porosa = Permeabilidade do stent de nitinol sem o revestimento) e  $H_1$  (Permeabilidade do stent de nitinol revestido com a membrana regeneradora porosa  $\neq$  Permeabilidade do stent de nitinol sem o revestimento) foi avaliada pelo programa estatístico GraphPad Prism (versão 5.0, GraphPad Software, San Diego, Ca, EUA), Versão para Windows. Os dados são expressos como média  $\pm$  DP (desvio padrão). A comparação dos dados entre os grupos Controle e ST foi realizada com o teste T de Student não pareado. Em cada caso, o valor de  $P \leq 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo (Zar 1999).

Rosane Pereira dos Reis, Guilherme Benjamin Brandão Pitta, Aldemar Araújo de Castro, Danilo Antônio da Silva, Gláucia Grazielli Basso, Daniele Gonçalves Bezerra-  
**Permeabilidade in Vitro do Stent de Nitinol Revestido com a Membrana Regeneradora Porosa**

### 3. RESULTADOS

Todos os stents foram submetidos, com sucesso, a experimentação *in vitro*, sem dificuldade técnica. O tempo de experimentação foi 190 minutos. Na tabela 4, estão descritas as variáveis quantitativas que constituem na permeabilidade in vitro dos grupos estudados, que revelam alterações significativas.

**Tabela 4: Estatísticas descritivas da permeabilidade *in vitro*, dos grupos estudados, com \*\*\*p < 0,0001:**

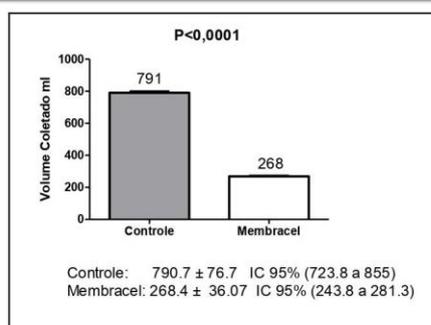
Fluxo (L/min)	Grupo		p-valor
	Controle	Experimental	
1	671.1 ± 24.47	263.3 ± 35.06	p<0,0001
2	744.7 ± 24.52	258.3 ± 35.19	
3	836.9 ± 23.77	265.3 ± 34.36	
4	829.2 ± 19.80	273.3 ± 43.96	
5	865.3 ± 24.64	283.6 ± 36.65	

<sup>1</sup>p-valor teste t de Student e para análise de variância de 1 fator, com Teste *Mann-Whitney*.

Fonte: Dados obtidos no experimento.

O Stent do grupo Stent de nitinol revestido com membrana regeneradora porosa (MEMBRACEL) obtiveram redução de 49,31% da permeabilidade in vitro quando comparados com os valores do grupo Stent de nitinol sem revestimento (CONTROLE). No parâmetro permeabilidade in vitro observou-se uma queda significativa com uma média de volume coletado de 268,4 ml com IC 243,8 ± 281,3, confirmando a mudança na permeabilidade in vitro do stent de nitinol revestido com a membrana regeneradora porosa. Com P < 0,0001, como pode ser observado na figura 5:

Rosane Pereira dos Reis, Guilherme Benjamin Brandão Pitta, Aldemar Araújo de Castro, Danilo Antônio da Silva, Gláucia Grazielli Basso, Daniele Gonçalves Bezerra-  
**Permeabilidade *in Vitro* do Stent de Nitinol Revestido com a Membrana Regeneradora Porosa**



**Figura 5. Diferença da permeabilidade *in vitro* entre os grupos estudados, com \*\*\* $p < 0,0001$ :**

Essa variável submetida ao teste T e o Teste Mann-Whitney não pareado. Estão apresentados como média, desvio padrão e intervalo interquartilício (com o intervalo entre o quartil 1 e o quartil 3, ou entre o valor 25% e o 75% do grupo). Com \*\*\* $p < 0,0001$ .

Fonte: Dados obtidos no experimento.

#### 4. DISCUSSÃO

O aneurisma da aorta abdominal se caracteriza por uma doença potencialmente fatal quando existe ruptura. Diversos fatores de risco foram identificados e o tratamento deve ser indicado em pacientes com maior chance de ruptura, principalmente relacionado aos que possuem diâmetro maior que 55mm, devendo-se levar em consideração a morbimortalidade da técnica e condições clínicas do paciente (Greenberg e Qureshi 2010; Long 2009). Por isso é necessário pesquisas inovadoras para identificar stents eficazes e assim desenvolver novas estratégias terapêuticas para o tratamento desta doença mortal.

É importante ressaltar que atualmente o tratamento endovascular de AAA tornou-se uma alternativa minimamente invasiva à cirurgia aberta clássica, sendo uma opção de escolha em pacientes idosos e com elevado risco cirúrgico (Araújo et al. 2010). Estudos demonstraram que a taxa de reintervenções variou de 14% a 26%, quando utilizado o stent convencional (Metzger et al. 2012), o stent utilizado no presente estudo possui revestimento com poros que redireciona o fluxo sanguíneo na aorta, prevenindo a ruptura e a morte como a sua consequência, bem como diminuindo os custos, melhorando a eficácia e utilização.

Rosane Pereira dos Reis, Guilherme Benjamin Brandão Pitta, Aldemar Araújo de Castro, Danilo Antônio da Silva, Gláucia Grazielli Basso, Daniele Gonçalves Bezerra-**Permeabilidade in Vitro do Stent de Nitinol Revestido com a Membrana Regeneradora Porosa**

---

Diante desse contexto, entende-se que até que a indústria desenvolva um stent padronizado, que possa ser utilizado em condições de urgência e emergência, a escolha de uma alteração parece ser uma saída viável por combinar os resultados imediatos e de curto prazo aceitáveis, a construção em tempo real de um stent 100% adaptado à anatomia do paciente, capacidade de modificar e ser disponível para uso, com o potencial de menor custo em comparação com um enxerto fenestrado personalizado.

Os stents de Nitinol surgiram com o intuito de melhorar a durabilidade e permeabilidade da artéria tratada, uma vez que o Nitinol proporciona características exclusivas, como a capacidade de voltar à sua forma original após sofrer alteração, chamada de memória elástica. Essa característica unida à biocompatibilidade tem feito do stent de Nitinol o material de preferência. Cabe salientar que todas as revisões sobre a temática examinam de maneira concomitante estudos mais proventos, quando o uso de stent de aço inoxidável ainda era recomendado e debatido. Análises de heterogeneidade são utilizadas, no entanto, sabe-se que material de preferência por muitos profissionais são os stents de Nitinol, pois proporciona comportamento diferenciado tanto com relação às características intrínsecas da lesão como características extrínsecas da artéria (Geiger e Guillaumon 2019). Mais recentemente, surgiu um conceito novo no tratamento de aneurismas arteriais, com um stent autoexpansível multicamadas, não recoberto, denominado comercialmente como Multilayer Flow Modulator (Jaldin et al. 2014; Oliveira et al. 2013), porém ao utilizar três stents sobrepostos se torna altamente agressivo ao organismo do paciente devido à quantidade de níquel, contudo foi evidenciado no presente estudo que o stent de nitinol revestido com a membrana regeneradora porosa diminui a quantidade de níquel no organismo do paciente, recobrando as artérias viscerais sem ocluir os vasos, fazendo o redirecionamento do fluxo sanguíneo, de modo a retirar a pressão de dentro do saco aneurismático, impedindo a ruptura, bem como alterando o fluxo no interior do saco aneurismático de turbilhonar para laminar.

Mesmo com o surgimento de novas tecnologias, e os atuais materiais disponíveis no mercado, bem como, o aumento do conhecimento sobre o tratamento endovascular do AAA ainda não

Rosane Pereira dos Reis, Guilherme Benjamin Brandão Pitta, Aldemar Araújo de Castro, Danilo Antônio da Silva, Gláucia Grazielli Basso, Daniele Gonçalves Bezerra-**Permeabilidade in Vitro do Stent de Nitinol Revestido com a Membrana Regeneradora Porosa**

---

disponíveis de um método ideal para todos os casos e, conforme a situação clínica do paciente e a anatomia do aneurisma poderão optar por uma técnica diferente. O novo dispositivo “Stent de nitinol revestido com a membrana regeneradora porosa” pode ser considerado uma adequada opção para o tratamento destes pacientes com aneurismas.

Na busca por este objetivo, foram realizados inicialmente testes das características mecânicas dos dispositivos, o que nos permitiu fazer escolhas e restringir os itens que seriam avaliados. O uso do dispositivo stent de nitinol revestido com a membrana regeneradora porosa traz vantagens quando comparada aos outros modelos disponíveis e já amplamente utilizados. A rapidez em revestir o stent, a capacidade de reposicionamento e a disponibilidade de uso, inclusive no SUS representa um dos principais atrativos, devido ao baixo custo quando comparados com os stents revestidos disponíveis no mercado.

Portanto, a permeabilidade do stent nitinol revestido com a membrana regeneradora porosa utilizada no nosso estudo apresentou diferença significativa, uma vez que diminuiu mais de 40% a permeabilidade. Cabe destacar ainda que o problema dos stents usuais consiste no fato de ainda haver um elevado extravasamento do fluxo dentro do aneurisma, os dados desse estudo quando comparados às publicações existentes, evidenciaram que o stent de nitinol revestido com a membrana regeneradora poderá manter os vasos pérvios e consequentemente impede a reestenose.

## 5. CONCLUSÃO

Esse novo modelo de stent de nitinol revestido com a membrana regeneradora porosa foi mais eficiente do que o stent sem revestimento, comprovando uma permeabilidade de 49,31%, demonstrando assim a importância que tem a associação dessa membrana com esse stent, diminuiu a permeabilidade e possibilita ser usado em aneurismas complexos, sem precisar utilizar três camadas de metal.

### **Agradecimentos**

Apoio do Programa de Pós-graduação RENORBIO, Universidade Federal de Alagoas (UFAL).

Braile Biomédica Indústria, Comércio e Representações Ltda.

Vuelo Pharma Ltda.

Rosane Pereira dos Reis, Guilherme Benjamin Brandão Pitta, Aldemar Araújo de Castro, Danilo Antônio da Silva, Gláucia Grazielli Basso, Daniele Gonçalves Bezerra-**Permeabilidade in Vitro do Stent de Nitinol Revestido com a Membrana Regeneradora Porosa**

## REFERÊNCIAS

1. Aquino M. 2012. “Gradiente de pressão na correção endovascular do aneurisma da aorta em suínos com triplo stent”. Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
2. Araújo, A. G. et al. 2010. “Tratamento endovascular de aneurisma de aorta abdominal pela Técnica de Chaminé”. *Rev. Bras. Cardiol. Invasiva* 22, no. 4 (Outubro/Dezembro):386-9. <http://dx.doi.org/10.1590/0104-1843000000065>.
3. Coelho, A. et al. 2017. “Rotura de aneurisma da aorta abdominal: qual a verdadeira prevalência de doentes sem critérios para rastreio ou tratamento eletivo?” *Revista de Angiologia e Cirurgia vascular* 113, no. 2 (junho):35-41.
4. França, L. H. G. e Pereira, A. H. 2008. “Atualização sobre endopróteses vasculares (stents): dos estudos experimentais à prática clínica”. *Jornal Vascular Brasileiro* 7, no. 4 (dezembro):351- 363. <https://doi.org/10.1590/S1677-54492008000400010>.
5. Geiger, M. A. e Guillaumon, A. T. 2019. “Tratamento da doença arterial obstrutiva periférica em território femoropoplíteo com stent primário: análise em até 24 meses”. *J. Vasc Bras.* 18, n. esp. (fevereiro): <https://doi.org/10.1590/1677-5449.010416>.
6. Greenberg, R. K. e Qureshi, M. 2010. “Fenestrated and branched devices in the pipeline”. *J. Vasc. Surg.* 52, no. (4 suppl):15S-21S. doi: 10.1016/j.jvs.2010.07.001.
7. Hobo, R. e Buth, J. 2006. “Secondary interventions following endovascular abdominal aortic aneurysm repair using current endografts. A Eurostar report”. *JVasc Surg.* 43, no. 5 (maio):896-90. doi: 10.1016/j.jvs.2006.01.010.
8. Long, A. 2009. “Abdominal aortic aneurysms in elderly subjects”. *Rev. Prat.* 59, no. 3 (março):363-372.
9. Jaldin, R. G. et al. 2014. “Tratamento endovascular do aneurisma de aorta abdominal associado à dificuldade no acesso aórtico devido a artérias ilíacas de pequeno calibre: aplicação técnica do Endoconduíte”. *J Vasc Bras.* 13, no. 4 (Outubro/Dezembro):318-324. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.0021>.
10. Jaldin, R. G. et al. 2014. “Tratamento de aneurisma de aorta sacular justarrenal com Multilayer Flow Modulator: relato do primeiro caso realizado em Hospital Público no Brasil”. *J Vasc Bras.* 13, no. 3 (Julho/Setembro):235-243. <https://doi.org/10.1590/jvb.2014.036>.
11. Kwon, J. N., Lee, S. Y. e Kim, Y. M. 2014. “Images in vascular medicine: pseudoaneurysm of the dorsalis pedis artery following ankle arthroscopy”. *Vasc Med.* 19, no. 6 (fevereiro): 510-1. doi: 10.1177/1358863X14557153.

Rosane Pereira dos Reis, Guilherme Benjamin Brandão Pitta, Aldemar Araújo de Castro, Danilo Antônio da Silva, Gláucia Grazielli Basso, Daniele Gonçalves Bezerra-**Permeabilidade in Vitro do Stent de Nitinol Revestido com a Membrana Regeneradora Porosa**

---

12. Metzger, P. B. et al. Tratamento endovascular dos aneurismas da aorta abdominal com anatomia complexa: resultados preliminares com a segunda geração de endoprótese com arcaço metálico circular. *Rev Bras Cardiol Invasiva* 20, no. 1 (janeiro/março):69-76, 2012. <https://doi.org/10.1590/S2179-83972012000100014>.
13. Oliveira, A. F. M. L. et al. 2013. "Stent Multilayer – a new alternative in the treatment of Aneurysms, Literature Review". *Cadernos UniFOA* 8, no. 1 (abril): 95-100.
14. Silvestre, J. M. et al. 2011. "Tratamento endovascular do aneurisma da aorta abdominal infrarrenal em pacientes com anatomia favorável para o procedimento – experiência inicial em um serviço universitário". *Jornal Vascular Brasileiro* 10, no. 1 (março): 31-39. <https://doi.org/10.1590/S1677-54492011000100006>.
15. Sousa J. et al. 2018. "Tratamento de Aneurisma da Aorta Abdominal por PEVAR complicado de Pseudo-Aneurisma Femoral". *Gazeta Médica* 3, no. 2 (Abril/Junho):44-48. <https://doi.org/10.29315/gm.v3i2.114>.
16. Zar, J. H. 1999. "*Biostatistical analysis*". 4th Edition, Prentice Hall, Upper Saddle River.
17. Torres, A. R. et al. 2020. "Mathematical Algorithm to Redefine the Linear Change in Extending the Size of the Conventional and Triple Stent in Terms of its Accommodation in the Aortic Artery with Aneurysm, in Silico". *European Academic Research* 8, no. 2 (may): 921-934.

## Prospecção Tecnológica Sobre a Utilização do Stent de Nitinol Revestido com a Membrana Regeneradora Porosa<sup>1</sup>

ROSANE PEREIRA DOS REIS<sup>2</sup>

Doutoranda em Biotecnologia pelo Programa de Doutorado em Biotecnologia  
Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO)  
Universidade Federal de Alagoas –UFAL

GUILHERME BENJAMIN BRANDÃO PITTA

Professor Associado  
da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL)  
Orientador de doutorado RENORBIO, Rede Nordeste de Biotecnologia  
Mestrado e doutorado orientador  
em Cirurgia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

ALDEMAR ARAÚJO DE CASTRO

Professor assistente  
da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL)  
Cirurgião Vascular Hospital Geral do Estado Osvaldo Brandão Vilela

DANIELE GONÇALVES BEZERRA

Professora Assistente da Universidade Federal de Alagoas – UFAL  
Doutora em Biologia Humana e Experimental  
Universidade Estadual do Rio de Janeiro, UERJ, Brasil

### Resumo:

*Os stents são estruturas metálicas trançadas, com abertura na parte inferior e superior, em forma de malha, cuja função é manter a perviedade do vaso. O presente trabalho teve por objetivo realizar uma prospecção tecnológica sobre a utilização do stent de nitinol revestido com a membrana regeneradora porosa. As buscas de patentes ocorreram nos bancos de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), European Patent Office (EPO), United States Patent and Trademark Office (USPTO) e World Intellectual Property Organization (WIPO). Foram analisadas 75 patentes, das quais 100% eram pertencentes à seção A Classificação Internacional de Patentes*

<sup>1</sup> **Technological Prospecction on the Use of Nitinol Stent Coated with Porous Regenerating Membrane**

<sup>2</sup> Corresponding author: rosane\_pr@hotmail.com

Rosane Pereira dos Reis, Guilherme Benjamin Brandão Pitta, Aldemar Araújo de Castro, Daniele Gonçalves Bezerra- **Prospecção Tecnológica Sobre a Utilização do Stent de Nitinol Revestido com a Membrana Regeneradora Porosa**

*(IPC), referente às necessidades humanas. O ano de 2018 apresentou o maior número de registros. Os Estados Unidos da América apresentou-se como o maior detentor de depósitos de patentes com 38,66% dos documentos. A partir da prospecção tecnológica realizada neste estudo, foi possível observar que o presente dispositivo se apresenta como um favorável seguimento de mercado, principalmente, do ponto de vista médico.*

**Palavras-chave:** Stent de Nitinol, Membrana Reneradora Porosa, Prospecção Tecnológica.

**Abstract:**

*Stents are braided metal structures, with opening at the bottom and top, in the form of mesh, whose function is to maintain the patetedness of the vessel. The present work aimed to carry out a technological prospection on the use of nitinol stent coated with porous regenerating membrane. Patent searches took place in the databases of the National Institute of Industrial Property (INPI), European Patent Office (EPO), United States Patent and Trademark Office (USPTO) and World Intellectual Property Organization (WIPO). Seventy-five patents were analyzed, of which 100% belonged to the Section The International Classification of Patents (IPC), referring to human needs. The year 2018 had the highest number of records. The United States of America presented itself as the largest holder of patent filings with 38.66% of the documents. From the technological prospection carried out in this study, it was possible to observe that the present device presents itself as a favorable market follow-up, mainly from the medical point of view.*

**Keywords:** Nitinol stent, Porous regenerating membrane, Technological Prospecting.

## INTRODUÇÃO

Os stents são estruturas metálicas trançadas, com abertura na parte inferior e superior, em forma de malha, que apresentam boa visibilidade e flexibilidade, introduzidos na luz vascular, cuja função é manter a perviedade do vaso e impedir as reestenoses decorrentes do

Rosane Pereira dos Reis, Guilherme Benjamin Brandão Pitta, Aldemar Araújo de Castro, Daniele Gonçalves Bezerra- **Prospecção Tecnológica Sobre a Utilização do Stent de Nitinol Revestido com a Membrana Regeneradora Porosa**

---

desenvolvimento da hiperplasia miointimal, evitando assim a diminuição do fluxo sanguíneo por entupimento (França e Pereira 2008).

A escolha do stent a ser utilizado depende das características da anatomia arterial e da morfologia da lesão, bem como das características do stent, como seu tamanho, extensão, aspecto, flexibilidade e resistência à fratura (Rodrigues et al. 2014).

É importante ressaltar que a liga equiatômica níquel-titânio conhecida comercialmente como Nitinol (NiTi) ganhou espaço nas indústrias automobilística, aeroespacial (sensores e atuadores) e especialmente como materiais biomédicos (fios ortodônticos e stents) devido ao seu efeito memória de forma e superelasticidade. A biocompatibilidade do Niti que garante ao material a sua não degradação sob condições do corpo humano, também é responsável pela sua aplicabilidade como material biomédico, apresentando alta resistência a corrosão que está relacionado ao fenômeno de passivação impedindo a liberação de íons. A alta resistência mecânica e a corrosão, fazem com que a liga NiTi tenha grande aplicabilidade em materiais biomédicos (Vechietti et al. 2012).

Uma nova geração de stents, mais flexíveis e resistentes, vem corroborando resultados equiparáveis, a curto e médio prazos, ao tratamento cirúrgico, ainda hoje considerado a técnica padrão para o tratamento dessas lesões. Com o desenvolvimento dos stents superflexíveis de terceira geração, cada vez mais o tratamento endoluminal tem substituído a revascularização cirúrgica (Laird et al. 2013; Chan et al. 2014).

Na prática de saúde, os stents tem algumas de suas ações comprovadas, devido à sua natureza minimamente invasiva e reduções associadas na morbidade e mortalidade em curto prazo (Maleckis et al. 2018). Nesta perspectiva, pesquisas vêm sendo desenvolvidas com abordagem clínica, a fim de comprovar sua ação através de evidências científicas, além de avaliar efeitos das intervenções endovasculares (Metzger et al. 2015). Dessa forma, o stent de nitinol apresenta-se como uma tratamento com propriedades de caráter inovador, com alto valor comercial e medicinal (Almeida et al. 2010).

Neste contexto, o presente trabalho teve por objetivo realizar uma prospecção tecnológica sobre a utilização do stent de nitinol

Rosane Pereira dos Reis, Guilherme Benjamin Brandão Pitta, Aldemar Araújo de Castro, Daniele Gonçalves Bezerra- **Prospecção Tecnológica Sobre a Utilização do Stent de Nitinol Revestido com a Membrana Regeneradora Porosa**

revestido com a membrana regeneradora porosa através da análise sistemática de patentes e elaboração de um panorama geral no mundo sobre a temática.

## METODOLOGIA

O mapeamento científico foi realizada com base nos pedidos de patentes depositados nos bancos de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) Espacenet, United States Patent and Trademark Office (USPTO) e World Intellectual Property Organization (WIPO) (Figura 1). A pesquisa processou-se mediante o levantamento e análise de documentos de patentes, com abordagem quantitativa e exploratória. Foram utilizados os termos de busca: Stent de Nitinol, revestimento e membrana regeneradora porosa, utilizando o operador booleano AND, considerando todos os documentos que apresentaram esses termos no título e resumo. As variáveis foram escolhidas de acordo com a disponibilidade dos dados, das quais foram analisadas: Classificação Internacional de Patentes (IPC), país, ano de publicação e inventores.

Os dados foram tabulados e organizados nos *softwares Microsoft Excel 2010* e *Microsoft Word 2010*, bem como para a construção de gráficos e figuras.



**Figura 1: Metodologia utilizada para pesquisa e seleção de patentes em base de dados.**

Fonte: Autores.

Rosane Pereira dos Reis, Guilherme Benjamin Brandão Pitta, Aldemar Araújo de Castro, Daniele Gonçalves Bezerra- **Prospecção Tecnológica Sobre a Utilização do Stent de Nitinol Revestido com a Membrana Regeneradora Porosa**

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontradas 163 patentes referentes ao uso do Stent de nitinol com a membrana regeneradora porosa. Os resultados do número de patentes encontrado no banco de dado consultado estão apresentados na Tabela 1. Destacando-se o que foi incluído na pesquisa apenas a base de dado Patentscope, devido a quantidade de patentes encontradas. Cabe destacar que o não houve um número semelhante de registros em outras bases, no entanto a base de dado incluída no trabalho demonstra a preocupação dos autores em fazer o depósito em mais de uma base, a fim de melhor proteger sua invenção.

Inicialmente são apresentados os resultados das buscas nas três bases de patentes, utilizando as palavras chave definidas anteriormente. Na tabela 1 são mostrados os números de documentos de patente encontrados, sem nenhum filtro. Como esperado, observou-se que as técnicas adotadas (uso de operadores booleanos, combinação de sinônimos e truncamento das palavras-chave) resultaram em um bom refinamento de documentos e na obtenção de uma quantidade satisfatória, o que permite uma análise clara e representativa do panorama internacional das proteções nas áreas tecnológicas mais voltadas para invenções destinadas ao tratamento de doenças.

**Tabela 1: Número de patentes depositadas nas bases de dados INPI, WIPO, ESPACENET e USPTO de acordo com os termos de busca.**

Termo de Busca	Base de Dados			
	INPI	WIPO	ESPACENET	USPTO
<i>Nitinol stent</i>	3	40	19	6
<i>Nitinol stent and coating</i>	16	32	5	-
<i>Nitinol stent and permeability</i>	-	1	8	-
<i>Nitinol stent and porous regenerating membrane</i>	7	-	-	-
<i>Nitinol stent and coating and porous regenerating membrane</i>	1	-	-	-

Fonte: Dados obtidos na pesquisa.

Após o refinamento da busca e verificação de duplicidade de registros, reduziu-se o total de documentos para 75, respectivamente (Tabela 2), sendo selecionado este resultado para a realização das análises, pois, como esperado, observou-se, graças às técnicas de busca e refinamento

Rosane Pereira dos Reis, Guilherme Benjamin Brandão Pitta, Aldemar Araújo de Castro, Daniele Gonçalves Bezerra- **Prospecção Tecnológica Sobre a Utilização do Stent de Nitinol Revestido com a Membrana Regeneradora Porosa**

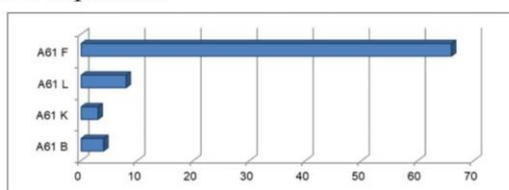
(uso de operadores booleanos e combinação) adotadas, um universo de documentos bem selecionados e uma boa quantidade de documentos.

**TABELA 2: Resultados da busca de anterioridade, por combinações de palavras-chaves segundo a Classificação Internacional de Patentes após refinamento.**

Termo de Busca	Base de Dados			
	INPI	WIPO	ESPACENET	USPTO
<i>Nitinol stent</i>	1	21	10	6
<i>Nitinol stent and coating</i>	6	16	2	-
<i>Nitinol stent and permeability</i>	-	1	5	-
<i>Nitinol stent and porous regenerating membrane</i>	6	-	-	-
<i>Nitinol stent and coating and porous regenerating membrane</i>	1	-	-	-

Fonte: Dados obtidos na pesquisa.

Conforme demonstra a figura 2, todos os números de depósitos de patentes de acordo com a Classificação Internacional de Patentes (IPC) foi na seção A (Necessidades humanas) com 75 patentes. É possível observar que 100% das patentes pertencem à classe A61 (Ciência médica ou veterinária; higiene). Cabe salientar que os subgrupos mais predominantes da classe A61 foram: A61B (diagnóstico, cirurgia e identificação) com 4 depósitos, A61 F (filtros implantáveis nos vasos sanguíneos, próteses, dispositivos que promovem desobstrução ou previnem colapso de estruturas tubulares do corpo) com 60 depósitos, A61K (preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas) com apenas 3 depósitos e A61L (métodos ou aparelhos para esterilizar materiais ou objetos em geral; desinfecção, esterilização ou desodorização do ar; aspectos químicos de ataduras, curativos, almofadas absorventes ou artigos cirúrgicos; materiais para ataduras, curativos, almofadas absorventes ou artigos cirúrgicos) com 8 depósitos.

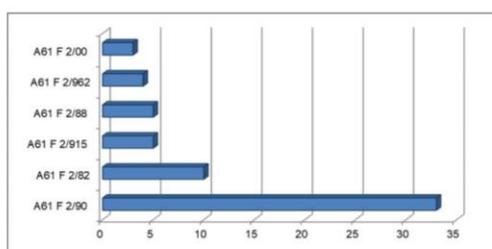


**Figura 2: Distribuição de patentes depositadas nas bases de dados INPI, WIPO, ESPACENET e USPTO de acordo com os termos de busca.**

Fonte: Autores

Rosane Pereira dos Reis, Guilherme Benjamin Brandão Pitta, Aldemar Araújo de Castro, Daniele Gonçalves Bezerra- **Prospecção Tecnológica Sobre a Utilização do Stent de Nitinol Revestido com a Membrana Regeneradora Porosa**

O código A61F (figura 3) foram o que obteve o maior número de depósitos, o código referente os filtros implantáveis nos vasos sanguíneos, próteses, dispositivos que promovem desobstrução ou previnem colapso de estruturas tubulares do corpo. Os códigos completos mais frequentes foram A61 F 2/90 (n=33) relacionados ao Caracterizado por uma estrutura em rede ou em malha, A61 F 2/82 (n=10) referente aos Dispositivos que fornecem permeabilidade ou impedem o colapso de estruturas tubulares do corpo, por exemplo stents (stent-enxertos para estruturas tubulares do corpo que não sejam vasos sanguíneos, A61 F 2/915 (n=5) referente stents com bandas com estrutura sinuosa, bandas adjacentes conectadas umas às outras, A61 F 2/88 (n=5) relacionadas aos elementos do tipo fio formados como bobinas helicoidais ou espirais (formando uma estrutura tipo rede ou tipo malha, A61 F 2/962 (n=4) referente a uma manga externa e A61 F 2/00 (n=3) relacionados Filtros implantáveis nos vasos sanguíneos; Próteses, isto é, substitutos artificiais ou substituições de partes do corpo; Aparelhos para conectá-los ao corpo; Dispositivos que proporcionam perviedade ou impedem o colapso de estruturas tubulares do corpo, por exemplo stents.



**Figura 3: Distribuição de patentes depositadas nas bases de dados INPI, WIPO, ESPACENET e USPTO de acordo com o código A61 F.**

Fonte: Autores.

Ressalta-se que o total de documentos encontrados estão distribuídos por ano de acordo com a figura 4. Ao analisar a evolução anual dos depósitos de patentes, constatou-se que o primeiro registro de depósito de patente referente ao Stent de Nitinol ocorreu em 1991, em Los Angeles nos Estados Unidos da América. O maior número de depósitos ocorreu no ano de 2018, com dez registros. O último depósito de patente registrado ocorreu em 2020.

Rosane Pereira dos Reis, Guilherme Benjamin Brandão Pitta, Aldemar Araújo de Castro, Daniele Gonçalves Bezerra- **Prospecção Tecnológica Sobre a Utilização do Stent de Nitinol Revestido com a Membrana Regeneradora Porosa**

Observa-se também que no ano de 2018 houve um aumento significativo no interesse em Pesquisa & Desenvolvimento relacionado às tecnologias para serem utilizadas em doenças, em específico as doenças cardiovasculares. Esse fato possivelmente se deu em decorrência do aumento das taxas de morbimortalidade, devido à alta frequência de internações por doenças cardiovasculares. Segundo Gomes Ribeiro, Cotta e Rocha Ribeiro (2012) isso se deu devido às alterações nos padrões de morbimortalidade na população impõem, de forma constante, novos desafios, tanto para os gestores do setor da Saúde quanto para outros setores governamentais, cujas ações tenham repercussão na ocorrência dessas doenças.

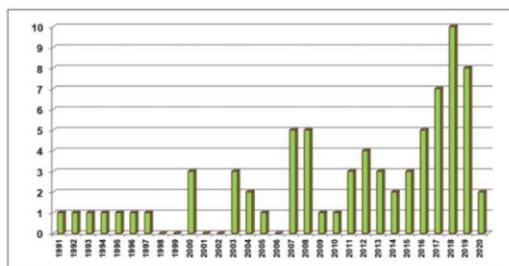
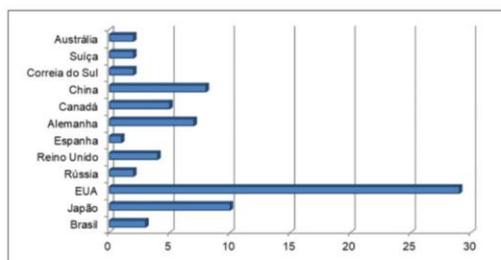


Figura 4: Distribuição das patentes de acordo com o ano de depósito.

Fonte: Autores.

Ao observar os resultados de acordo com o país de depósito das patentes, na figura 5, constatou-se que os Estados Unidos da América é detentor de 38,66% (n=29), dos documentos de patentes, Japão com 13,33% (n=10), China 10,66% (n=8) e Alemanha 9,33% (n=7), Canadá 6,66% (n=5), Reino Unido 5,33% (n=4), Brasil 4% (n=3), Coréia do Sul, Suíça, Austrália e Rússia 2,66% (n=2) cada e a Espanha é responsável por 1,33 (n=1) dos depósitos. Tais resultados estão de acordo com a literatura, onde é evidenciada a grande diversidade de stents de nitinol com propriedades voltadas para ciência médica e a busca por novas alternativas de tratamento através desses dispositivos no Mundo.

Rosane Pereira dos Reis, Guilherme Benjamin Brandão Pitta, Aldemar Araújo de Castro, Daniele Gonçalves Bezerra- **Prospecção Tecnológica Sobre a Utilização do Stent de Nitinol Revestido com a Membrana Regeneradora Porosa**

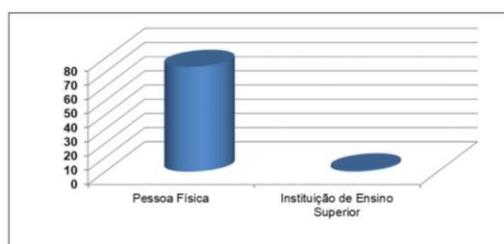


**Figura 5: Número de depósitos de patentes de acordo com o país.**

Fonte: Autores.

Em relação ao número de depósitos de patentes realizado por cada inventor, todos obtiveram a mesma quantidade de documentos depositados. O maior número de inventores de patentes foram pessoas físicas 98,66% (n=74) e apenas 1,34% (n=1) depósito a Instituição de Ensino Superior (figura 6). Porém, ao analisar a frequência em que estes inventores apareceram em cada banco de dados com a mesma invenção, destacou-se os inventores Michael Hoffmann, Erika Hoffmann e Roland Horres cuja patente de invenção intitulada “Stent biodegradável (Suporte Vascular biodegradável)” foi a mais frequente durante as buscas, aparecendo 5 vezes.

A patente aborda o uso do stent biodegradável, como suporte vascular biodegradável, consistindo de um suporte de metal biodegradável interno e um revestimento polimérico externo. Em 2008 foi depositada no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), e ainda, no ano de 2008 foi concedida pela Organização Mundial de Propriedade Industrial (W.O. 2008/092435), cujo depósito internacional foi feito via PCT.



**Figura 6: Número de depósitos de patentes de acordo com o tipo de inventor.**

Fonte: Autores.

Rosane Pereira dos Reis, Guilherme Benjamin Brandão Pitta, Aldemar Araújo de Castro, Daniele Gonçalves Bezerra- **Prospecção Tecnológica Sobre a Utilização do Stent de Nitinol Revestido com a Membrana Regeneradora Porosa**

---

Os depósitos de patentes foram todos realizados pelos próprios inventores. A vinculação de procuradores vem se tornando frequente, especialmente, em casos cujo inventor possui mais de um pedido de patente. Assim, o procurador responsabilizasse por prazos e trâmites legais de cada depósito realizado, podendo ser um procurador na forma de pessoa física, geralmente, um advogado, ou procurador na forma de pessoa jurídica que são empresas especializadas nesse segmento. Alguns inventores não fazem uso desse serviço, a fim de baratear o processo de registro de marcas e patentes (BOCCHINO *et al.*, 2010).

## CONCLUSÃO

A prospecção tecnológica realizada neste trabalho indicou o crescente número de depósitos de patentes, envolvendo o stent de nitinol, apresentando como um dispositivo favorável seguimento de mercado, principalmente, do ponto de vista médico. Os Estados Unidos da América vem se destacando no desenvolvimento de patentes sobre o stent de nitinol, configurando-se como o país com o maior número de depósitos, demonstrando assim, interesse na proteção de novos produtos desenvolvidos, especialmente, por parte dos inventores e depositantes na forma de pessoa física, que representaram a maioria em ambos os casos.

As patentes depositadas no Brasil e que se referem ao tema stent de nitinol são predominantemente enquadradas na classificação A61F (filtros implantáveis nos vasos sanguíneos, próteses, dispositivos que promovem desobstrução ou previnem colapso de estruturas tubulares do corpo). Observou-se também que a análise de perspectivas tecnológicas sobre o stent de nitinol é fundamental para auxiliar na tomada de decisão e fortalecimento da competitividade de mercado.

## AGRADECIMENTOS

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES e ao Programa de Pós-graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia – PPGB/RENORBIO pelo apoio durante o desenvolvimento deste estudo.

Rosane Pereira dos Reis, Guilherme Benjamin Brandão Pitta, Aldemar Araújo de Castro, Daniele Gonçalves Bezerra- **Prospecção Tecnológica Sobre a Utilização do Stent de Nitinol Revestido com a Membrana Regeneradora Porosa**

## REFERÊNCIAS

1. Almeida, M. J. et al. 2010. “Fatores envueltos na migração das endopróteses em pacientes submetidos ao tratamento endovascular do aneurisma da aorta abdominal”. *J Vas Bras.* 9, no. 2: 61-71. <https://doi.org/10.1590/S1677-54492010000200009>.
2. Bocchino, L. O. et al. 2010. “Intelectual conceitos e procedimentos”. Brasília: Advocacia-Geral da União, 316 p.
3. Chan, Y. C. et al. 2014. “Primary stenting of femoropopliteal atherosclerotic lesions using new helical interwoven nitinol stents”. *J. Vas. Surg.* 59, no. 2 (Feb.):384-91. doi: 10.1016/j.jvs.2013.08.037.
4. Espacenet [Base de dados – Internet]. *European Patent Office*; 2020. Disponível em: Acesso em 13 abril de 2020.
5. França, L. H. G. e Pereira, A. H. 2008. “Atualização sobre endopróteses vasculares (stents): dos estudos experimentais à prática clínica”. *Jornal Vascular Brasileiro* 7, no. 4 (dezembro):351- 363. <https://doi.org/10.1590/S1677-54492008000400010>.
6. Inpi [Base de dados – Internet]. Instituto Nacional da Propriedade Industrial; 2020. Disponível em: Acesso em 04 maio de 2020.
7. Maleckis, K. et al. 2018. “Nitinol stents in the femoropopliteal artery: a mechanical perspective on material, design, and performance”. *Ann Biomed Eng.* 46, no. 5 (May): 684-704. doi: 10.1007/s10439-018-1990-1.
8. Metzger, P. B. et al. 2012. “Tratamento endovascular dos aneurismas da aorta abdominal com anatomia complexa: resultados preliminares com a segunda geração de endoprótese com arcabouço metálico circular”. *Rev Bras Cardiol Invasiva* 20, no. 1 (janeiro/março):69-76. <https://doi.org/10.1590/S2179-83972012000100014>.
9. Laird, J. R. et al. 2010. “Nitinol stent implantation versus balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral artery and proximal popliteal artery: twelve-month results from the RESILIENT randomized trial”. *Circ Cardiovasc Interv.* 3, n. 3 (June) : 267-76. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.903468.
10. Ribeiro, A. G., Cotta, R. M. M. e Rocha Ribeiro, S. M. R. 2012. “A promoção da saúde e a prevenção integrada dos fatores de risco para doenças cardiovasculares”. *Ciência & Saúde Coletiva* 17, no. 1 (Jan):7-17. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232012000100002>.
11. Rodrigues, T. O. et al. 2014. “Resultados do uso de stent de nitinol superflexível em artérias poplíteas”. *Rev. Bras. Cardiol. Invasiva* 22, no. 2 (outubro):161-167. <https://doi.org/10.1590/0104-1843000000028>.

Rosane Pereira dos Reis, Guilherme Benjamin Brandão Pitta, Aldemar Araújo de Castro, Daniele Gonçalves Bezerra- **Prospecção Tecnológica Sobre a Utilização do Stent de Nitinol Revestido com a Membrana Regeneradora Porosa**

---

12. Vechietti, F. A. et al. 2012. “Tratamento térmico em stents de nitinol submetidos a ensaios de corrosão”. *Revista Ciência e Tecnologia* 15, no. 27 (dezembro):2-7.
13. USPTO [Base de dados – Internet]. *United States Patent and Trademark Office's*; 2020. Disponível em: Acesso em 10 abril de 2020.
14. WIPO [Base de dados – Internet]. *World Intellectual Property Organization*; 2020. Disponível em: <<https://patentscope.wipo.int/search/pt/advancedSearch.jsf>> Acesso em 20 abril de 2020.