



Panorama da hemodiálise e avaliação de novas membranas para uso comercial

Isabela Tinoco Oliver

Monografia em Engenharia de Bioprocessos.

Orientadoras:

Fabiana Valéria da Fonseca, D. Sc.

Helen Conceição Ferraz, D.Sc.

Julho de 2017

PANORAMA DA HEMODIÁLISE E AVALIAÇÃO DE NOVAS MEMBRANAS PARA USO COMERCIAL

Isabela Tinoco Oliver

Monografia em Engenharia de Bioprocessos submetida ao Corpo Docente da Escola de Química, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Engenharia de Bioprocessos.

Aprovado por:

Prof. Amaro Gomes Barreto Junior, D. Sc.

Alana Melo dos Santos, M. Sc.

Prof. Jasmin, D. Sc.

Orientado por:

Prof. Fabiana Valéria da Fonseca, D. Sc.

Prof. Helen Conceição Ferraz, D. Sc.

Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Julho de 2017

Oliver, Isabela Tinoco.

Panorama da hemodiálise e avaliação de novas membranas para uso comercial / Isabela Tinoco Oliver, Rio de Janeiro: UFRJ/EQ, 2017.

xii, 67 p.; il.

(Monografia) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, 2017.

Orientadores: Fabiana Valéria da Fonseca e Helen Conceição Ferraz.

1. Membranas. 2. Hemodiálise. 3. Fibras ocas. 4. Monografia. (Graduação – UFRJ/EQ). 5. Fabiana Valéria da Fonseca e Helen Conceição Ferraz. I. Título.

*Dedico este trabalho aos meus pais pelo suporte
e incentivo durante toda a minha trajetória.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, João e Márcia, por sempre me apoiarem em todas as minhas decisões e nos desafios que eu tive que enfrentar, estando do meu lado em todos os momentos. Obrigado por tudo!

A minha irmã e melhor amiga, Vivian, por sempre me incentivar e acreditar em mim.

Ao meu namorado, João Pedro, por estar por perto, mesmo estando longe, me apoiar e me fazer querer ser sempre melhor.

As minhas vinte melhores amigas que sempre estiveram comigo, mostrando fidelidade e dando suporte sempre que necessário.

As amigas que a Escola de Química me deu e que me ajudaram imensamente a ir em frente e a concluir essa jornada.

A minha orientadora Helen Conceição Ferraz pela disponibilidade e paciência ao longo da realização do meu trabalho. Sem o auxílio da Helen o projeto não teria sido desenvolvido da maneira que foi. Portanto, dedico os meus mais sinceros agradecimentos a ela.

A minha orientadora Fabiana Valéria da Fonseca pelas dicas, ensinamentos e disponibilidade, possibilitando a execução deste trabalho.

A todos que de alguma forma influenciaram na minha formação.

Resumo da Monografia apresentada à Escola de Química como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Engenharia de Bioprocessos.

PANORAMA DA HEMODIÁLISE E AVALIAÇÃO DE NOVAS MEMBRANAS PARA USO COMERCIAL

Isabela Tinoco Oliver

Julho, 2017

Orientadores: Fabiana Valéria da Fonseca, D. Sc.

Helen Conceição Ferraz, D. Sc.

A doença crônica renal é reconhecida como um problema grave de saúde mundial, causando morte de milhões de pessoas no mundo todo. Dentre as opções de tratamento existentes, a hemodiálise é a mais utilizada, apesar de apresentar limitações a serem ultrapassadas, as quais reduzem a expectativa de vida dos pacientes que utilizam esse tratamento. Com isso, o desenvolvimento de novas membranas para uso na hemodiálise tem se mostrado uma necessidade para a questão da saúde global. Diante disso, o presente trabalho apresenta uma visão geral acerca do panorama da doença crônica renal e seus tratamentos, assim como uma fundamentação teórica sobre os processos de separação por membranas, com foco no processo correspondente a hemodiálise. Além disso, este estudo apresenta uma análise de mercado e da literatura envolvendo dialisadores e uma análise do desenvolvimento de novas membranas para hemodiálise, assim como das modificações na superfície das mesmas em busca de melhorar a biocompatibilidade. O objetivo deste trabalho é, portanto, realizar uma avaliação de novas membranas de fibra oca através da análise da viabilidade técnica de membranas confeccionadas em laboratório para posterior uso comercial. Membranas de fibra oca de poli(éter imida) (PEI) foram estudadas e comparadas com dialisadores comerciais para realização dessa análise. Foi encontrada uma correlação entre o coeficiente de ultrafiltração (K_{uf}) e a permeabilidade hidráulica e o resultado mostrou que esta correlação pode ser utilizada na etapa de *screening* para condições promissoras na síntese de membranas, porém que não exclui a necessidade de testes *in vivo* para medição de K_{uf} .

Abstract of a Monograph presented to Escola de Química/UFRJ as partial fulfillment of the requirements for the degree of Bioprocess Engineering.

PANORAMA OF HEMODIALYSIS AND EVALUATION OF NEW MEMBRANES FOR COMMERCIAL USE

Isabela Tinoco Oliver

July, 2017

Supervisors: Fabiana Valéria da Fonseca, D. Sc.

Helen Conceição Ferraz, D. Sc.

Chronic renal disease is recognized as a serious global health problem, causing deaths of millions of people worldwide. Among the existing treatment options, hemodialysis is the most used, although it has limitations to be overcome, which reduce the life expectancy of patients who use this treatment. Thereby, the development of new membranes for use in hemodialysis has been shown to be a requirement for the global health issue. Therefore, the present work demonstrates an overview of the panorama of chronic renal disease and its treatments, as well as a theoretical basis on the processes of membrane separation, focusing on the process corresponding to hemodialysis. In addition, this paper presents a market and literature analysis involving dialysers and an analysis of the development of new membranes for hemodialysis, as well as surface modification in the latest in order to improve biocompatibility. The aim of this work is, therefore, to perform an evaluation of new hollow fiber membranes through the technical feasibility analysis of membranes made in the laboratory for later commercial use. Poly (imide ether) (PEI) hollow fiber membranes were studied and compared with commercial dialysers for this analysis. A correlation was found between the ultrafiltration coefficient (K_{uf}) and the hydraulic permeability and the result showed that this correlation can be used in the screening step for promising conditions in the membrane synthesis, but does not exclude the need for *in vivo* tests for measuring K_{uf} .

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	1
CAPÍTULO 2 - PANORAMA DA DOENÇA CRÔNICA RENAL E DOS TRATAMENTOS	7
CAPÍTULO 3 - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	12
3.1. PROCESSOS DE SEPARAÇÃO COM MEMBRANAS	12
3.1.1. Tipos de membranas	13
3.1.1.1. Em relação a sua morfologia.....	13
3.1.1.2. Em relação aos materiais.....	14
3.1.2. Caracterização dos processos com membranas.....	14
3.1.3. Tipos de processos	15
3.2. A HEMODIÁLISE	17
3.2.1. Transferência de massa através da membrana de diálise.....	20
3.2.2. Principais parâmetros da hemodiálise.....	21
3.3.3. Classificação dos materiais das membranas de hemodiálise	23
CAPÍTULO 4 - DIALISADORES COMERCIAIS	26
4.1. PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA PRELIMINAR.....	26
4.2. PRINCIPAIS FABRICANTES DE DIALISADORES COMERCIAIS	30
CAPÍTULO 5 - DESENVOLVIMENTO DE MEMBRANAS PARA HEMODIÁLISE	33
5.1. MODIFICAÇÃO DA SUPERFÍCIE DE MEMBRANAS	36
5.1.1. Imobilização de heparina na superfície das membranas	38
5.1.2. Outras técnicas de modificação da superfície de membranas.....	40
5.2. DESENVOLVIMENTO DE MEMBRANAS DE POLI(ÉTER IMIDA) IMOBILIZADAS COM HEPARINA	42

CAPÍTULO 6 - AVALIAÇÃO DE NOVAS MEMBRANAS DE FIBRAS OCAS	44
6.1. ETAPA DE CARACTERIZAÇÃO	44
6.1.1. Permeabilidade hidráulica	45
6.1.2. Rejeição de solutos	48
6.2. DETERMINAÇÃO DO NÚMERO DE FIBRAS E VOLUME DE SANGUE ..	49
.....	49
6.3. AVALIAÇÃO DO TIPO DE ESCOAMENTO	51
6.4. ESTIMATIVA DO COEFICIENTE DE ULTRAFILTRAÇÃO	54
CAPÍTULO 7 - CONCLUSÃO E SUGESTÕES PARA FUTUROS TRABALHOS	59
CAPÍTULO 8 - REFERÊNCIAS	62

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1: Esquema da diálise peritoneal.....	3
Figura 1.2: Máquina cicladora usada na diálise peritoneal automatizada (DPA).	3
Figura 1.3: Esquema de um dialisador.	4
Figura 2.1: Total estimado de pacientes em tratamento dialítico por ano.....	8
Figura 2.2: Taxa de prevalência por milhão de pessoas (pmp) estimada de pacientes em diálise no Brasil 1994-2013.	9
Figura 2.3: Prevalência de pacientes com doença renal em estágio final tratada por milhão da população (pmp) e despesa em saúde (em dólar) per capita por paridade de poder de compra (ppc) na América Latina e América do Norte, 2013.	9
Figura 2.4: Porcentagem de pacientes em diálise conforme o tipo de diálise e a fonte pagadora.....	10
Figura 2.5: Mortalidade (óbitos por 1.000 pacientes/ano) para a) hemodiálise e diálise peritoneal e b) hemodiálise ao longo.....	11
Figura 3.1: Esquema simplificado de um processo de separação por membrana.	12
Figura 3.2: Esquema da morfologia da seção transversal de diferentes tipos de membranas.....	14
Figura 3.3: Esquema do transporte de solutos através da membrana na diálise.	18
Figura 3.4: Separação de solutos na hemodiálise.....	19
Figura 3.5: Difusão através da membrana.....	21
Figura 3.6: Influência do Q_D e do peso molecular no <i>clearance</i> médio do soluto com $Q_B=150$ mL/minuto. A cor indica o tipo de filtro, no qual a cor preta tem uma área de superfície de $0,6 \text{ m}^2$ e a cor cinza tem uma área de $0,9 \text{ m}^2$	22
Figura 4.1: Análise temporal de artigos científicos.....	27
Figura 4.2: Distribuição de países para os artigos científicos	27
Figura 4.3: Análise temporal de patentes através da ferramenta Patent Inspiration	29
Figura 4.4: Distribuição de países através da ferramenta <i>Patent Inspiration</i>	29
Figura 4.5: Distribuição de depositantes mais relevantes obtidos através da ferramenta <i>Patent Inspiration</i>	30
Figura 5.1: Visão geral da interação do sangue com polímeros não biocompatíveis, resultando em matriz de fibrina.	37
Figura 5.2: Esquema químico da imobilização de heparina.....	40

Figura 5.3: Modificação de membranas de PES usando PES/PES-N2+ depois de cross-linking exposta a luz UV ou calor e as transformações das ligações para ligações covalentes nas membranas modificadas.	41
Figura 5.4: Fórmula estrutural da poli(éter imida).	43
Figura 6.1: Fotomicrografias das fibras ocas sintetizadas a partir da solução de concentração	45
Figura 6.2: Esquema do sistema usado para determinação da permeabilidade hidráulica e rejeição de solutos.....	46
Figura 6.3: Correlação entre a permeabilidade hidráulica e o coeficiente de ultrafiltração das membranas clínicas descritas neste trabalho e descritas por YAMAZAKI et al. (2011).	57

TABELAS

Tabela 1.1: Classificação dos estágios da Doença Renal Crônica de acordo com a taxa de filtração glomerular.....	1
Tabela 1.2: Taxa de filtração glomerular baseada na idade.	2
Tabela 3.1: Processos de separação por membranas.	16
Tabela 3.2: Classificação e massa molecular dos importantes solutos na hemodiálise. 18	
Tabela 3.3: Composição comparativa entre a solução de diálise e o plasma.	20
Tabela 3.4: Composição química de membranas celulósicas e sintéticas.....	25
Tabela 4.1: Máquinas de Hemodiálise.....	31
Tabela 4.2: Fabricantes, dialisadores comerciais e seus parâmetros.....	32
Tabela 6.1: Permeabilidade hidráulica das fibras sintetizadas e das fibras comerciais. 47	
Tabela 6.2: Rejeição aos solutos de média e alta massa molar das fibras sintetizadas e comerciais.....	48
Tabela 6.3: Dados coletados para as membranas sintetizadas e membranas comerciais.	50
Tabela 6.4: Número de fibras e volume de sangue filtrado para as membranas sintetizadas e membranas comerciais.....	50
Tabela 6.5: Classificação de perda de sangue.	51
Tabela 6.6: Número de Reynolds para as membranas sintetizadas e membranas comerciais.....	52
Tabela 6.7: Diâmetros típicos e número de Reynolds para vasos no sistema vascular humano.	53
Tabela 6.8: Especificações dos dialisadores de fibra oca de triacetato de celulose.	54
Tabela 6.9: Valores da permeabilidade hidráulica e Kuf para as membranas sintetizadas, membranas clínicas e de triacetato de celulose.	55
Tabela 6.10: Valores da permeabilidade hidráulica e Kuf normalizados para todas as membranas analisadas.	56
Tabela 6.11: Valores da permeabilidade hidráulica e Kuf calculado para as membranas sintetizadas, a partir da equação da reta encontrada.	58

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A doença renal crônica consiste na lesão renal e perda gradativa da função dos rins. Ela é cada vez mais reconhecida como um grave problema de saúde global, pois causa altas taxas de morbidade e mortalidade, além do impacto negativo sobre a qualidade de vida dos pacientes. A prevalência estimada dessa doença é de 8-16% no mundo todo (CHO e SHIN, 2016). Esse comprometimento da saúde dos portadores da doença se dá devido ao fato dos rins serem órgãos fundamentais para a manutenção da homeostase do corpo. Eles são responsáveis pela remoção dos restos dos metabólicos do corpo, regulação do equilíbrio hídrico e eletrolítico, regulação da pressão arterial, da produção de células vermelhas do sangue, produção de vitamina D e gliconeogênese, na qual uma fração substancial ocorre nos rins (EATON e POOLER, 2010).

Existem diferentes estágios para a doença renal crônica e eles são classificados de acordo com a taxa de filtração glomerular. Esta taxa é um importante indicador da doença renal crônica, pois através da sua redução, pode-se detectar a doença. A tabela 1.1 mostra os estágios da doença e as taxas de filtração glomerular correspondentes.

Tabela 1.1: Classificação dos estágios da Doença Renal Crônica de acordo com a taxa de filtração glomerular.

Fonte: Adaptado de NATIONAL KIDNEY FOUNDATION (2015).

Estágio	Grau de Insuficiência Renal	Taxa de Filtração Glomerular (ml/min/1,73m²)
1	Lesão renal com função renal normal	>90
2	Doença renal crônica leve	60-89
3	Doença renal crônica moderada	30-59
4	Perda severa da função renal	15-29
5	Doença renal crônica terminal ou falência renal	<15

A taxa de filtração glomerular reduz com a idade, mesmo em pessoas que não são portadoras da doença, como mostrado na tabela 1.2. É devido a esse declínio que a doença renal crônica é mais prevalente na população idosa e também em países mais desenvolvidos, onde a expectativa de vida é maior (SANTOS, 2012).

Tabela 1.2: Taxa de filtração glomerular baseada na idade.

Fonte: Adaptado de NATIONAL KIDNEY FOUNDATION (2015).

Idade (anos)	TFG média estimada
20-29	116
30-39	107
40-49	99
50-59	93
69-69	85
>70	75

Os tratamentos disponíveis para as doenças crônicas renais são: a hemodiálise, a diálise peritoneal e o transplante. Todos esses tratamentos possibilitam prolongar a vida dos pacientes, pois substituem parcialmente a função dos rins e aliviam os sintomas da doença, porém, eles não são curativos (CASTRO e GROSS, 2012).

O transplante é considerado a melhor opção para o tratamento da doença, por ser a alternativa mais completa de substituição da função renal. Entretanto, não existem doadores suficientes e existem questões pessoais e médicas que impedem a realização do transplante, tornando as outras opções de tratamento mais comuns (SANTOS, 2014).

O princípio da diálise peritoneal é baseado na infusão e drenagem de uma solução de diálise – fluido de limpeza estéril - através de um cateter posicionado na cavidade peritoneal – espaço entre os órgãos abdominais. Neste tipo de tratamento, é feita a utilização de uma membrana peritoneal ou peritônio, uma membrana porosa e semipermeável que reveste os órgãos abdominais e atua como um filtro do sangue, movimentando o soluto e retirando o excesso de água e toxinas do corpo por meio da difusão. A adição de glicose na solução de diálise fornece um gradiente osmótico que permite a perda de líquidos por meio da ultrafiltração osmótica. Esse processo é repetido indefinidamente (ELLAM e WILKIE, 2015). A Figura 1.1 mostra o esquema do tratamento.

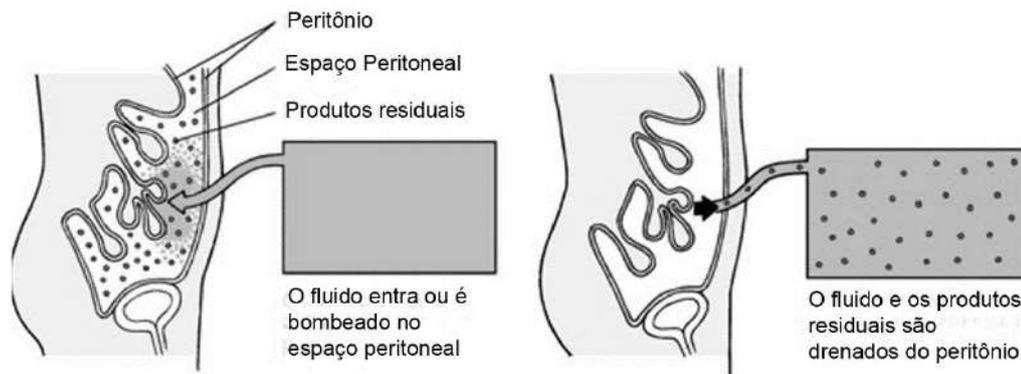


Figura 1.1: Esquema da diálise peritoneal.

Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA (2016).

A diálise peritoneal tem a vantagem de ser um tratamento realizado em casa, oferecendo aos pacientes um grau de independência e autonomia na gestão da sua doença renal, além de evitar a necessidade do acesso vascular (ELLAM e WILKIE, 2015).

Existem dois tipos de diálise peritoneal, a diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC) e a diálise peritoneal automatizada (DPA). A base do tratamento é a mesma para as duas modalidades, porém o número de tratamentos e a maneira como eles são feitos tornam os métodos diferentes. O DPAC é feito três, quatro ou cinco vezes em um período de 24 horas e é realizado diariamente e de forma manual pelo paciente e/ou familiar. Já o DPA é realizado durante a noite com o uso de uma máquina cicladora – Figura 1.2 - que infunde e drena o líquido (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2016).



Figura 1.2: Máquina cicladora usada na diálise peritoneal automatizada (DPA).

Fonte: DIALISE PERITONIAL AUTOMOTIZADA (2017).

A hemodiálise faz uso de uma máquina de diálise e um filtro especial ou dialisador que filtra o sangue. Para realizar a hemodiálise, o paciente necessita de uma via de acesso vascular chamada de fístula artério-venosa (FAV), que é obtida através de uma pequena cirurgia. É por meio desse acesso vascular que o sangue é bombeado para fora do corpo e em seguida, passa pelo filtro e é reinserido no paciente.

O dialisador, ou filtro, possui dois compartimentos, um para o fluxo sanguíneo e outro para o dialisado, fluido de lavagem. Uma fina membrana sintética seletiva separa estas duas partes. As células e proteínas do sangue possuem altas massas moleculares o que impossibilita a passagem através da membrana. Entretanto, produtos residuais metabólicos da corrente sanguínea tais como ureia, creatinina, potássio e fluido extra passam para a solução de diálise através da membrana. A capacidade do acesso vascular é monitorada através de um medidor de pressão arterial, permitindo o controle da vazão do sangue (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2016). A Figura 1.3 mostra o esquema de um dialisador.

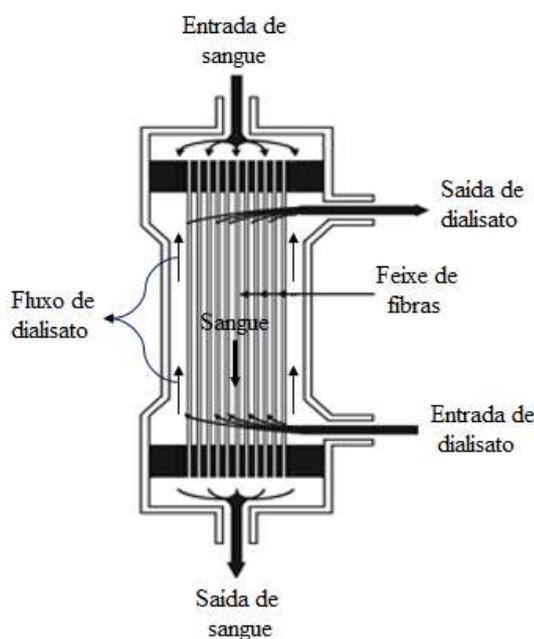


Figura 1.3: Esquema de um dialisador.

Fonte: Adaptado de HOME DIALYSIS (2017).

O tratamento deve ser realizado em clínicas especializadas, três vezes por semana e tem duração média de quatro horas cada sessão, porém o número de horas pode variar de acordo com a idade e tamanho do paciente, assim como suas condições clínicas, alimentação e ingestão de líquidos (CASTRO e GROSS, 2012).

Apesar de ser um tratamento que já vem sendo muito utilizado, a hemodiálise apresenta limitações que devem ser superadas, entre elas pode-se citar a ocorrência de respostas imunológicas, devido à baixa biocompatibilidade das membranas utilizadas no processo e a baixa remoção de moléculas de tamanho médio (β 2-microglobulina, por exemplo). Além disso, afim de evitar a coagulação do sangue no sistema extracorpóreo é adicionada heparina na corrente sanguínea do

paciente, o que pode causar diversas reações adversas como osteoporose, hemorragias, reações cutâneas, entre outras (SANTOS, 2014).

Como forma de melhorar o tratamento de hemodiálise, membranas utilizadas no processo de hemodiálise vêm sendo desenvolvidas e estudadas continuamente, comprovando a relevância do tema na área da saúde. São realizadas alterações na estrutura, composição e transporte das membranas em busca de alcançar um melhor balanço entre a remoção de solutos urêmicos de média massa molecular e a retenção de proteínas importantes de alta massa molecular. Além disso, é importante assegurar a biocompatibilidade das membranas, pois caso ela seja baixa pode desencadear reações adversas como a coagulação; adesão e agregação de plaquetas e ativação da via complemento que acarreta na inibição do combate a infecções.

Diante do exposto, o objetivo geral desta monografia é fornecer uma visão geral acerca do panorama brasileiro e mundial da doença crônica renal e a importância de seu tratamento através da hemodiálise, além de mostrar alternativas para o desenvolvimento de novas membranas; apontar as limitações a serem superadas e incentivar o investimento brasileiro nessa área da saúde.

Além disso, este trabalho também tem como objetivo avaliar a membrana de um polímero alternativo – poli(éter imida) – através de comparações de membranas sintetizadas em laboratório com membranas comerciais e propor um método de projeto para desenvolvimento membranas de fibra oca.

Para atender aos objetos propostos, este trabalho está estruturado conforme descrito a seguir.

Neste Capítulo 1 foi apresentada uma breve introdução do assunto objeto de estudo, bem como dos principais objetivos do trabalho.

No Capítulo 2 será apresentada uma visão geral acerca do panorama da doença renal crônica e de seus tratamentos.

O Capítulo 3 apresentará a fundamentação teórica das membranas e dos seus diferentes tipos de processos de separação, com foco no processo correspondente a hemodiálise.

No Capítulo 4 será realizada uma análise do mercado e da literatura envolvendo dialisadores.

O Capítulo 5 irá abordar o desenvolvimento de membranas para tratamento de hemodiálise.

No Capítulo 6 será avaliada o desenvolvimento de membranas de poli(éter imida) e analisada a viabilidade técnica das mesmas.

No Capítulo 7 serão expostas as principais conclusões deste trabalho e as sugestões a serem implementadas em trabalhos futuros.

O Capítulo 8 apresentará as referências bibliográficas usadas nesta Monografia.

CAPÍTULO 2 - PANORAMA DA DOENÇA CRÔNICA RENAL E DOS TRATAMENTOS

A doença crônica renal atinge cerca de 10% da população mundial e não tem restrição de idade e raça. Milhões de pessoas morrem todo ano, pois não tem acesso a tratamentos. É estimado que a doença comprometa um em cada cinco homens e uma em cada quatro mulheres entre 65 e 74 anos de idade. Já a população com 75 anos ou mais sofre mais com algum grau da enfermidade (PORTAL BRASIL, 2015).

Segundo dados de 2015 da *National Kidney Foundation*, mais de 2 milhões de pessoas no mundo recebem tratamento por diálise ou transplante de rim. Dentre essas 2 milhões de pessoas que recebem tratamento para insuficiência renal, a maioria é tratada em apenas cinco países - Estados Unidos, Japão, Alemanha, Brasil e Itália. Estes cinco países representam apenas 12% da população mundial. Além disso, apenas 20% restantes são tratados em cerca de 100 países em desenvolvimento, o que compõem mais de 50% da população mundial.

Em países de média renda, o tratamento por diálise ou transplante renal é considerado um custo altíssimo. Além disso, em outros países, muitas pessoas não podem pagar tratamento, resultando na morte de mais de 1 milhão de pessoas por ano de insuficiência renal não tratada (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2015).

Nos países em desenvolvimento localizados no Sul da Ásia, Europa Oriental e América Latina as taxas de incidência para a doença crônica renal são elevadas. Muitos fatores predisõem essa doença como diabetes mellitus, hipertensão, menor nível socioeconômico, fatores ambientais e retardo do crescimento intra-uterino. Além disso, a escassez de infraestrutura prejudica o rastreamento para detecção e prevenção da doença em países de baixa e média renda. Somando-se a isso, o acesso ao tratamento para esses países é muito limitado (ABRAHAM et al., 2015).

Em relação ao Brasil, segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia, estima-se que em 2015 10 milhões de brasileiros sofriam de algum tipo de disfunção renal, dos quais 120 mil realizaram hemodiálise e que destes, 35% eram indicados para transplante, porém a fila de espera é enorme e o número de doadores não aumenta na mesma velocidade. De acordo com a Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos foram realizados 2664 transplantes no primeiro semestre de 2015 (JORNAL DO BRASIL, 2015).

Dados mostram que em 2015 existiam 750 unidades cadastradas no país para tratamento de diálise com 35 apenas na cidade de São Paulo. Além disso, os números apontam que 70% dos pacientes que recebem esse tratamento descobrem a doença tardiamente e que a taxa de mortalidade para quem realiza esse tratamento é de 15% (PORTAL BRASIL, 2015). A Figura 2.1 mostra o crescimento do número total estimado de pacientes em tratamento de diálise por ano, de acordo com o último Censo divulgado.

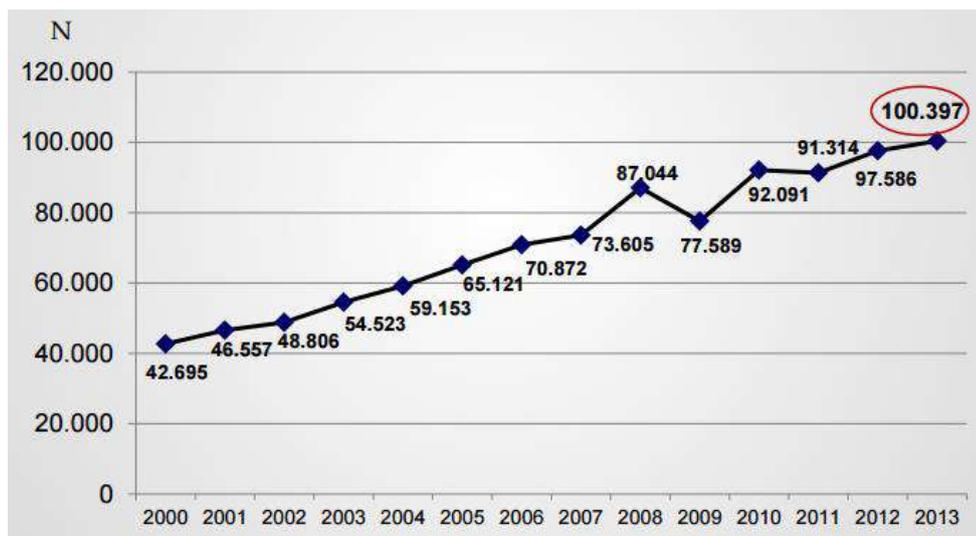


Figura 2.1: Total estimado de pacientes em tratamento dialítico por ano.

Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA (2013).

Além disso, nos últimos 10 anos, de acordo com o diretor da Sociedade Brasileira de Nefrologia, Valter Garcia, o número de pacientes cresceu 71%, enquanto o número de unidades de diálise aumentou apenas 15%. Como consequência tem-se superlotação, que se dá pela falta de centros de tratamento e também diálises de baixa qualidade, devido à redução no tempo de tratamento que vem ocorrendo (JORNAL DO BRASIL, 2015).

A Figura 2.2 mostra o crescimento da taxa de prevalência de pacientes em diálise no Brasil até o ano de 2013. Vale ressaltar que nos Estados Unidos e em outros países desenvolvidos da Europa e Ásia, também tem sido relatado um aumento na taxa de prevalência nos últimos anos. Como exemplo, tem-se os Estados Unidos que sua taxa de prevalência aumentou em torno de 3% ao ano entre 2007-2012 (SESSO et al., 2015). Este aumento global da prevalência indica um aumento no número de pessoas precisando de tratamento para doenças renais crônicas, assim como uma melhoria gradual do acesso a diálise (SANTOS, 2014).

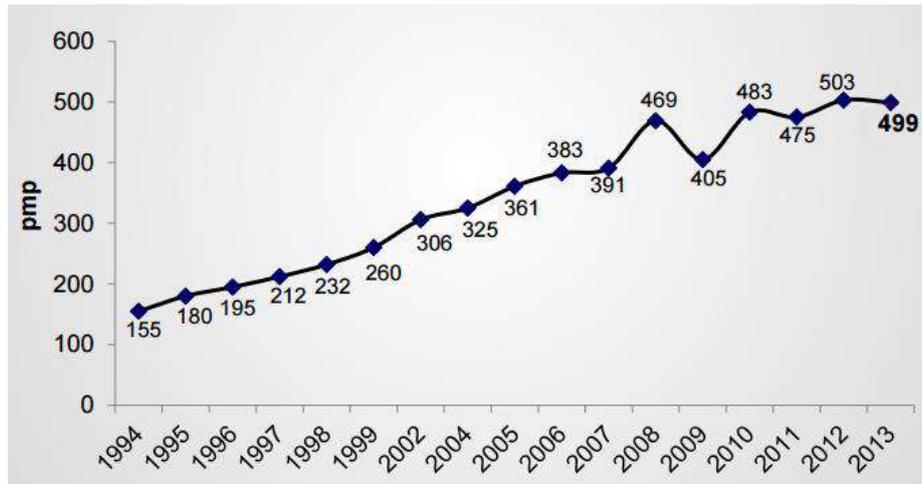


Figura 2.2: Taxa de prevalência por milhão de pessoas (pmp) estimada de pacientes em diálise no Brasil 1994-2013.

Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA (2013).

A Figura 2.3 apresenta correlação entre a prevalência de pacientes tratados com doença renal em estágio final e o gasto em saúde per capita (em dólar do ano de 2011) para os países da América Latina e América do Norte. É possível observar que a figura segue uma tendência, ou seja quanto maior o tempo de prevalência dos pacientes, maiores as despesas do país na saúde, o que mostra que doença renal crônica representa uma grande parcela de gasto com a saúde.

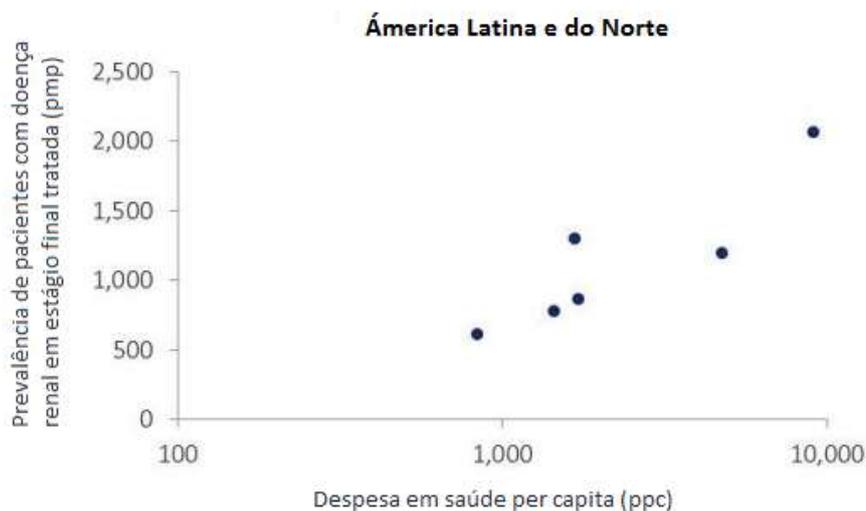


Figura 2.3: Prevalência de pacientes com doença renal em estágio final tratada por milhão da população (pmp) e despesa em saúde (em dólar) per capita por paridade de poder de compra (ppc) na América Latina e América do Norte, 2013.

Fonte: UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM (2015)

A hemodiálise é o tratamento mais utilizado pelos pacientes, em comparação com a diálise peritoneal, conforme apresentado na Figura 2.4. Essa disparidade observada entre a porcentagem de pacientes que se tratam por hemodiálise e a porcentagem de pacientes que são tratados através da diálise peritoneal, pode ter diversas causas. Uma delas seria a falta de profissionais com conhecimento adequado para treinar os pacientes para realizarem a diálise em casa. Outra causa estaria associada a parte financeira, pois o tratamento por hemodiálise é mais lucrativo para a indústria da saúde (SANTOS, 2014).

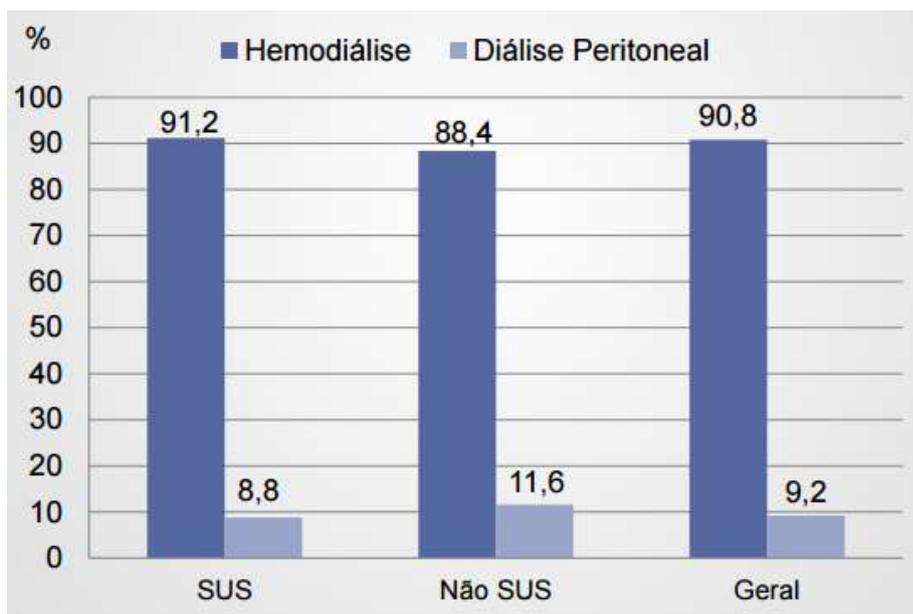


Figura 2.4: Porcentagem de pacientes em diálise conforme o tipo de diálise e a fonte pagadora.

Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA (2013).

A taxa de mortalidade desses dois tipos de tratamentos é um problema que não pode ser ignorado. De acordo com a Figura 2.5 a), a taxa de mortalidade para pacientes tratados por diálise peritoneal caiu mais nesses últimos anos que para os pacientes tratados por hemodiálise, ficando em torno de 170 óbitos para cada 1.000 pacientes no ano de 2013.

Já a Figura 2.5 b), mostra a taxa de mortalidade para pacientes tratados com hemodiálise, de acordo com a quantidade de anos em tratamento. Entre os pacientes em hemodiálise, entre 1996 e 2011, a taxa de mortalidade média anual foi a mais alta no primeiro ano, depois caiu para seu mínimo no segundo ano e, em seguida, tendeu a subir por mais de 5 anos depois. As taxas de mortalidade tendem a ser maiores após 5 anos do que entre 2-5 anos de tratamento. Os padrões de mortalidade de acordo com o tempo desde o início da hemodiálise têm sido bastante semelhantes ao longo dos anos.

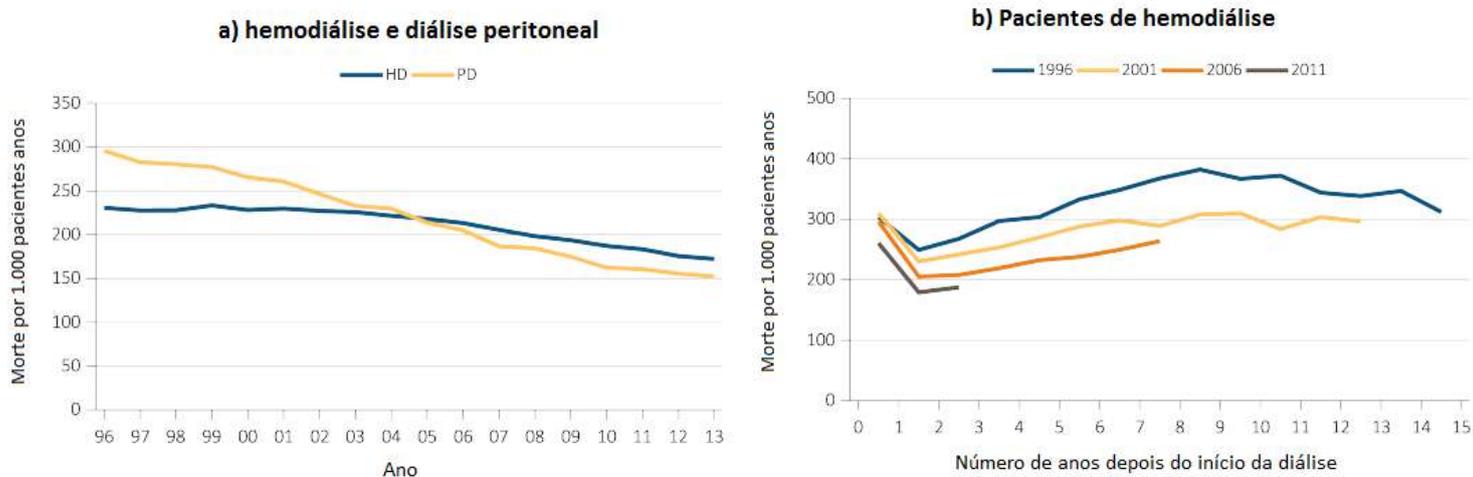


Figura 2.5: Mortalidade (óbitos por 1.000 pacientes/ano) para **a)** hemodiálise e diálise peritoneal e **b)** hemodiálise ao longo dos anos de tratamento.

Fonte: UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM (2015).

A doença cardiovascular é a principal causa de mortes em pacientes no tratamento de hemodiálise. Em relação aos fatores de risco cardiovascular tradicionais, como a diabetes, a dislipidemia, ou o tabagismo, têm sido, recentemente, identificados alguns fatores de risco não tradicionais e provavelmente específicos desta população de doentes em hemodiálise. Considerando-se todas as causas de morte, aproximadamente 30% são classificadas como parada cardíaca, morte de causa desconhecida ou arritmia cardíaca. Além disso, outra causa de morte seria as infecções, devido à baixa resposta imunológica causada por caminhos pró-inflamatórios ativados (MEIMEN e MARISCO, 2011).

CAPÍTULO 3 - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Os dialisadores empregados na hemodiálise são módulos de permeação contendo uma área relativamente elevada de membranas. Em busca de compreender melhor como funciona um dialisador e suas limitações na tarefa de substituir a função de um rim saudável, é importante, portanto, entender os processos gerais de separação por membranas e seus princípios básicos, assim como a diálise.

3.1. PROCESSOS DE SEPARAÇÃO COM MEMBRANAS

Processo de separação por membranas representa um tipo de processo unitário em que a separação ocorre de acordo com as características da membrana (porosidade, seletividade e carga elétrica) e com as propriedades dos componentes presentes na solução ou suspensão, como tamanho, pressão de vapor, afinidade, carga elétrica e densidade. Nesse processo a corrente de alimentação é separada em dois segmentos, o permeado que representa o que passa através da membrana e o retido (concentrado), que é a fração do que não foi transportado através da membrana, conforme mostra a Figura 3.1. Esse processo é de extrema importância em grande parte de operações *downstream* nos setores bioquímico, petroquímico, alimentício, entre outras indústrias.

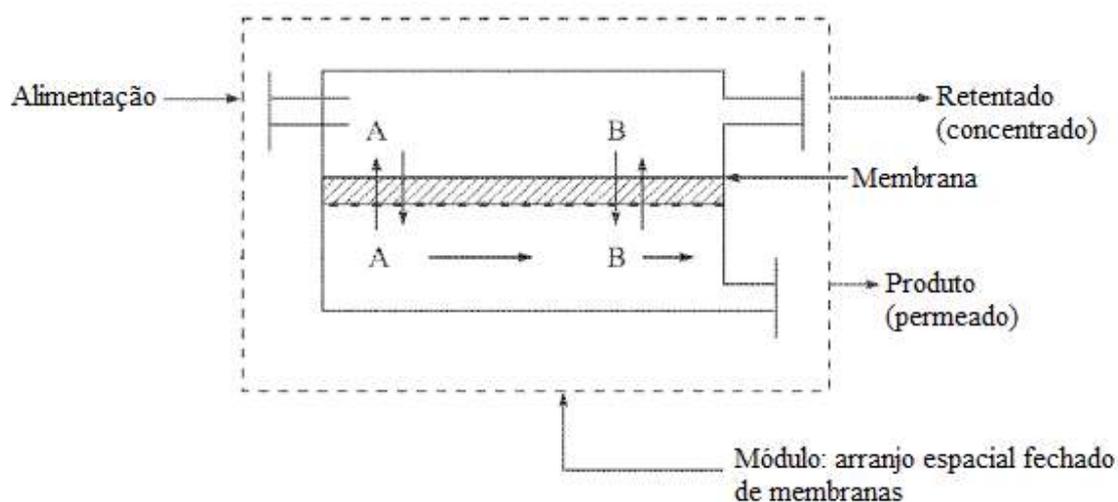


Figura 3.1: Esquema simplificado de um processo de separação por membrana.

Fonte: Adaptado de NATH (2017).

As interações físicas e químicas entre as membranas e os compostos a serem separados irão determinar as taxas de transferência de massa. Os diferentes compostos vão passar a taxas diferentes

devido ao tamanho dos mesmos, espessura da membrana e força motriz, que pode ser a diferença de pressão, concentração, temperatura, potencial químico, entre outros.

Analisando termodinamicamente, existem três tipos de transporte através da membrana: transporte passivo, transporte ativo e facilitado. O transporte passivo se dá quando o fluxo ocorre na direção da força motriz, logo em um sistema em que a força motriz é a diferença de concentração, o fluxo irá ocorrer da região mais concentrada, para a menos concentrada. Já no transporte ativo, o fluxo é direcionado no sentido contrário do gradiente de concentração. No transporte facilitado, moléculas transportadoras presentes na membrana interagem com os substratos, ocorrendo em três etapas: associação do substrato com a molécula transportadora na superfície da membrana; transporte do complexo substrato-transportador através da membrana e dissociação do substrato no interior da superfície (NATH, 2017).

3.1.1. Tipos de membranas

3.1.1.1. Em relação a sua morfologia

As membranas podem ser classificadas de acordo com a sua morfologia, que definirá a sua aplicação. Elas são divididas em dois grandes grupos quanto a sua estrutura: membranas porosas e membranas densas. As membranas porosas e densas também podem ser classificadas como isotrópicas ou anisotrópicas. As do tipo isotrópicas apresentam as mesmas características ao longo de sua espessura, já as anisotrópicas possuem morfologia não uniforme. As membranas densas e anisotrópicas possuem uma camada superior mais fechada e bastante fina (aproximadamente 1 μm) que é suportada em uma estrutura porosa. Os materiais usados no preparo de cada região da membrana podem ser os mesmos, caracterizando ela como membrana anisotrópica integral ou podem ser diferentes, caracterizando como membrana anisotrópica composta (HABERT; BORGES e NOBREGA, 2006). A Figura 3.2 ilustra os tipos de membrana citados.

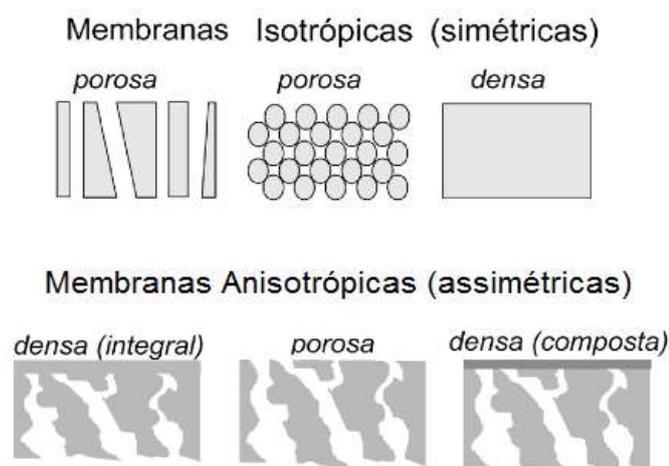


Figura 3.2: Esquema da morfologia da seção transversal de diferentes tipos de membranas.

Fonte: Adaptado de HABERT; BORGES e NOBREGA (2006).

3.1.1.2. Em relação aos materiais

A maioria das membranas comerciais são sintetizadas a partir de materiais poliméricos. Historicamente, o acetato de celulose foi o primeiro material a ser usado e a polisulfona tem sido utilizada na confecção de diversas membranas, devido a sua resistência a altas temperaturas e grandes variações de pH. Além disso, polipropileno, poliamida e poliacrilonitrilo tem sido usados, pois proporcionam melhorias na resistência mecânica, química e térmica das membranas (PORTAL DE LABORATÓRIOS VIRTUAIS DE PROCESSOS QUÍMICOS, 2017).

Somando-se a isso, atualmente, membranas inorgânicas vêm surgindo no mercado e destacam-se aquelas produzidas a partir de materiais cerâmicos, como alumina, zircônio, sílica e hematita. Essas membranas apresentam facilidade de limpeza e maior vida útil, porém possuem elevado custo.

3.1.2. Caracterização dos processos com membranas

Os processos de separação por membranas são caracterizados de acordo com dois principais parâmetros: fluxo do permeado e seletividade/rejeição.

a) Fluxo de permeado (J)

O fluxo (J) representa a vazão de permeado (Q) (molar, mássica ou volumétrica) por unidade de área da membrana (A). Ele é inversamente proporcional a espessura (l) e diretamente proporcional a vazão do permeado. Na equação (1a), P é a permeabilidade da membrana e ΔP é a diferença de pressão aplicada.

$$J = \frac{Q}{A} = \frac{P}{l} \Delta P \quad (1a)$$

b) Capacidade seletiva

Pode ser definida de diferentes formas de acordo o processo em questão. Pode ser representada pelo Coeficiente de Rejeição (R), para os casos em que a força motriz é o gradiente de pressão. É definido através da relação entre a concentração do soluto na alimentação (C_a) e no permeado (C_p), conforme mostra a Equação 1b.

$$R(\%) = \frac{C_a - C_p}{C_a} \times 100 = \left(1 - \frac{C_p}{C_a}\right) \times 100 \quad (1b)$$

Para $R=0$, as concentrações na alimentação e permeado são as mesmas, logo a membrana não apresenta capacidade seletiva. Já para $R=1$, significa que a membrana é impermeável ao soluto.

Usualmente, J e R variam em sentidos opostos.

3.1.3. Tipos de processos

Os processos que usam membranas podem ser classificados de acordo com a força motriz utilizada. A força motriz pode ser a diferença de pressão, diferença de concentração e diferença de potencial elétrico.

Os processos mais relevantes são aqueles que utilizam como força motriz a diferença de pressão e são eles osmose inversa, microfiltração, ultrafiltração, nanofiltração, pervaporação e separação de gases. Já quando a força motriz é o gradiente de concentração, tem-se a diálise. Para o caso da diferença de potencial elétrico, pode-se citar a eletrodiálise. A tabela 3.1 mostra as características dos processos de separação por membranas e suas respectivas aplicações.

Tabela 3.1: Processos de separação por membranas.

Fonte: HABERT; BORGES e NOBREGA (2006).

Processo	Força Motriz	Material Retido	Material que Permeia	Aplicações
Microfiltração (MF)	ΔP (0,5 – 2 atm)	Material em suspensão, bactérias. Massa molar > 500k Da (0,01 μm)	Água e sólidos dissolvidos.	Esterilização bacteriana; clarificação vinhos e cervejas; concentração de células; oxigenação de sangue.
Ultrafiltração (UF)	ΔP (1 – 7 atm)	Colóides, macromoléculas. Massa molar > 5000 Da.	Água (solvente), sais solúveis de baixa massa molar.	Fracionamento/ concentração de proteínas, recuperação de pigmentos/óleos.
Nanofiltração (NF)	ΔP (5 – 25 atm)	Moléculas de massa molar média 500 < MM < 2000 Da.	Água, sais e moléculas de baixa massa molar.	Purificação de enzimas; biorreatores a membrana.
Osmose Inversa (OI)	ΔP (15 – 80 atm)	Todo material solúvel ou em suspensão.	Água (solvente).	Dessalinização de águas; concentração de suco de frutas; desmineralização de águas.
Diálise (D)	ΔC	Moléculas de massa molar > 5000 Da.	Íons e orgânicos de baixa massa molar.	Hemodiálise; rim artificial; recuperação de NaOH.
Eletrodiálise (ED)	ΔE	Macromoléculas e compostos não iônicos.	Íons.	Concentração soluções salinas; purificação de águas.
Permeação de Gases (PG)	$\Delta P \Rightarrow \Delta C$	Gás menos permeável.	Gás mais permeável.	Recuperação de hidrogênio; separação CO ₂ /CH ₄ ; fracionamento do ar.
Pervaporação (PV)	Pressão de vapor	Líquido menos permeável.	Líquido mais permeável.	Desidratação de álcoois; eliminação de VOC da água.

3.2. A HEMODIÁLISE

Conforme apresentado no item anterior, a diálise é um processo em que a força motriz é o gradiente de concentração. É um fenômeno no qual dois fluidos de diferentes composições são separados por uma membrana e o gradiente de concentração através da membrana provoca um fluxo de soluto do lado da membrana de maior concentração para o de menor concentração. Uma das aplicações deste processo de separação é a hemodiálise.

A hemodiálise é um processo no qual a composição dos solutos presentes no sangue é alterada pela exposição a solução dialítica através de uma membrana semipermeável. Os solutos de baixo peso molecular (definido como um peso molecular inferior a 500 – 1000 Da) das duas soluções – sangue e dialisato – e algumas moléculas médias e as moléculas de água podem passar através dos poros da membrana misturando-se. Entretanto, moléculas de alta massa molecular, tais como as proteínas, não poderão passar através dessa membrana semipermeável e, com isso, as quantidades de solutos de alto peso molecular existentes a cada lado da membrana permanecerão constantes.

Os solutos que são capazes de atravessar os poros da membrana são transportados por dois mecanismos diferentes: difusão (transporte passivo) e ultrafiltração (convecção).

Na difusão o movimento de partículas suspensas ou dissolvidas na solução é aleatório e espontâneo. A dispersão ocorre devido a diferença de concentração entre o sangue e a solução de diálise. O outro mecanismo é a ultrafiltração que é realizada através do transporte convectivo, no qual a força motriz é a diferença de pressão hidrostática. Esse mecanismo permite a passagem do líquido do sangue para a solução de diálise através da exclusão por tamanho. As partículas que passam através dos poros da membrana apresentam dimensões suficientes para permitir a passagem. A Figura 3.3 mostra o esquema do funcionamento do transporte através da membrana.

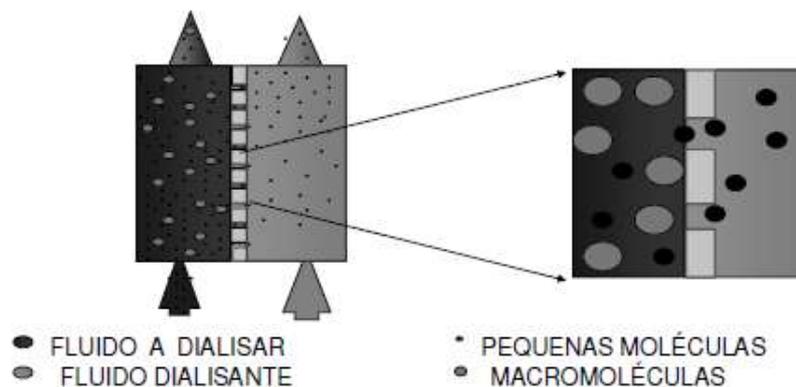


Figura 3.3: Esquema do transporte de solutos através da membrana na diálise.

As toxinas urêmicas presentes na corrente sanguínea como ureia, creatinina e fosfato devem ser removidos através da hemodiálise, assim como a β 2-microglobulina. A β 2-microglobulina é um marcador de processo inflamatório e a redução de seus níveis no sangue é importante, pois ele está relacionado com uma complicação chamada amiloidose causada pela hemodiálise, em que ocorre o depósito tecidual da substância amiloide, composta por β 2-microglobulina. Entretanto sua redução apesar de associado a uma maior taxa de remoção desta molécula, também está relacionado a diminuição da inflamação associada (MAPRIL et al., 2005). Já para a albumina, por ser uma proteína importante para a manutenção do equilíbrio osmótico, sua remoção deve ser baixa.

A tabela 3.2 abaixo mostra a relação do tamanho dos solutos importantes no processo de hemodiálise e as suas respectivas classificações.

Tabela 3.2: Classificação e massa molecular dos importantes solutos na hemodiálise.

Fonte: Adaptado de NATIONAL KIDNEY FOUNDATION (2013).

Classificação dos solutos	Massa molecular (Daltons)
Moléculas pequenas	<500
Ureia	60
Cratinina	113
Fosfato	134
Moléculas médias	500-15000
Vitamina B12	1.355
Vancomicina	1.448
Insulina	5.200

Fragmentos de endotoxina	1.000-15.000
β 2-microglobulina	11.818
Moléculas grandes	> 15000
Mioglobina	17.000
Proteína de ligação ao retinol	21.000
Eritropoietina	34.000
Albumina	66.000
Transferrina	90.000

Vale ressaltar que as moléculas pequenas, são compostos solúveis em água, logo são removidos por qualquer membrana pelo processo de difusão, por isso sua eliminação é fácil de ser realizada.

Além disso, na hemodiálise, o sangue e a solução de diálise encontram-se em contracorrente, separados por uma membrana, o que permite que apenas as toxinas e substâncias de interesse, passem através dela. A Figura 3.4 mostra o funcionamento da hemodiálise.

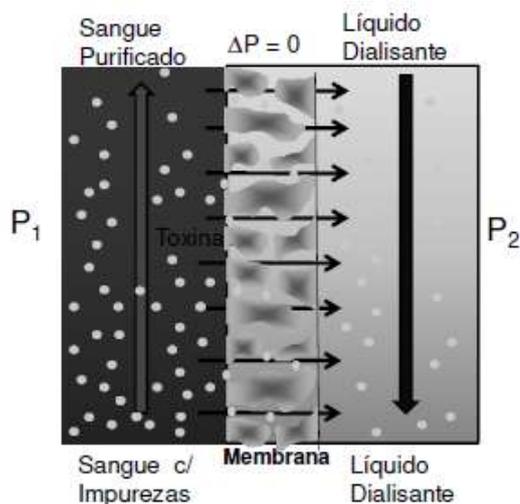


Figura 3.4: Separação de solutos na hemodiálise.

A solução de diálise é composta por eletrólitos como o sódio, cloro, potássio, cálcio, magnésio e glicose (opcional) e com os tampões bicarbonato ou acetato. A tabela 3.3 mostra a comparação da composição de uma solução típica de diálise com o plasma.

Tabela 3.3: Composição comparativa entre a solução de diálise e o plasma.

Fonte: Adaptado de BLOOD PURIFICATION (2007).

		Solução de diálise (mEq/L)	Plasma (mEq/L)
Eletrólitos	Na	136 - 140	136 - 140
	Cl	99 - 110	98 - 106
	K	0 - 3,0	3,5 - 5
	Ca	1,5	2,0 - 2,6
	Mg	0,5 - 1,0	0,8 - 1,2
Tampão	Acetato	2,5 - 5	
	HCO ₃	37 - 39	
Glicose		2	0,8 - 1,2

O dialisato é produzido através da mistura de água tratada com eletrólitos e a sua preparação e composição são elementos importantes da otimização do tratamento, uma vez que muitos dos constituintes desempenham um papel no bem-estar do paciente. Idealmente, a composição do fluido de diálise deve corresponder à do plasma de um indivíduo saudável, mas devido às diferenças entre os pacientes, bem como o número crescente de doentes idosos que recebem tratamento, resultaram em um movimento para a individualização das concentrações dos eletrólitos e da composição tampão para as necessidades do doente. Essa individualização é facilitada pela disponibilidade de tecnologia, porém ainda não é possível individualizar eletrólitos menores, como K⁺, Ca²⁺ e Mg²⁺ (BLOOD PURIFICATION, 2007). A qualidade da água utilizada é determinante nesse processo, por isso utiliza-se água ultra-pura obtida por osmose inversa.

3.2.1. Transferência de massa através da membrana de diálise

Considerando que transporte no processo de separação por membranas por diálise ocorre somente devido ao gradiente de concentração, ele pode ser representado de acordo com a primeira lei de Fick definido através da Equação 2.

$$J_{Ax} = -D_{Ax} \frac{\partial C_A}{\partial x} \quad (2)$$

x é a coordenada da direção da difusão [m];

J_{Ax} é o fluxo de massa do soluto A em x [kg/(s m²)];

D_{Ax} é o coeficiente de difusão de A na direção x [m²/s];

C_A é a concentração de A [kg/m³].

Considere a Figura 3.5, em que C_{A0} e C_{AL} , as concentrações de A em $x = 0$ e $x = L$, respectivamente. A Equação 3 descreve a figura.

$$J_{Ax} = \left(\frac{D_{Ax}}{L} \right) (C_{A0} - C_{AL}) = k_M \times (C_{A0} - C_{AL}) \quad (3)$$

k_M é a permeabilidade da membrana em [m/s].

Logo, a taxa de difusão é proporcional a diferença de concentração entre os lados da membrana.

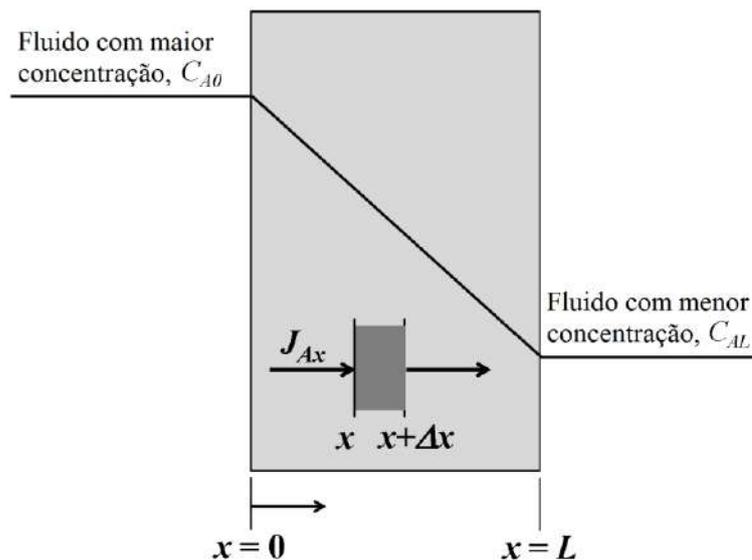


Figura 3.5: Difusão através da membrana.

Fonte: YAMASHITA e SAKURAI (2015).

3.2.2. Principais parâmetros da hemodiálise

Para otimizar o método de tratamento do sangue, os parâmetros de hemodiálise devem ser determinados durante o tratamento. Esses parâmetros estão relacionados com propriedades de transporte e com as membranas usadas no processo. Os principais parâmetros que são considerados são *clearance* dos solutos, o produto do coeficiente de massa pela área de superfície (K_0A) e o coeficiente de ultrafiltração (K_{uf}). Os fluxos de sangue (Q_B) e de dialisato (Q_D) também são importantes para eficácia do tratamento.

O *clearance* de um soluto é a taxa de remoção mássica dividida pela concentração sanguínea, sendo expressada em mL/min e também pode ser interpretada como a eficiência de troca do dialisador

para uma substância específica. O *clearance* de um filtro particular depende da massa molecular do soluto e outras especificações da diálise, em particular Q_B e Q_D , assim como a ultrafiltração.

Em tratamentos intermitentes, o *clearance* tende a permanecer constante, uma vez que as concentrações de soluto no sangue e as taxas de remoção dos solutos reduzem. Esse parâmetro pode ser medido instantaneamente por amostragem de sangue em ambos os lados do dialisador ou, mais apropriadamente para aplicações clínicas, como uma média das medições realizadas durante todo o tratamento de hemodiálise por amostragem de sangue no início e no fim do tratamento. Esta última abordagem é mais simples e dá uma medida mais precisa (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2006). A Figura 3.6 mostra os valores de *clearance* em função do Q_D para diferentes substancias.

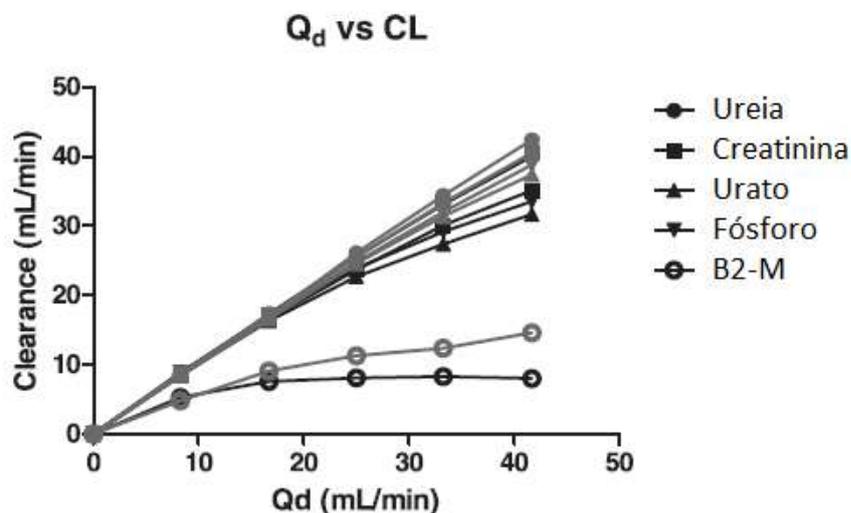


Figura 3.6: Influência do Q_D e do peso molecular no *clearance* médio do soluto com $Q_B = 150$ mL/minuto. A cor indica o tipo de filtro, no qual a cor preta tem uma área de superfície de $0,6 \text{ m}^2$ e a cor cinza tem uma área de $0,9 \text{ m}^2$.

Fonte: BOUCHARD et al. (2014).

Outro parâmetro é o produto entre o coeficiente de área de transferência de massa (K_o) e a área (A), K_oA . Quanto maior o K_oA de um filtro, maior será o *clearance* de pequenos solutos. O K_oA estima o *clearance* máximo da ureia pelo filtro quando Q_B e Q_D são infinitos. As membranas de alta eficiência são definidas como tendo um $K_oA > 600$ mL/minuto e grande parte do ganho em K_oA refere-se a um aumento na área superficial (BOUCHARD et al., 2014).

O K_{uf} é considerado como a permeabilidade hidráulica de ultrafiltração (mL/h) para cada mmHg de pressão transmembranar (ΔP) quando está filtrando o sangue. O coeficiente de ultrafiltração é uma característica intrínseca dos dialisadores, relatada pelo fabricante como um único valor, que controla e limita a remoção de fluidos através da membrana do dialisador. Além disso, por

esse coeficiente não ser normalizado pela área superficial, ele não é uma propriedade das membranas, mas sim do dialisador.

O fluxo de ultrafiltração varia significativamente quando o ajuste é *in vitro* e *in vivo*, uma vez que é influenciado por componentes do sangue, tais como o hematócrito e o nível de proteína total. O K_{uf} é mais comumente relatado com medição *in vitro* usando sangue animal (FICHEUX et al., 2010).

3.3.3. Classificação dos materiais das membranas de hemodiálise

As membranas utilizadas nos dialisadores ao ficarem molhadas devido ao contato com o sangue sofrem pouca alteração no seu diâmetro interno, comprimento e espessura. Elas devem possuir excelente resistência à ruptura (resistência mecânica), porém membranas mais resistentes tendem a ser menos permeáveis e membranas com elevada permeabilidade tendem a quebrar mais facilmente. Portanto, as melhores membranas para a hemodiálise, são aquelas que se esticam com facilidade, são finas, leves, possuem grande área de poros e são fortes.

Existem membranas de diversos materiais que são utilizadas nos dialisadores e elas são classificadas de acordo com a sua composição. As principais membranas são as membranas de celulose regenerada; membranas de celulose modificada e membranas sintéticas.

O principal componente das membranas celulósicas é a celobiose, polissacarídeo encontrado em diversas substâncias naturais. Essas membranas são reconhecidas por se adequarem em procedimentos baseados no processo de difusão, como a hemodiálise. Sua estrutura hidrogel e sua resistência a tração, permitem que a pequena espessura da parede e a alta porosidade gerem altas taxas de transferência de massa e remoção eficiente de solutos de baixa massa molar. Além disso, são membranas isotrópicas, que possuem simetria em relação a sua composição, permitindo uma resistência a transferência de massa quase que uniforme ao longo de toda a espessura da parede. Contudo, essas membranas possuem baixo tamanho médio dos poros, o que faz com que a remoção de moléculas de massa molar média e alta seja praticamente insignificante. Problemas de biocompatibilidade são frequentes devido a abundância de grupos hidroxila, que geram ativação do sistema complemento (CLARK e GAO, 2002). Essas membranas são predominantemente de baixo fluxo, possuindo um corte de peso molecular inferior a 5000 Da.

As membranas celulósicas modificadas foram desenvolvidas como variações das membranas celulósicas, com números variáveis de moléculas de acetato por repetição de hexose. Elas são mais biocompatíveis que as anteriores, pois geram uma menor resposta inflamatória devido a substituição dos grupos hidroxila por esses grupos, que permitem a atenuação da ativação do sistema complemento. Assim como as membranas celulósicas, elas também são caracterizadas pelos baixos valores de espessura de parede e pelas suas estruturas simétricas, porém possuem maior tamanho médio de poros, o que resulta em uma melhor remoção de solutos de massa molar média e maior permeabilidade hidráulica (CLARK e GAO, 2002).

Existem duas membranas de celulose modificadas que são mais comuns: membranas de acetato de celulose e dialisadores *Hemophan*. Para o primeiro, cerca de 75% dos grupos hidroxila são substituídos por grupos acetato, evitando a ativação do grupo complemento. Já para os dialisadores *Hemophan*, apenas uma pequena porcentagem – menos de 5% - dos grupos hidroxila é realmente substituída, porém através do mecanismo estérico, aminas terciárias substituintes volumosas recobrem os grupos hidroxila (CLARK e GAO, 2002).

Finalmente, tem-se as membranas sintéticas que são compostas por polímeros que são classificados como termoplásticos. Elas foram desenvolvidas com o objetivo de aumentar o escopo de remoção de solutos e minimizar a ativação do complemento, ou seja, se tornar mais biocompatível. São utilizados diversos materiais para essas membranas, entre eles pode-se citar os polímeros sintéticos como poliacrilonitrila (PAN), poli(metacrilato de metil) (PMMA), copolímero de álcool etileno-vinil, polisulfona (PSF), poli(éter sulfona) (PES), entre outros (CLARK e GAO, 2002).

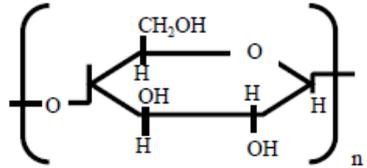
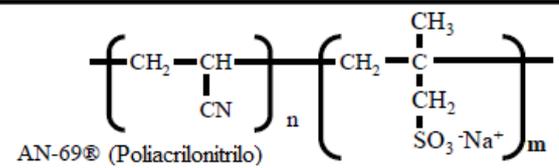
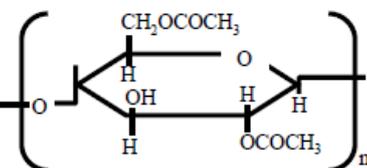
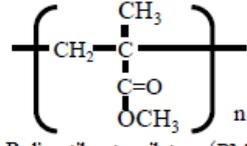
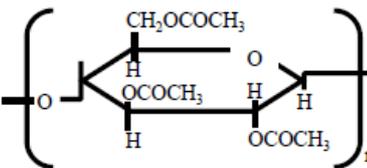
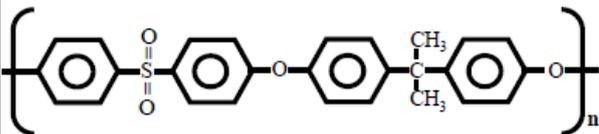
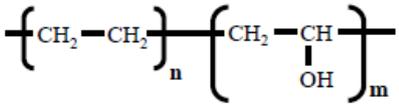
Segundo CLARK e GAO (2012), as membranas sintéticas costumam possuir melhor biocompatibilidade e maior permeabilidade. Elas se diferenciam das membranas celulósicas pela maior espessura da parede. Elas podem possuir estruturas simétricas (ex: AN69 e Ppmma) ou assimétricas (ex: PSF, poliamida) e podem ser classificadas como hidrofílicas e hidrofóbicas. A maioria dos polímeros usados na fabricação dessas membranas são hidrofóbicas e por isso necessitam da adição de um agente hidrofílico (PVP) para evitar a adsorção excessiva de proteínas devido à exposição do sangue.

As membranas sintéticas são capazes de serem fabricadas num formato de baixo fluxo ou alto fluxo. Este último formato resulta na capacidade de libertar moléculas maiores, especialmente moléculas de interesse, tais como β_2 -microglobulina (PM 11.800 Da). Moléculas de média massa molar, assim como a β_2 -microglobulina, necessitam de membranas com poros suficientemente grandes para a sua remoção, por isso o uso de membranas de alto fluxo.

A tabela 3.4 apresenta a estrutura química dos diferentes tipos de membranas.

Tabela 3.4: Composição química de membranas celulósicas e sintéticas.

Fonte: Adaptado de YAMASHITA e SAKURAI (2015).

Membranas celulósicas	Membranas poliméricas sintéticas
 <p>Celulose regenerada</p>	 <p>AN-69® (Poliacrilonitrilo)</p>
 <p>Diacetato de celulose</p>	 <p>Polimetilmetacrilato (PMMA)</p>
 <p>Triacetato de celulose</p>	 <p>Polisulfona (PSF)</p>
	 <p>Copolímero de etileno e álcool vinílico</p>

CAPÍTULO 4 - DIALISADORES COMERCIAIS

Diversos tipos de dialisadores foram sendo desenvolvidos ao longo dos anos. Entre eles, os que merecem destaque são os dialisadores de bobina criado pelo Dr. Willen Johan Kolff em 1945; o dialisador de placas paralelas desenvolvido pelo médico norueguês Fredrik Kiil em 1960 e o dialisador de fibra oca desenvolvido por volta de 1964 pelo americano Richard Stewart.

Atualmente, tem-se o uso predominante de dialisadores de fibra-oca devido a suas vantagens como área suficientemente grande para suprir a demanda do tratamento; pouca perda de sangue devido a ruptura da membrana e pouco sangue residual. Entre as suas desvantagens estão o custo de fabricação relativamente elevado e a canalização dos fluxos de sangue e dialisato (SAKAI, 2000).

Um dialisador de fibra oca contém um feixe com aproximadamente 10 000 fibras ocas, cada uma com um diâmetro interno de cerca de 200 μm quando molhado, uma espessura de membrana de cerca de 20-45 μm e comprimento de 160-250 mm. Nele o sangue escoar a uma vazão máxima de 400 mL/min, estando sempre em contato com o dialisato – solução fisiológica de eletrólitos – que escoar em contracorrente com o sangue, externamente a fibra no dialisador a uma vazão entre 300 e 500 mL/min (SAKAI, 2000). Dialisadores são considerados de alto fluxo se $K_{uf} > 15\text{ml/h/mmHg}$ e sua habilidade de depurar β_2 -microglobulina $> 20\text{ ml/min}$.

4.1. PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA PRELIMINAR

Em busca de obter uma visão global do mercado de dialisadores e o desenvolvimento de tecnologias foi realizada uma pesquisa de artigos científicos na base *Web of Science* e de patentes disponíveis em diferentes bases de dados utilizando a ferramenta *Patent Inspiration*.

Conforme foi citado anteriormente, os dialisadores de fibra oca têm sido usados predominantemente para tratamento de hemodiálise. Visto isso, foram usados os seguintes filtros na busca por artigos na base *Web of Science*:

- Palavras-chave usadas: “dialyser” AND “hollow fiber” AND “hemodialysis”;
- Buscas realizadas em “Tópicos”;
- Horizonte temporal: 2000 até 2017.

Com base nesta pesquisa foram encontrados 79 artigos. Realizando uma análise macro dos resultados encontrados é possível visualizar na Figura 4.1 a distribuição de documentos de acordo com os anos, sendo 2003 o ano que apresentou o maior número de resultados, contabilizando um total de 8, seguido do ano 2001 com 7 artigos. Vale ressaltar que a busca para o ano de 2017 foi até o final do mês de junho, logo esse número ainda pode aumentar.

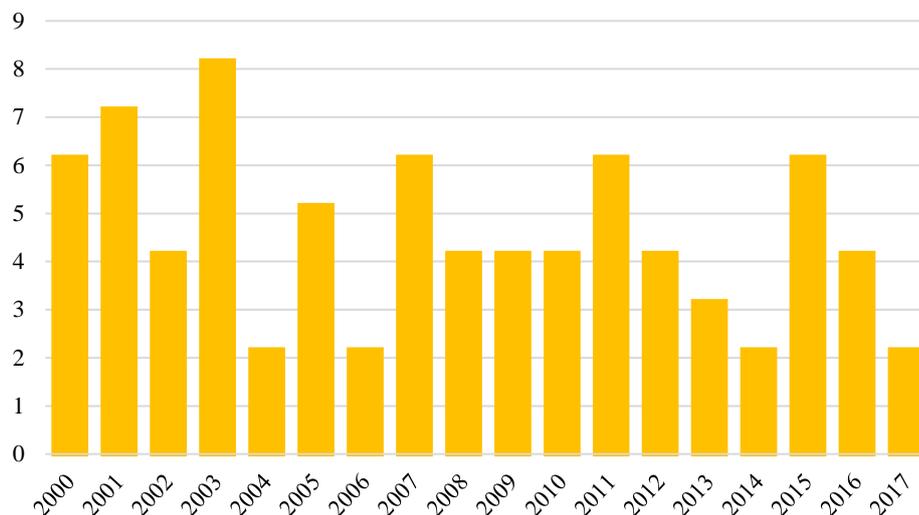


Figura 4.1: Análise temporal de artigos científicos

A Figura 4.2 mostra a quantidade de artigos publicados por país. O Japão e os Estados Unidos apresentam-se como os países com a maior concentração de pesquisas feitas, apontando na primeira colocação com 27% e 22%, respectivamente. Na sequência, encontra-se a Itália, com 15%, e então a China com 6%.

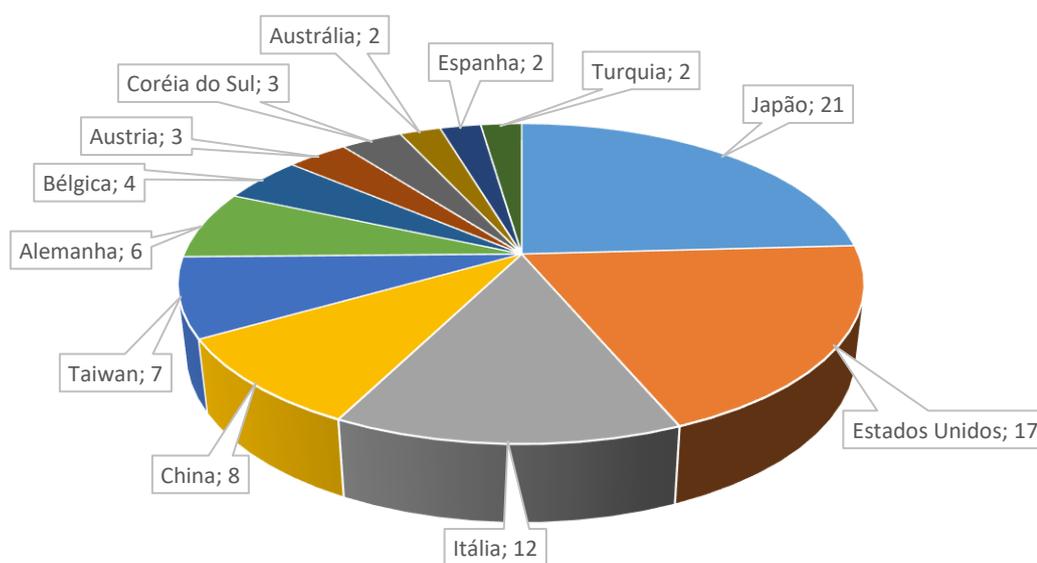


Figura 4.2: Distribuição de países para os artigos científicos

Além desta busca por artigos, de acordo com o que foi mencionado anteriormente, também foi realizada uma busca ampla de modo a obter uma visão geral sobre as patentes disponíveis em diferentes bases de dados utilizando a ferramenta *Patent Inspiration*. A seguir será realizada uma análise macro dos resultados obtidos, de forma a entender quem está dominando o mercado de dialisadores. Foram usados os seguintes filtros para a busca:

- Palavras-chave usadas: “*dialyser*” AND “*hollow fiber*” AND “*hemodialysis*”;
- Buscas realizadas em *Title, Abstract, Claims e Description*;
- Permissão para *Enable Stemming*;
- Horizonte Temporal: 01/01/2000 até 25/06/2017.

O total de patentes obtidas foi de 1193.

A Figura 4.3 mostra como ficaram distribuídos os documentos de acordo com os anos. É possível notar que as maiores colunas pertencem aos anos de 2011, 2012 e 2010, contabilizando um total de 131, 106 e 104 patentes. Vale lembrar que a busca para o ano de 2017 foi realizada até final de junho, logo ainda não se pode afirmar sobre o número total de publicações do ano de 2017. A menor quantidade de publicações é encontrada no ano de 2003, com 26 patentes. Visto isso, é interessante notar que o ano de 2003 foi o que obteve o maior número de resultados para os artigos, isso pode ter ocorrido, pois, neste ano os atuantes da área estavam mais focados em desenvolvimento de estudos e pesquisas no setor.

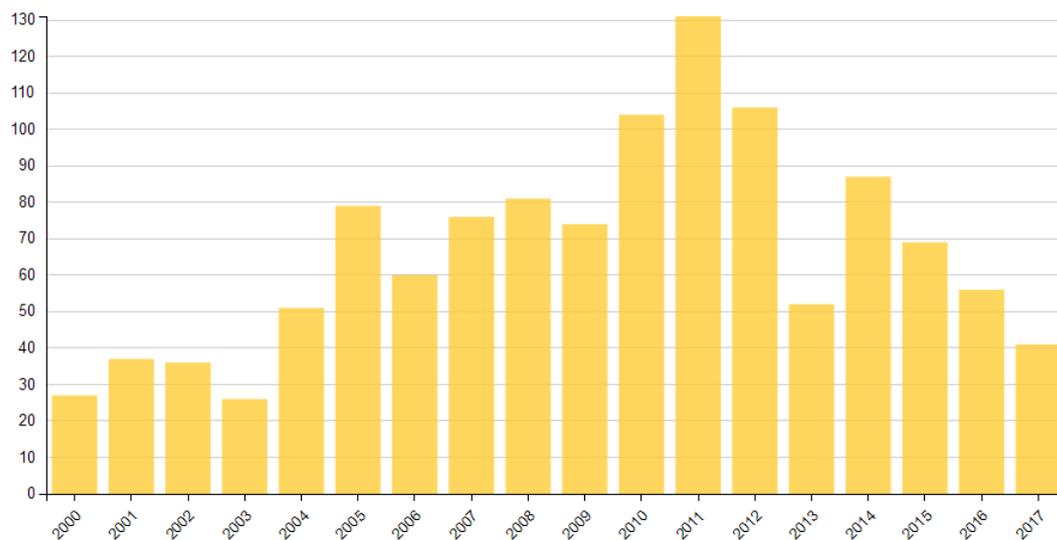


Figura 4.3: Análise temporal de patentes através da ferramenta *Patent Inspiration*

A Figura 4.4 apresenta a quantidade de patentes publicadas por país. Os Estados Unidos aparecem na primeira colocação com 592, seguido pelo Japão, Suécia, Suíça e Alemanha, com 195, 144, 127 e 114, respectivamente



Figura 4.4: Distribuição de países através da ferramenta *Patent Inspiration*

Analisando os resultados obtidos é possível notar que o Brasil não aparece com nenhuma publicação, seja ela artigo científico ou patente. Isso comprova que o Brasil ainda está atrasado quanto ao desenvolvimento de membranas para hemodiálise, principalmente para serem fabricadas para comercialização, mostrando, portanto, a necessidade da importação de módulos comerciais de fabricantes estrangeiros.

Através do *Patent Inspiration* também foi possível visualizar a distribuição de documentos de acordo com os 10 depositantes mais relevantes, como mostra a Figura 4.5. A empresa japonesa *Gambro Lundia AB* apresentou o maior número de resultados, contabilizando um total de 142, seguida das empresas americanas *Baxter Int.* com 105 patentes e sua subsidiária *Baxter Healthcare AS* com 98 patentes publicadas. A empresa alemã *Fresenius Medical Care HLDG Inc.* e sua subsidiária da Alemanha, apresentaram juntas um total de 110 publicações. Os resultados das empresas citadas com mais patentes corroboram as informações encontradas na literatura e nas mídias especializadas.



Figura 4.5: Distribuição de depositantes mais relevantes obtidos através da ferramenta *Patent Inspiration*

4.2. PRINCIPAIS FABRICANTES DE DIALISADORES COMERCIAIS

Apesar do Brasil não se mostrar presente em pesquisas de artigos e patentes relacionados a hemodiálise, o tratamento através da hemodiálise está presente e iniciou-se em 1972 pela empresa norte-americana *Travenol* que veio a se tornar a empresa *Baxter*. Já no início dos anos 90, a *Macchi* liderava o mercado brasileiro de equipamentos para hemodiálise, em conjunto com as empresas *Sistemas Vitais*, *Renal-Tec*, *Nefrotec* e *Assis-Med* (BNDES, 2000). Em 2002 foi fundada no Brasil a empresa *Pronefro Brasil Ltda* que começou com a distribuição e importação de linhas de sangue para hemodiálise, tendo a sua filial em Portugal. Hoje, ela faz parte da empresa *Allmed Group* que também fornece dialisadores, tendo como seu principal produto um dialisador com uma nova membrana de PSF e com tecnologia de micro-ondulação.

Atualmente, os principais fabricantes de dialisadores no mercado global são as seguintes empresas: *Fresenius Medical Care AG & Co. KGaA* (Alemanha), *Baxter International, Inc.* (EUA), *Asahi Kasei Corporation* (Japão), *Toray* (Japão), *Weigao Group* (China), *B. Braun Melsungen AG* (Alemanha), *Nipro Corporation* (Japão) e *Chengdu OCI Medical* (China).

A tabela 4.1 mostra como o mercado estava distribuído no ano de 2008 de acordo com a porcentagem de máquinas de hemodiálise instaladas. É possível observar a participação das mesmas

empresas que são, atualmente, as líderes do mercado, com exceção da *Nikkiso*, empresa japonesa e *Grambro*, empresa localizada na Suécia. Essas empresas, apesar de não terem sido citadas como as principais fabricantes na atualidade, são empresas que sempre se destacaram nesse setor. Além disso, é válido ressaltar que as empresas que apareceram como as que mais depositaram patentes no capítulo anterior, também possuem uma forte presença no mercado de fabricação de dialisadores.

Tabela 4.1: Máquinas de Hemodiálise.

Fonte: Adaptado de POLASCHEGG (2010).

Empresa	Máquinas Totais (%)	Máquinas instaladas (%)
<i>Fresenius</i>	47	55
<i>Gambro</i>	15	12
<i>Nikkiso</i>	14	11
<i>B Braun</i>	5	8
<i>Toray</i>	7	5
<i>Nipro</i>	5	5
Outras	7	4

A tabela 4.2 a seguir, apresenta os principais fabricantes e seus dialisadores comerciais, seguido do material usado na membrana e dos parâmetros de cada equipamento. O volume *priming* se refere a capacidade interna de volume do dialisador. Foram considerados apenas os dialisadores com $Q_B = 300$ mL/min e $Q_D = 500$ mL/min para todos os modelos.

Tabela 4.2: Fabricantes, dialisadores comerciais e seus parâmetros.

Fonte: Dados retirados dos sites dos respectivos fabricantes.

Fabricante	Modelo	Material da membrana	Fluxo	Clearance (mL/min)				Área (m ²)	Volume priming (mL)	K _{uf} (mL/h.mmHg)
				Ureia	Creatinina	Fosfato	Vitamina B12			
<i>Baxter</i>	<i>POLYFLUX 17R</i>	<i>Polifluxo:</i> poliariletersulfona, polivinilpirrolidona e poliamida	Alto	254	229	223	159	1,7	121	71
<i>Fresenius Medical Care</i>	7 HPS	Polisulfona	Baixo	247	220	186	113	1,6	96	16
<i>Nipro Corporation</i>	<i>SUREFLUX – 17UX</i>	Triacetato de celulose	Alto	293	269	250	192	1,7	98	38
<i>Asahi Kasei Corporation</i>	KF-201-1.8C	Copolímero de etileno e álcool vinílico	Baixo	250	220	188	120	1,8	25	15
<i>B. Braun</i> ¹	<i>Xevonta – Hi 18</i>	Amembris (polisulfona)	Alto	281	263	263	184	1,8	103	99
<i>Toray</i>	<i>Filtryzer BG – 1.8U</i>	Polimetilmetacrilato	Alto	258	250	217	142	1,8	113	35
<i>Allmed</i>	<i>Polypure 16H</i>	Polisulfona	Alto	270	252	233	165	1,6	86	55
<i>Baxter</i> ¹	<i>Xenium - HF 170</i>	<i>Polynephron</i> Poli(éter sulfona)	Alto	285	268	254	190	1,7	106	74

¹ Os dialisadores dos fabricantes *B. Braun* e *Baxter (Xenium)* possuem clearance menor que 0,001 para a albumina e o da *B. Braun* apresenta clearance maior que 0,8 para a β 2-microglobulina.

CAPÍTULO 5 - DESENVOLVIMENTO DE MEMBRANAS PARA HEMODIÁLISE

Novas membranas para hemodiálise vem sempre sendo desenvolvidas, afim de melhorar a taxa de sobrevida dos pacientes e aspectos do processo como a eficiência do tratamento através da maior remoção de solutos e a biocompatibilidade.

A taxa de sobrevida está relacionada com a porcentagem de pacientes que sobrevivem a um período específico – geralmente 5 anos - após diagnóstico ou tratamento da doença crônica renal. Por isso, o desenvolvimento de membranas que permitam o aumento dessa taxa é de extrema importância.

Analisando cronologicamente as mudanças que ocorreram ao longo dos anos, tem-se para as membranas celulósicas, a redução da espessura, substituição dos grupos hidroxila e aumento no tamanho dos poros. Essas alterações resultaram em uma maior eficiência na remoção dos solutos de baixa massa molecular, em uma maior porcentagem de remoção de solutos em geral e em uma atenuação da ativação do complemento. Após o desenvolvimento dessas membranas, surgiu então, as membranas sintéticas que se diferenciavam não apenas pela composição polimérica, mas também pelo tamanho dos poros, espessura e hidrofobicidade, sendo essas as de atual uso no tratamento de hemodiálise (CLARK et al, 1999).

Atualmente, um dos pontos que mais tem sido discutido acerca do desenvolvimento de novas membranas é a biocompatibilidade, pois a baixa biocompatibilidade pode gerar reações adversas como a coagulação que ocorre devido a adsorção de grandes quantidades de proteínas, o que provoca a ativação de proteínas de diferentes sistemas; a adesão e agregação de plaquetas nas membranas de diálise, o que induz a sua ativação e degranulação e a ativação de frações do complemento, que leva a ativação de neutrófilos e monócitos (moléculas que compõem o sistema imunológico do organismo). Apesar desta ativação inicial, diversas funções dessas moléculas que são importantes para o combate a infecções, são inibidas o que ocasiona em pior evolução, maior incidência e maior mortalidade em pacientes em tratamento de hemodiálise (NETO e SANTOS, 1996).

Tendo em vista o avanço nos estudos de membranas mais biocompatíveis, desenvolveu-se membranas sintéticas, posteriormente a introdução de membranas celulósicas. Isto ocorreu, devido a percepção de que a ativação de células inflamatórias dependia da composição da membrana do dialisador. Entretanto, notou-se que a biocompatibilidade do dialisador dependia não só de sua composição, como também de seu design (DAVENPORT, 2008).

Originalmente, os primeiros dialisadores eram feitos de cuprofano, um tipo de membrana celulósica e eram de baixo fluxo. Com o passar dos anos, a composição das membranas sofreu alterações e muitas passaram a ser de alto fluxo. A necessidade do desenvolvimento de dialisadores de alto fluxo ocorreu, devido a aspectos relacionados a toxicidade urêmica, como a presença de moléculas grandes na corrente sanguínea ou de solutos pequenos que ficavam ligados a determinadas proteínas, o que impedia a sua remoção através do baixo fluxo (HOENICH e RONCO, 2007).

Membranas de diálise de alto fluxo, tem uma maior remoção de solutos de tamanhos maiores, aumentando, portanto, a *clearance* para a β -2-microglobulina (molécula de massa molar média – 12kDa) e visando a remoção total de moléculas nessa faixa de tamanho. Isto implica, em um aumento da dimensão média dos poros e conseqüentemente, no aumento dos poros de tamanhos maiores, o que permite que substâncias ainda maiores consigam passar pelas membranas. Com isso, substâncias que são essenciais para o paciente, como a albumina do soro humano (HSA) (molécula grande – 66kDa), podem ser removidas, o que pode comprometer o estado nutricional do indivíduo. Portanto, nem todas as membranas de alto fluxo conseguem uma remoção alta de moléculas médias, sem que haja uma perda significativa de albumina durante o tratamento (HOENICH e RONCO, 2007).

De acordo com HOENICH e RONCO (2007) visando solucionar o dilema de maximizar a remoção de moléculas médias e limitar a perda de substâncias essenciais, como a albumina, novas técnicas de fiação para membranas de fibra oca, envolvendo nanotecnologia, têm sido aplicadas. Uma distribuição de poros extremamente estreita é alcançada através da seleção dos receptores corretos e das condições de fiação adequados. Além disso, um aumento no tamanho médio dos poros que chega a 33nm é obtido para Helixona, membrana desenvolvida de polissulfona. Portanto, o tamanho médio dos poros é ampliado para facilitar a remoção da β -2-microglobulina, porém existe um tamanho mínimo para o aumento do tamanho e número dos poros maiores na região interna da membrana, restringindo a perda da albumina.

Outra membrana que foi desenvolvida é baseada na mistura dos materiais de polietersulfona (PES) e polivinilpirrolidona (PVP). Foi concluído que a membrana de fibra oca PES pode remover efetivamente, não apenas as moléculas pequenas como ureia e creatinina, como também as moléculas médias, como a β -2-microglobulina (SU et al., 2008).

Além das membranas poliméricas de fibra oca que vêm sendo usadas na hemodiálise, pesquisadores estão explorando outros materiais promissores para o tratamento como membranas de silício, alumina e compósitos (LU, 2016).

HUMES et al. (2013), assim como JOHNSON et al. (2013), separadamente pesquisaram sobre o uso de membranas de sílica na diálise. Foi proposto um projeto de rim artificial, em que no mesmo é implantado usando membranas de nano-poros de sílica. A membrana é feita pelos métodos de micro-usinagem de superfície e micro-fabricação.

ATTALURI et al. (2009) também realizaram pesquisas e testaram o uso de membranas nanoporosas tubulares de alumina e concluíram que possuem melhor desempenho que membranas de polietersulfona (PES). Porém, não foram registradas outras pesquisas usando alumina.

TIJINK et al. (2012) desenvolveram membranas compostas chamadas de membrana de matriz mista (MMM), em que o material da membrana usado foi o PES e PVP (K90) e N-metilpirrolidona (NMP) extra-puro, foram usados como aditivo e solvente, respectivamente e o carbono ativado como adsorvente. O objetivo foi combinar difusão e adsorção de solutos de toxina urêmica em uma etapa. Esta nova membrana compósita conseguiu uma melhor eliminação de toxina urêmica, porém o adsorvente é o carbono, que adsorve toxinas e moléculas biológicas.

Além disso, uma nova tecnologia vem sendo desenvolvida na Universidade da Califórnia, em São Francisco: um rim artificial bioartificial que combina um hemofiltro e um bioreator de células tubulares renais humanas para replicar diversas funções metabólicas, endócrinas e imunológicas de um rim saudável. Este pequeno dispositivo implantável usa nanotecnologia de silício para produzir membranas altamente eficientes de alta porosidade, robustas e compactas, que filtrarão toxinas do sangue dependendo apenas da pressão sanguínea do corpo. Este pequeno dispositivo é biocompatível e se ligará ao sistema circulatório para a remoção das toxinas (UCSF, 2017).

Somando-se a essas novas tecnologias, também existem muitos avanços nessa área que são protegidos por patentes. Entre os mais atuais, pode-se citar a patente solicitada/depositada do ano de 2016, cujo título é “*Hemodialysis and Hemofiltration Membranes Based Upon a Two-Dimensional Membrane Material and Methods Employing Same*” e número 20150110887 da empresa *Lockheed Martin Corporation*. Esta patente se baseia no uso da nanotecnologia para formulação de uma membrana de hemodiálise compreendendo um material bidimensional perfurado – óxido de grafeno - disposto sobre uma estrutura de suporte porosa.

Outra tecnologia que vale ser citada é a patente solicitada do ano de 2015, cujo título é “*Permselective Membrane for Treating Vascular Calcifications in Chronic Hemodialysis Patients*” e número 20150110887, da empresa *Gambro Lundia AB*. A membrana de hemodiálise estudada compreende pelo menos um polímero hidrofóbico e pelo menos um polímero hidrofílico e tem o

limite mínimo de rejeição entre 15 e 20 kDa e peso molecular de corte entre 170 e 320 kDa. O polímero hidrofóbico pode ser escolhido entre os seguintes materiais: polietilenossulfona (PAES), polipropileno (PP), polissulfona (PSU), polimetilmetacrilato (PMMA), policarbonato (PC), poliacrilonitrilo (PAN), poliamida (PA), politetrafluoretileno (PTFE) ou suas combinações. Já o polímero hidrofílico consiste nas seguintes opções: PVP, polietilenoglicol (PEG), álcool polivinílico (PVA) e copolímero de óxido de polipropileno e óxido de polietileno (PPO-PEO). O objetivo do desenvolvimento dessa nova membrana é prevenir ou reduzir a calcificação vascular nos pacientes em tratamento de hemodiálise.

Em relação ao desenvolvimento de novas tecnologias, como um dos objetivos é a melhoria da biocompatibilidade, além do desenvolvimento de novos materiais para síntese de membranas, também existem estudos sobre a modificação da superfície do material.

5.1. MODIFICAÇÃO DA SUPERFÍCIE DE MEMBRANAS

Biomateriais são materiais poliméricos naturais ou sintéticos que tem desempenhado um papel importante em aplicações biológicas e médicas, como órgãos artificiais, dispositivos médicos e aparelhos clínicos descartáveis. Esses materiais, quando em contato com tecidos vivos objetivam restaurar ou substituir, mesmo que parcialmente, tecidos danificados. São considerados biocompatíveis quando evocam uma resposta imunológica mínima, ou seja, o material não deve apresentar degradação em ambiente biológico e nem provocar nenhuma reação adversa, portanto, ele se adequa ao contato com tecidos vivos e fluidos biológicos, como o sangue.

O nível de ativação da via complemento produzido pela membrana é um determinante significativo da biocompatibilidade da membrana, pois os produtos da ativação do complemento como os peptídeos bioativos C3a, são responsáveis por mediar reações alérgicas durante a hemodiálise, assim como hipertensão arterial pulmonar, inflamação crônica sistêmica de baixo grau e disfunção leucocitária. Além disso, membranas não biocompatíveis, podem causar uma significativa ativação de plaquetas, podendo acarretar em trombose (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2013). Portanto, quando um biomaterial não biocompatível é exposto ao sangue, ocorre a adsorção de proteínas plasmáticas, seguido da ativação de fatores de coagulação ou adesão e ativação de plaquetas e a formação de trombose. A Figura 5.1 mostra o esquema de formação na matriz de fibrina e acúmulo de plaquetas que ocorre devido ao contato com a superfícies de membranas não biocompatíveis.

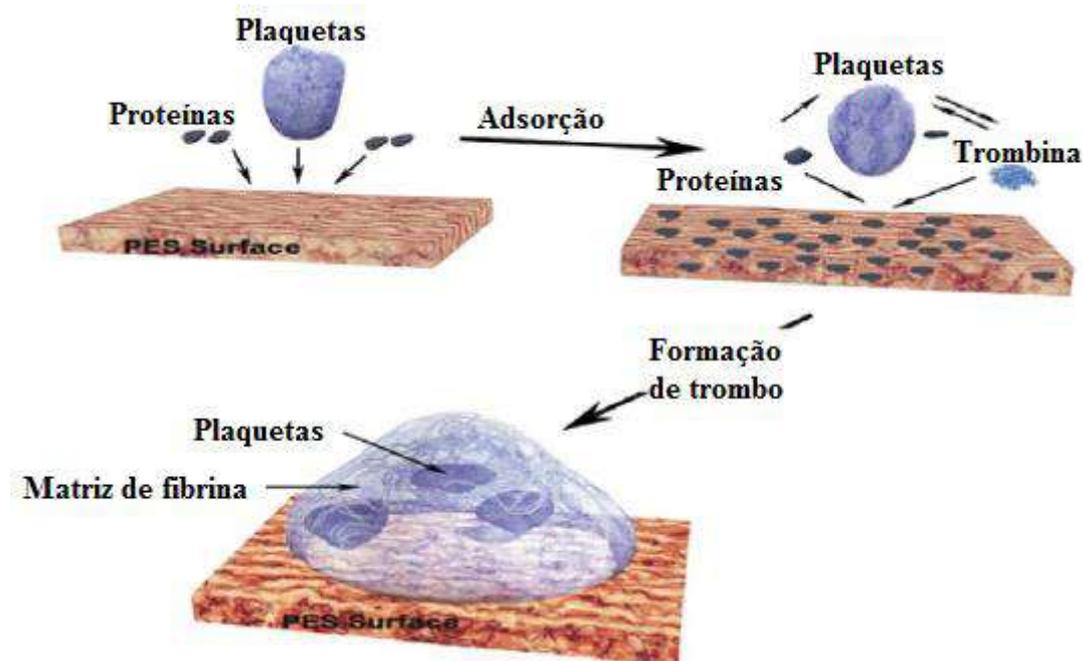


Figura 5.1: Visão geral da interação do sangue com polímeros não biocompatíveis, resultando em matriz de fibrina.

Fonte: Adaptado de IRFAN e IDRIS (2015).

Muitos polímeros que são usados não são biocompatíveis, pois são constituídos de materiais convencionais como celulose, quitosana, polisulfona, politetrafluoretileno, nylon, polietileno, entre outros, que quando em contato com o sangue, geram formação de coágulos, devido a ativação de plaquetas e outros componentes do sistema de coagulação sanguínea e por isso a injeção de elementos anticoagulantes é necessária (MAO et al, 2004).

Como forma de contornar esses problemas duas estratégias podem ser adotadas: desenvolvimento de superfícies para membranas que previnem ou impedem reações indesejadas no sangue - como ativação da cascata de coagulação do sangue ou ativação de adesão de plaquetas - e formulação de polímeros inertes ou passivos a reações do sangue (MAO et al, 2004).

A criação de superfícies biocompatíveis é a estratégia mais usada, pois a compatibilidade do material com o sangue é determinada primeiramente pela superfície e não pelas propriedades da membrana como um todo. Com isso, a biocompatibilidade da membrana pode ser melhorada através da modificação da membrana, enquanto as propriedades físicas do material se mantém (MAO et al, 2004).

Várias técnicas vêm sendo aplicadas a fim de reduzir a adsorção de proteínas na membrana da hemodiálise, entre elas pode-se citar: modificação química através da adição de enxerto; tecnologia

de enxerto induzida por ozônio; deposição de plasma; adsorção física e diferentes moléculas biomiméticas, zwitteriônicas, não-iônicas, anticoagulantes estão sendo imobilizadas ou misturadas com os polímeros. Estes aditivos têm como objetivo modificar a natureza da membrana, para aumentar sua biocompatibilidade e aumentar o *clearance* de resíduos urêmicos (IRFAN e IDRIS, 2015).

5.1.1. Imobilização de heparina na superfície das membranas

Uma das técnicas eficazes para a melhoria das propriedades anticoagulante e antitrombótica é a heparinização da superfície. A heparina é capaz de atuar sobre a antitrombina III (AT-III), inibindo a trombina e assim, suprimindo a reação de conversão do fibrinogênio em fibrina. O fibrinogênio é um precursor dos monômeros de fibrina, responsáveis por formar o acúmulo de plaquetas, assim a heparina reduz a trombogenicidade e previne a adesão e agregação plaquetária na superfície do material. Entretanto, a heparinização sistêmica pode ser um problema, pois pode induzir trombocitopenia (baixa quantidade de plaquetas no sangue) e o paciente fica predisposto a hemorragia. A ligação da heparina na superfície das membranas pode ser através da ligação covalente ou iônica.

Os benefícios do revestimento das superfícies de membranas com heparina, vem sendo estudado ao longo dos anos. Como exemplo, tem-se CHEUNG et al. (1992) concluíram que a ativação do complemento induzida por hemodiálise pode ser alterada pela imobilização da heparina com membrana de acetato de celulose. BAUMANN e KOKOTT (2000) imobilizaram heparina e células endoteliais de superfície de sulfato de heparano (ESHS) através da ligação covalente em membranas de PSF, policarbonato e poliuretano e descobriram que o revestimento destas membranas pelo ESHS permite gerar superfícies resistentes à adesão plaquetária e não têm efeitos sobre o complemento e ativação da cascata de coagulação.

Outro estudo realizado para modificação de superfícies foi produzido por MAHLICLI e ALTINKAYA (2012) em que a membrana foi preparada através da mistura de polissulfona e polissulfona sulfonada e foi modificada com deposição camada a camada de polietilenoimina (Pei) e alginato (ALG) e a heparina foi misturada com ALG apenas na superfície mais externa da membrana. Foi observado que a adsorção de proteínas plasmáticas humanas e a ativação de plaquetas nas membranas modificadas pela técnica de camada a camada, diminuíram significativamente, em relação as membranas não-modificadas. Logo, concluiu-se que é suficiente imobilizar heparina

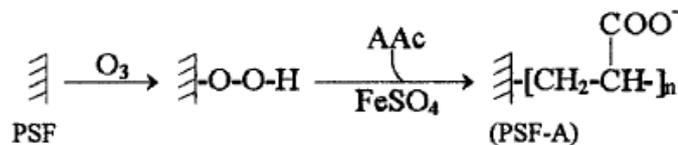
apenas na última camada da membrana para adquirir as propriedades anticoagulantes. Além disso, o uso da mistura da heparina com ALG mostrou-se ser uma alternativa econômica para modificações de superfície de membranas, visto que heparina é um composto caro.

Existe mais um trabalho realizado por GAO et al. (2014) em que foi feita a heparinização superficial através da auto-polimerização e forte aderência da dopamina em membranas de poli (ácido lático) (PLA), que utilizam termoplástico renovável e biodegradável de poliéster bio-baseado. Os resultados dessa pesquisa mostraram que a imobilização da heparina melhorou a hemocompatibilidade da membrana de PLA, suprimiu a adesão de plaquetas e estendeu o tempo de recalcificação do plasma e reduziu significativamente a razão de hemólise.

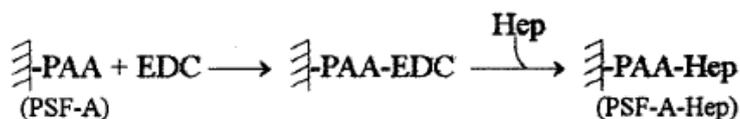
MA et al. (2014) sintetizaram poliuterano que imita heparina para modificação de membranas de PES. As membranas modificadas apresentaram melhor compatibilidade sanguínea com redução de adsorção de proteínas, supressão da aderência plaquetária, tempo de coagulação sanguínea prolongado e diminuição da ativação da produção de trombina. Além disso, os resultados do experimento *in vivo* sugeriram que as membranas modificadas exibiram um bom efeito terapêutico em comparação com a membrana PES.

Outra técnica abordada por alguns autores é a imobilização do conjugado de heparina-quitosana. Os autores YANG e LIN (2002 e 2003) modificaram membranas de poliacrilnitrila (PAN) e membranas de PSF com heparina imobilizada através do oligômero de quitosana, que é um material não-tóxico, biodegradável e biocompatível. Ele possui grupos amino e hidroxilo que podem ser utilizados para fazer ligação covalente com a heparina. A Figura 5.2 mostra o esquema de reações químicas que ocorreram para obter membranas de PSF modificadas. Os resultados mostraram que a compatibilidade do sangue pode ser melhorada, visto que a adsorção de proteínas plasmáticas humanas e adesão plaquetária foram reduzidas e o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) foi prolongado. O TTPA também conhecido como tempo de cefalina, é usado para avaliar o tempo de coagulação sanguínea. Ele representa o tempo gasto para que ocorra a coagulação do plasma recalcificado em presença de cefalina, fator de contato que ativa reações da via intrínseca da coagulação.

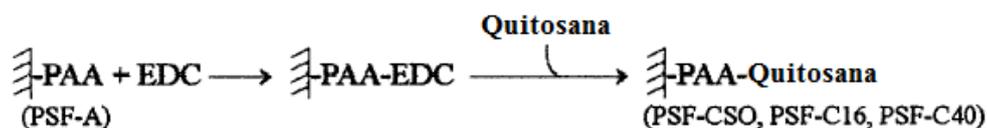
(1) Ativação da superfície de PSF e enxerto de ácido acrílico



(2a) Imobilização de heparina diretamente em PSF-A



(2b) Enxerto de quitosana em PSF-g-PAA



(3) Imobilização de heparina sobre membrana de PSF enxertada com quitosana

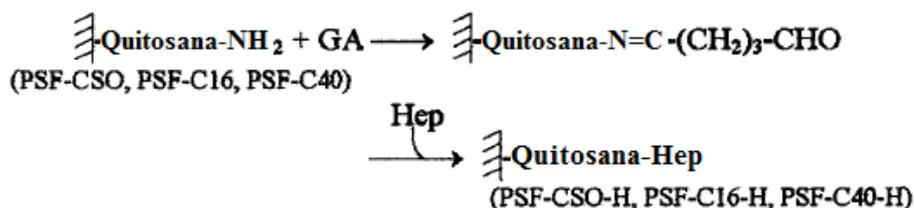


Figura 5.2: Esquema químico da imobilização de heparina.

Fonte: Adaptado de YANG e LIN (2002).

5.1.2. Outras técnicas de modificação da superfície de membranas

Uma tendência mais recente de modificação da superfície de membranas é o uso de nanopartículas. IRFAN et al. (2014) realizaram uma pesquisa em que nanocompósitos de carbono de multi-parede funcionalizados com ácido foram misturados com PVP para serem incorporados a formulação de membranas de PES. As membranas modificadas nano-híbridas apresentaram melhor hidrofiliabilidade, melhor depuração urêmica de resíduos de ureia, creatinina e lisozima, melhor resistência a proteínas e rugosidade superficial. Assim, a adição de NCs nas membranas, de fato, modificou a superfície e melhorou o desempenho das membranas PES.

Outro estudo foi realizado por ZOU et al. (2014), em que um novo método foi proposto para modificar a membrana de PES. A membrana PES (N2+) diazotizada foi covalentemente revestida por

um copolímero carregado negativamente de poli (estireno-*alt* -anidrido maleico) (NaSPS-MA) via UV-cross-linking (Figura 5.3). A membrana modificada apresentou aumento na hemocompatibilidade e citocompatibilidade, se comparada com membranas PES não modificadas. Além disso, mostrou baixa adsorção de albumina, reduzida adesão de plaquetas, TTPA prolongado e reduzida ativação de plaquetas e complementos devido a existência de grupos hidrofílicos (carboxilato de sódio (-COONa) e sulfonato de sódio (-SO₃Na)) na superfície das membranas modificadas.

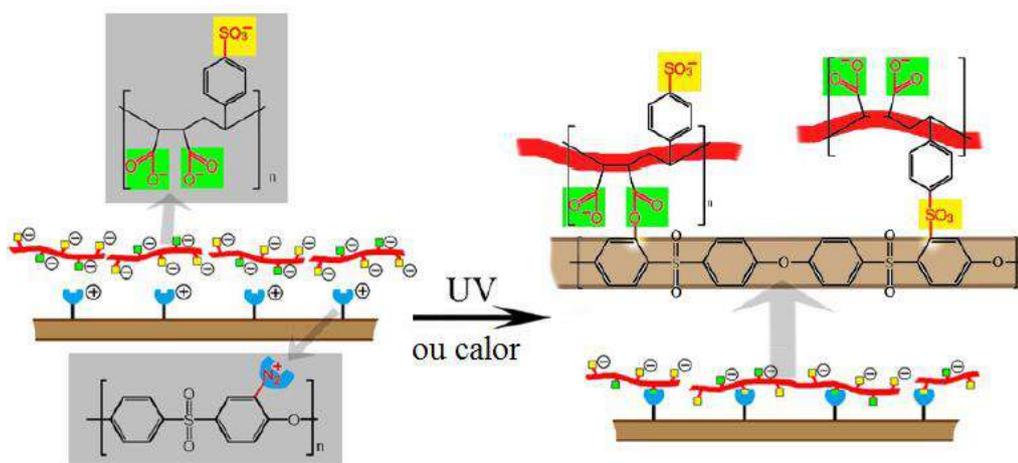


Figura 5.3: Modificação de membranas de PES usando PES/PES-N2+ depois de cross-linking exposta a luz UV ou calor e as transformações das ligações para ligações covalentes nas membranas modificadas.

Fonte: Adaptado de ZOU et al. (2014).

MAHLICLI et al. (2015) fizeram um estudo para melhoria da compatibilidade de membranas de hemodiálise de PSF através da geração de superfícies antioxidantes com imobilização de pares das enzimas superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT). As enzimas foram ligadas covalentemente e ionicamente na superfície do plasma tratado e nas membranas depositadas de Pei. O objetivo do uso dessas enzimas é que elas possuem propriedades antioxidantes únicas para suprimir o estresse oxidativo induzido pela hemodiálise. Como resultado, as membranas de PSF revestidas com SOD/CAT foram capazes de prolongar significativamente o TTPA e diminuíram significativamente a adsorção de proteínas plasmáticas humanas e a ativação plaquetária em comparação com as membranas de PSF não modificadas. Além disso, esse tipo de membrana revestida com antioxidantes, mostra-se uma alternativa atraente para a produção de membranas funcionais capazes de suprimir o estresse oxidativo.

Em uma pesquisa mais recente, ZHU et al. (2017) fabricaram membranas de PSF anti-incrustação e hemocompatíveis através da polimerização de ligação cruzada in situ de vinilpirrolidona

(VP) e viniltrióxissilano (VTEOS) e técnica de separação de fases induzida por não solvente (NIPS). As membranas de PSF modificadas com alto teor de polímero apresentaram hidrofiliçidade, ultrafiltração e capacidade anti-incrustação de proteínas melhoradas. Além disso, essas membranas mostraram menor adsorção de proteína, inibiram a adesão e deformação das plaquetas, prolongaram o TTPA e diminuiram o conteúdo de fibrinogênio (FIB) transferindo para a fibrina, indicando uma melhoria na hemocompatibilidade.

5.2. DESENVOLVIMENTO DE MEMBRANAS DE POLI(ÉTER IMIDA) IMOBILIZADAS COM HEPARINA

Uma membrana que merece destaque é a que vem sendo desenvolvida no nosso grupo de pesquisa com um polímero alternativo – poli(éter imida) (PEI). Alguns estudos já foram realizados relacionados com a síntese dessas membranas.

Um deles foi o estudo realizado por SANTOS (2014), em que foram sintetizadas membranas planas e de fibras ocas de PEI funcionalizadas através da imobilização química de heparina. Este estudo é de extrema importância, pois mostra um avanço na síntese de membranas para hemodiálise com polímeros alternativos. Além disso, ele será usado como base para o próximo capítulo deste trabalho.

A PEI é uma poliimida desenvolvida pela General Electric Company e tem sido alvo de estudos devido ao seu excelente balanço entre propriedades-preço-processabilidade. A PEI é um material interessante para formação de membranas devido a sua resistência mecânica, estabilidade térmica, por ser processável em diferentes formas e ser apta a uma ampla gama de modificações superficiais. Sua estrutura é representada na Figura 5.4. Assim, as membranas de PEI foram sintetizadas empregando-se o aditivo macromolecular PVP para aumento da hidrofiliçidade e porosidade das membranas e conseqüente aumento da permeabilidade hidráulica.

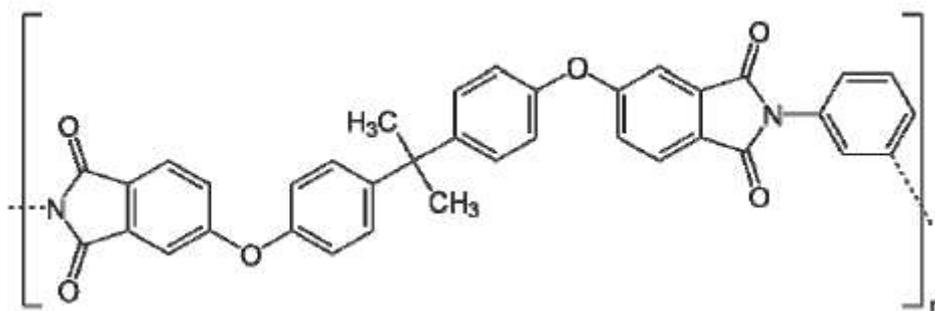


Figura 5.4: Fórmula estrutural da poli(éter imida).

Essas membranas sintetizadas com PEI e imobilizadas com heparina apresentaram resultados positivos, se comparados com as membranas clínicas de PSF e PES e com as próprias membranas de PEI não modificadas. As rejeições aos solutos de média e alta massa molecular e permeabilidades de solutos de baixa massa molecular foram comparáveis às membranas clinicamente utilizadas na hemodiálise. Além disso, a imobilização de heparina na superfície dessas membranas aumentou a hidrofiliabilidade, reduziu a adesão de plaquetas e adsorção de proteínas, comparando-se com as membranas de PEI antes da funcionalização e da membrana clínica de PSF analisada – membranas clínicas de PSF apresentam adsorção de proteínas superior a 40% e as sintetizadas por Santos apresentaram valores inferiores a 5%. A presença de heparina também teve como resultado o retardo no TTPA, comprovando a existência de propriedades anticoagulantes e também nenhum das membranas sintetizadas causaram hemólise, mostrando-se seguras nesse aspecto.

CAPÍTULO 6 - AVALIAÇÃO DE NOVAS MEMBRANAS DE FIBRA OCA

Neste capítulo será explicada a metodologia empregada por Santos (2016) na confecção de membranas de poli(éter imida) de fibra oca e os experimentos realizados para caracterização das membranas e os resultados observados. Além disso, o objetivo deste capítulo é propor um método de análise da viabilidade técnica de membranas de fibra oca produzidas em laboratório, usando como base experimental apenas os experimentos tratados no capítulo 4 e também através de cálculos que serão descritos nesse capítulo.

Conforme vem sendo apresentado em estudos, a poli(éter imida) (PEI) tem se mostrado um novo material com grande potencial para uso em tratamentos de hemodiálise, devido aos resultados bastante favoráveis no que se refere a rejeições de solutos e adsorção de proteínas, adesão de plaquetas e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), para o caso de membranas de PEI modificadas com heparina.

Nesse sentido, outros trabalhos vêm sendo desenvolvidos para explorar novas condições de síntese e novas metodologias, a fim de obter-se membranas ainda mais eficientes e otimização de agentes anticoagulantes.

Como exemplo tem-se a pesquisa de SANTOS (2014) que realizou um estudo sobre o desenvolvimento de membranas de poli(éter imida) funcionalizadas para aplicação em hemodiálise. Este mesmo autor publicou ainda, em 2016, um trabalho sobre o desenvolvimento de membranas biocompatíveis para aplicação em hemodiálise.

Com isso, este capítulo irá basear-se em trabalhos já desenvolvidos por SANTOS (2016) e em alguns resultados coletados por ela no trabalho que vem sendo desenvolvido atualmente.

6.1. ETAPA DE CARACTERIZAÇÃO

Neste trabalho serão analisadas as membranas de fibra oca sintetizadas através do uso dos seguintes compostos: PEI, como polímero base para matriz porosa; poli(vinil pirrolidona) (PVP) como aditivo macromolecular e n-metil-2-pirrolidona (NMP) como solvente. As membranas analisadas possuem concentrações variadas de PEI (12% e 15%) e de 5% de PVP e sendo o líquido interno usado para formação do canal central da fibra uma mistura de água ultrafiltrada e NMP 50%.

As membranas de fibra oca foram sintetizadas pelo método de inversão de fases, através da extrusão simples da solução polimérica em uma extrusora.

O método de inversão de fases consiste na dissolução do polímero em um solvente adequado. Após isto, a solução polimérica líquida sofre uma perturbação que pode ser ocasionada pela redução de temperatura ou pela mudança de composição, como a adição de um não-solvente para o polímero, que foi a explorada aqui. Portanto, a solução torna-se termodinamicamente instável e separa-se em duas fases líquidas: uma rica em polímero que dará origem a estrutura da membrana e outra pobre em polímero que dará origem aos poros. No processo, a saída do solvente aumenta a viscosidade da fase rica em polímero que precipita e torna-se sólida (HABERT; BORGES e NOBREGA, 2006).

As membranas produzidas por esse método deram origem a uma superfície interna composta por uma pele densificada e superfície externa porosa, portanto gerando uma estrutura anisotrópica. A Figura 6.1 ilustra as fotomicrografias da seção transversal, da superfície interna e da superfície externa de uma das fibras sintetizadas por Santos (2016).

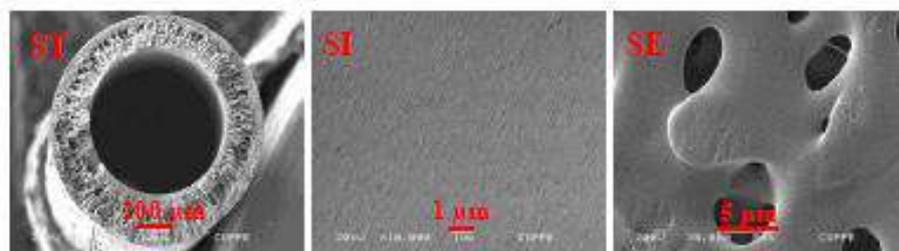


Figura 6.1: Fotomicrografias das fibras ocas sintetizadas a partir da solução de concentração (15/05/80% - PEI/PVP/NMP). Legenda: ST - seção transversal; SI - superfície interna; SE - superfície externa.

Fonte: SANTOS; HABERT e FERRAZ (2016).

Para fins de comparação, também foram caracterizadas duas membranas clínicas usadas para tratamento de hemodiálise, sendo uma de polisulfona (PSF) da *Fresenius* (7 HPS) e outra de poli(éter sulfona) (PES) da *Baxter* (*Xenium* HF 170), ambas são descritas como porosas pelos fabricantes e seus dados podem ser encontrados no capítulo anterior, na tabela 3.4.

6.1.1. Permeabilidade hidráulica

A permeabilidade hidráulica das membranas foi medida por Santos (2016) através de um sistema de permeação, representado na Figura 6.2, após confecção de um módulo com um feixe de

10 fibras. A alimentação era bombeada pelo interior das fibras e o permeado era recolhido pelas superfícies externas das fibras. A diferença de pressão (de 0,4 a 1,0 bar) através da membrana era ajustada através de uma válvula reguladora. Os testes foram realizados a temperatura ambiente de 25°C.

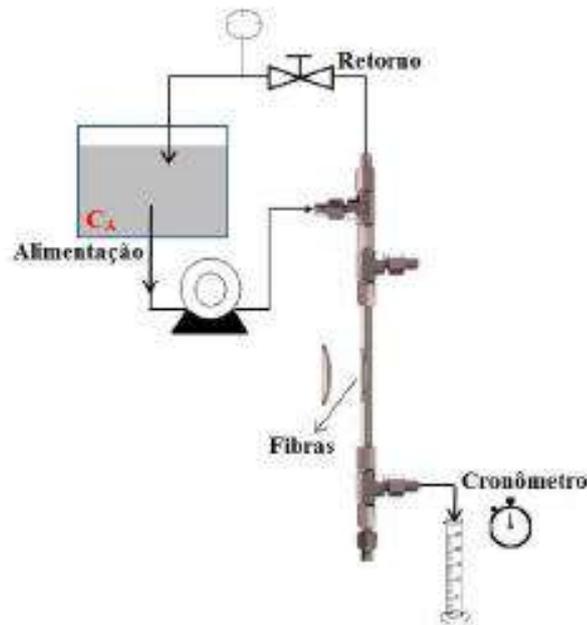


Figura 6.2: Esquema do sistema usado para determinação da permeabilidade hidráulica e rejeição de solutos.

Fonte: Santos; Habert e Ferraz (2016).

A primeira etapa para determinação da permeabilidade hidráulica foi a compactação das membranas a uma pressão de 1 bar e em seguida o fluxo de permeado (J_p) foi medido a diferentes pressões ($\Delta P = P - P_{atm} = P$), conforme apresentado na Equação 4.

$$J_p = L_p \times \Delta P \quad (4)$$

Os resultados obtidos estão representados na tabela 6.1, nos quais também foram acrescentados os resultados para as membranas comerciais (*Xenium HF 170* e *Fresenius 7 HPS*). Vale ressaltar que a nomenclatura adotada para identificação das fibras sintetizadas segue o seguinte padrão: os dois primeiros números referem-se a concentração de PEI (%) na solução; os dois números posteriores representam a concentração de PVP e as letras indicam o líquido interno usado, sendo AN a solução de NMP (50% v/v).

Tabela 6.1: Permeabilidade hidráulica das fibras sintetizadas e das fibras comerciais.

Fonte: Santos; Habert e Ferraz (2016)

Membrana	Permeabilidade hidráulica (L/h.m²bar)
F1205AN	102,0
F1505AN	67,4
Clínica PSF	7,3
Clínica PES	137,5

Observando a tabela 6.1, pode-se concluir que a redução da concentração de poli(éter imida) na solução polimérica resultou em um aumento da permeabilidade, pois a membrana tornou-se mais porosa. Isso ocorreu devido a diminuição de resistências ao transporte difusivo de solvente e de não solvente entre as fases, que fez com que a fração volumétrica de polímero diminuísse, aumentando a porosidade.

É importante notar que o coeficiente de ultrafiltração (K_{uf}), descrito no capítulo 3, é um parâmetro, cujo cálculo independe da área da membrana, diferente da permeabilidade hidráulica, que o cálculo depende da área da membrana. Porém, é possível comparar os dois parâmetros, assim como foi feito no estudo realizado por KEE e IDRIS (2010), em que foram analisadas as taxas de ultrafiltração (TUF) de membranas de acetato de celulose, ácido fórmico e glutamato de monossódico, usando a Equação 5:

$$TUF = \frac{V}{A \times P} \quad (5)$$

V é a vazão de água;

A é a área efetiva da superfície da membrana;

P é a pressão.

De acordo com a classificação de KEEN et al (1995) citado por KEE e IDRIS (2010), membranas com alta permeabilidade hidráulica (com coeficientes de filtração, K_{uf} , maiores que 11,3 L/h.bar) são consideradas membranas de alto fluxo e membranas com coeficientes de filtração menores que 5,3 L/h.bar são consideradas membranas de baixo fluxo. Logo, no experimento de Kee e Idris (2010), obteve-se membranas com permeabilidade nas faixas de $0,09 \pm 0,02$ L/h.m².bar a $44,86 \pm 2,14$ L/h.m².bar, em que as últimas foram classificadas como membranas de alto fluxo seguindo a classificação de KEEN et al. (1995).

Com isso, pode-se dizer que as membranas sintetizadas são de alto fluxo e a diferença nas permeabilidades hidráulicas entre as membranas clínicas se dá pois, a membrana de PSF é de baixo fluxo e a de PES é de alto fluxo.

6.1.2. Rejeição de solutos

Para análise do transporte de solutos, o tanque de alimentação da Figura 4.2 era preenchido com a solução do soluto de interesse (lisozima ou albumina) coletando-se amostras da alimentação e do permeado após o estado estacionário ser atingido (concentrações não mais variassem). A pressão de operação foi fixada na faixa de 0,5 bar. As concentrações das amostras foram medidas e foi determinada a rejeição de solutos da membrana, de acordo com a Equação 1, descrita anteriormente. A lisozima foi utilizada como modelo para a β_2 – microglobulina, pois possuem valores próximos de suas massas moleculares.

Já para determinar a razão de redução de ureia (RRU), testes de diálise com duração de quatro horas foram realizados, com alimentação de ureia a 1800 mg/L passando no interior das fibras e com água desmineralizada, atuando como dialisato. A equação usada para o cálculo é a mesma que a Equação 1b, descrita anteriormente, sendo o soluto a ureia.

O objetivo do teste de rejeição para lisozima e albumina é verificar se as membranas apresentam a combinação desejada de remover as moléculas de lisozima, que representam os solutos urêmicos que possuem média massa molecular e simultaneamente, reter a albumina, proteína de alta massa molecular (SANTOS; HABERT e FERRAZ, 2016)

Na tabela 6.2 são apresentadas as rejeições de lisozima, albumina e a razão de redução de ureia (RRU) para as fibras sintetizadas e para as membranas clínicas de PSF e de PES.

Tabela 6.2: Rejeição aos solutos de média e alta massa molar das fibras sintetizadas e comerciais.

Membrana	R_{lisozima}(%)	R_{albumina}(%)	RRU(%)
F1205AN	9,1	65,2	92,2
F1505AN	52,4	96,1	92,8
Clínica PSF	80,1	94,3	87,6
Clínica PES	1,5	2,4	96,0

Analisando a tabela 6.2, é possível notar que as fibras sintetizadas apresentaram uma melhor combinação entre a rejeição de lisozima e a retenção de albumina do que as membranas comerciais. Também é observado que a membrana clínica de PSF apresenta uma baixa remoção de lisozima e uma boa retenção de albumina, o contrário da membrana clínica de PES que apresenta uma alta remoção de lisozima e uma baixa retenção de albumina, concluindo-se que as membranas comerciais não apresentam uma boa combinação entre remoção de lisozima e retenção de albumina.

Já em relação a passagem de ureia através das fibras, nota-se que as membranas sintetizadas e as clínicas apresentaram resultados próximos, assim como para as membranas comerciais.

6.2. DETERMINAÇÃO DO NÚMERO DE FIBRAS E VOLUME DE SANGUE

Foi calculado o número de fibras de cada dialisador de acordo com as especificações de cada módulo, descritas na tabela 6.3, usando a Equação 6.

$$n = \frac{A}{\pi d_{ext} h} \quad (6)$$

n é o número de fibras;

A é a área superficial do módulo;

d_{ext} é o diâmetro externo da fibra;

h é o comprimento útil do módulo.

Para que seja possível realizar essa análise, os seguintes dados foram coletados e inseridos na tabela 6.3. Os diâmetros internos e os valores de espessura da membrana listados nesta tabela para os dialisadores comerciais foram encontrados em suas respectivas especificações. Já o diâmetro externo de suas fibras foi calculado a partir da soma do diâmetro interno e da espessura das paredes da membrana. No caso das membranas sintetizadas, os diâmetros externos e as espessuras das paredes foram medidos no laboratório e o diâmetro interno calculado através subtração do diâmetro externo pela espessura das paredes.

Tabela 6.3: Dados coletados para as membranas sintetizadas e membranas comerciais.

Membranas	Comprimento útil do módulo (m)	Diâmetro interno da fibra (μm)	Espessura da membrana (μm)	Diâmetro externo da fibra (mm)
F1205AN	0,25	569,2	215,4	1,00
F1505AN	0,25	1.150,0	100,0	1,35
Clínica PSF	0,25	200,0	40,0	280
Clínica PES	0,25	200,0	30,0	260

Além disso, vale ressaltar que os valores das áreas superficiais das membranas comerciais foram retirados das especificações dos fornecedores. Já para o módulo produzido no laboratório admitiu-se como padrão $1,7 \text{ m}^2$.

Após calcular o número de fibras para as membranas comerciais e sintetizadas, foi calculado o volume de sangue a ser filtrado para cada módulo contendo as membranas sintetizadas e clínicas, de acordo com a Equação 7.

$$V_s = n \times \pi \frac{d_{in}^2}{4} h \quad (7)$$

V_s é o volume do sangue;

d_{in} é o diâmetro interno da fibra.

A tabela 6.4 apresenta os valores encontrados para cada membrana em relação ao número de fibras e volume de sangue necessários para cada membrana de fibra oca analisada.

Tabela 6.4: Número de fibras e volume de sangue filtrado para as membranas sintetizadas e membranas comerciais.

Membranas	Número de fibras	Volume de sangue (mL)
F1205AN	2165	261,63
F1505AN	1603	491,90
Clínica PSF	8488	66,67
Clínica PES	9411	73,91

Analisando a tabela 6.4 é notável a diferença do número de fibras das membranas de fibra oca sintetizadas no laboratório e as membranas de uso clínico, que possuem número de fibras muito mais elevado. Isso ocorre pois para se obter uma mesma área de permeação, é necessário um número menor das fibras sintetizadas, que possuem maior diâmetro interno.

Em relação ao volume de sangue, as membranas sintetizadas apresentam um volume de sangue mais elevado que as membranas comerciais, entretanto os valores encontrados não aparentam ser um problema para a saúde do paciente. Isso pode ser observado na tabela 6.5, que ilustra as quatro classes para perda de sangue, considerando um adulto de 70kg com volume de sangue aproximado de 5L, segundo a classificação usada por GUTIERREZ et al. (2004) em seu estudo sobre choque hemorrágico.

Tabela 6.5: Classificação de perda de sangue.

Parâmetro	Classe			
	I	II	III	IV
Perda de sangue (mL)	<750	750-1500	1500-2000	>2000
Perda de sangue (%)	<15%	15-30%	30-40%	>40%

A tabela 6.5 se refere as classes de hemorragia, em que a Classe I se refere a um estado de não-choque, como no caso de doação de sangue, enquanto que a Classe IV se refere a um evento pré-terminal que requer tratamento imediato (GUTIERREZ et al. 2004).

Os volumes de sangue encontrados para as membranas analisadas encontram-se distantes dos volumes referentes às classes que representam choque hemorrágico, mostrando, portanto, que as membranas são viáveis tecnicamente. Entretanto, deve-se considerar que para as membranas sintetizadas esse volume de sangue é bem mais elevado que o volume de sangue das membranas comerciais, principalmente no caso da membrana F1505AN. Assumindo que o tratamento de hemodiálise é realizado três vezes por semana, o volume de sangue extracorpóreo encontrado para as membranas sintetizadas pode representar um risco a saúde do paciente, sendo necessário um estudo a fim de reduzi-lo.

6.3. AVALIAÇÃO DO TIPO DE ESCOAMENTO

Visando comparar e analisar as membranas de fibra oca sintetizadas com as membranas clínicas de PSF e PES, foi calculado o número de Reynolds para cada módulo. O objetivo é analisar

o tipo de escoamento para as membranas sintetizadas e verificar se as condições de escoamento no interior das fibras ocas produzidas estão próximas daquelas para as membranas comerciais, já que possuem diâmetros distintos. E, caso não esteja, avaliar se seria necessário propor alterações em um dos parâmetros básicos da hemodiálise, como a vazão de alimentação de sangue por dialisador (Q_B).

O cálculo do número de Reynolds foi realizado através do uso da Equação 8.

$$Re = \frac{\rho \cdot V_a \cdot d_{in}}{\mu} \quad (8)$$

ρ é a densidade do fluido;

V_a é a velocidade de alimentação por módulo;

d_{in} é o diâmetro interno da fibra;

μ é a viscosidade do Fluido.

Nesse cálculo, assumiu-se que o sangue é um fluido homogêneo com uma viscosidade média $\mu = 4,5$ cP, valor este obtido por DHAR et al. (2012) para pacientes antes de receberem o tratamento de hemodiálise. Foi calculada a vazão de alimentação por fibra, a partir da vazão de alimentação do sangue por módulo $Q_B = 300$ mL/min. Para a densidade do sangue, considerou-se $\rho = 1060$ kg/m³.

Vale ressaltar que no trabalho de DHAR et al. (2012), foi comprovado que após a hemodiálise, a viscosidade do sangue aumenta e uma possível explicação para isso é devido a deformação da membrana sanguínea pela alteração de células vermelhas, ocasionado pelo estresse oxidativo durante a diálise.

A tabela 6.6 mostra os valores de Reynolds encontrados para todas as membranas.

Tabela 6.6: Número de Reynolds para as membranas sintetizadas e membranas comerciais.

Membranas	Número de Reynolds
F1205AN	1,217
F1505AN	0,813
Clínica PSF	1,031
Clínica PES	0,901

Vale lembrar que para Reynolds inferior a 2300, o fluxo é considerado laminar, já para valores de Reynolds maiores que 2500, o fluxo é turbulento e se intensifica a medida que o número de

Reynolds aumenta. Na região entre 2300 e 2500, ocorre transição e observa-se turbulência intermitente (CARO et al., 1974).

Como pode ser observado, o número de Reynolds encontrado para as membranas, apresenta valores próximos e baixos, o que mostra que o regime do sangue nas fibras é laminar, como já era esperado. Além disso, os valores de Reynolds apresentarem-se próximos, pois, apesar do diâmetro interno das fibras sintetizadas ser maior que o das fibras comerciais, o número de fibras das membranas comerciais é muito maior que o número de fibras das membranas sintetizadas, aproximando os valores de Reynolds calculados por fibra. Dessa forma, não seria necessário alterar a vazão de sangue na hemodiálise utilizando as fibras de PEI sintetizadas.

Também foi comparado os números de Reynolds encontrados com os valores da literatura para vasos do sistema vascular humano, para que pudesse validar esses valores calculados. A tabela 6.7 mostra os diâmetros e número de Reynolds para diferentes vasos.

Tabela 6.7: Diâmetros típicos e número de Reynolds para vasos no sistema vascular humano.

Fonte: CARO et al. (1974).

Vaso	Diâmetro interno (cm)	Número de Reynolds (pico)
Aorta ascendente	1,0 - 2,4	4500
Aorta descendente	0,8 - 1,8	3400
Aorta abdominal	0,5 - 1,2	1250
Artéria femoral	0,2 - 0,8	1000
Artéria carótida	0,2 - 0,8	
Arteriola	0,001 - 0,008	0,09
Capilar	0,0004 - 0,0008	0,001
Veia cava inferior	0,6 - 1,5	700

Analisando a tabela 6.7, é possível assumir que os números de Reynolds encontrados estão dentro do intervalo de possíveis valores, visto que o diâmetro interno das fibras comerciais é 0,02cm e aproximadamente 0,06 e 0,115cm para as fibras sintetizadas.

6.4. ESTIMATIVA DO COEFICIENTE DE ULTRAFILTRAÇÃO

Visando facilitar as técnicas usadas para medição do coeficiente de ultrafiltração (K_{uf}), foi proposto um novo método para determinação do K_{uf} através de um cálculo baseado nos valores medidos para a permeabilidade hidráulica, um parâmetro facilmente acessível em laboratório. Vale ressaltar que o coeficiente de ultrafiltração é medido através do uso da máquina com o dialisador e sangue do paciente, quando realizada *in vivo* ou animal, quando *in vitro*. Sendo assim, o objetivo deste método seria evitar a medição do K_{uf} para as membranas sintetizadas em laboratório através do uso do sangue animal ou sangue de pacientes.

Em busca de tornar essa análise mais consistente, foram adicionados a esse estudo os dados do coeficiente de filtração e da permeabilidade hidráulica de outro estudo. Esses dados que serão mencionados foram medidos por YAMAZAKI et al. (2011) em seu trabalho. Eles caracterizaram membranas de fibra oca porosas de triacetato de celulose. Os dialisadores usados para as análises foram FB-150E, FB-150F e FB-150UH (Nipro, Osaka). Os dados técnicos desses dialisadores são mostrados na tabela 6.8.

Tabela 6.8: Especificações dos dialisadores de fibra oca de triacetato de celulose.

Fonte: YAMAZAKI et al. (2011)

Dialisador	Área da membrana (m ²)	Diâmetro interno (µm)	Espessura da membrana (µm)	K_{uf} (mL/ h.mmHg) ^a
FB-150E	1,5	200	15	20,5
FB-150F				37,1
FB-150UH				50,1

^a Coeficiente de ultrafiltração (K_{uf}): $Q_B=200$ mL/min, PTM= 100 mmHg.

O método usado para medição da permeabilidade hidráulica das membranas seguiu a mesma dinâmica descrita no item 4.1.1., sendo a temperatura, a diferença mais relevante, pois o experimento foi realizado em banho maria a temperatura de 37°C.

A tabela 6.9 apresenta os valores medidos das permeabilidades hidráulicas do trabalho de YAMAZAKI et al. (2011), assim como das membranas sintetizadas e comerciais de PSF e PES – descritas no item 4.1.1. Além disso, também encontram-se os valores dos coeficientes de ultrafiltração das membranas comerciais de PSF e PES e das membranas descritas por YAMAZAKI et al.

Tabela 6.9: Valores da permeabilidade hidráulica e K_{uf} para as membranas sintetizadas, membranas clínicas e de triacetato de celulose.

Membranas	Permeabilidade hidráulica (mL/h.m².mmHg)	K_{uf} (mL/h.mmHg)
F1205AN	135,99	-
F1505AN	89,86	-
Clínica PSF	9,73	16,0
Clínica PES	183,32	74,0
FB-150E	27,60	20,5
FB-150F	96,90	37,1
FB-150UH	124,40	50,1

As diferenças entre esses dois parâmetros – K_{uf} e permeabilidade hidráulica – se dá pelo fato de que o primeiro considera como o fluido o sangue e já o segundo é calculado quando o fluido é exclusivamente a água. Além disso, para o cálculo da permeabilidade hidráulica é necessário saber a área utilizada de membrana, o que não ocorre para o K_{uf} . Entretanto, conforme foi apresentado no capítulo 6.1.1 é possível realizar a comparação entre esses parâmetros, apesar desta última diferença citada.

Levando em conta esses fatores e afim de provar que esses parâmetros são comparáveis foram realizados cálculos seguindo as seguintes etapas: a permeabilidade hidráulica para todas as membranas foi multiplicada pela área superficial da respectiva membrana no módulo e os parâmetros foram normalizados através de da divisão pela viscosidade da água para o caso da permeabilidade hidráulica ($\mu_{\text{água}} = 1$ cP) e pela divisão pela viscosidade do sangue para o K_{uf} ($\mu_{\text{sangue}} = 4,5$ cP).

Além disso, assumindo que a viscosidade da água está relacionada com a temperatura e a permeabilidade hidráulica é inversamente proporcional a viscosidade, pois quanto maior a viscosidade, menor a permeabilidade e admitindo que foram considerados diferentes trabalhos que realizaram diferentes experimentos para medir a permeabilidade hidráulica, é necessário fazer a correção da permeabilidade hidráulica (L_p) pela viscosidade (μ) no experimento realizado neste trabalho, pois utilizou-se a temperatura de 25°C para a medição de L_p , enquanto no estudo realizado por YAMAZAKI et al. (2011) a temperatura foi de 37°C. Portanto, segundo KESTIN, SOKOLOV e WAKEMAM (1978) a viscosidade da água a 25°C é $\mu = 0,8900$ mPa.s e $\mu = 0,7004$ mPa.s a 37°C (valor calculado através da interpolação entre as temperaturas de 25°C e 40C, listadas no artigo).

Com isso, foram feitos os cálculos mencionados acima e a devida correção da viscosidade em que as membranas clínicas de PSF e PES foram multiplicadas por $(\mu_{25^{\circ}\text{C}}/\mu_{37^{\circ}\text{C}})$. A tabela 6.10 apresenta os resultados encontrados.

Tabela 6.10: Valores da permeabilidade hidráulica e K_{uf} normalizados para todas as membranas analisadas.

Membranas	Permeabilidade hidráulica (mL/h.mmHg)	K_{uf} (mL/h.mmHg)
F1205AN	231,18	-
F1505AN	152,76	-
Clínica PSF	19,79	3,56
Clínica PES	396,00	16,44
FB-150E	41,40	4,56
FB-150F	145,35	8,24
FB-150UH	186,60	11,13

Após obter esses valores, foi traçado um gráfico da permeabilidade hidráulica versus coeficiente de ultrafiltração para que fosse possível obter uma equação da reta a ser utilizada para cálculo do coeficiente de ultrafiltração das membranas sintetizadas. A Figura 6.3 mostra o gráfico traçado com os dados da tabela 6.10, com a reta passando pela origem.

Permeabilidade hidráulica x Coeficiente de ultrafiltração

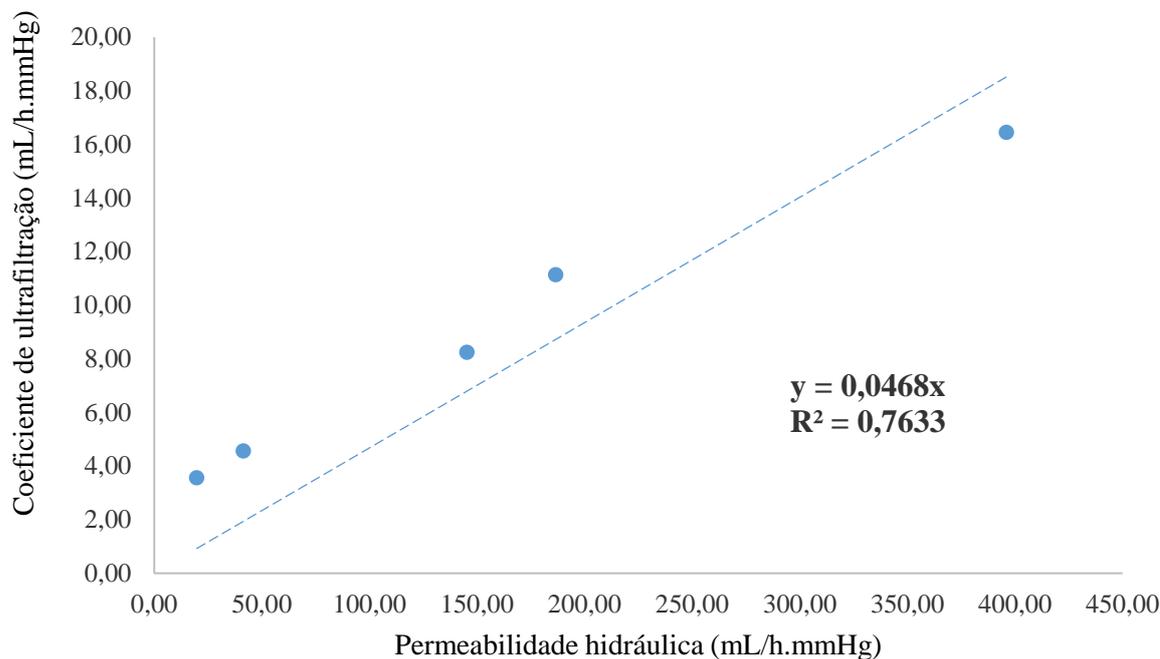


Figura 6.3: Correlação entre a permeabilidade hidráulica e o coeficiente de ultrafiltração das membranas clínicas descritas neste trabalho e descritas por YAMAZAKI et al. (2011).

Observando a Figura 6.3, pode-se notar que existe uma correlação entre esses parâmetros, porém este modelo não descreve os dados experimentais com precisão, visto que foram diferentes condições experimentais utilizados para a mesma análise. Além disso, K_{uf} do sangue é obtido utilizando-se uma diferença de pressão através da membrana inferior ao ΔP empregado no teste de permeabilidade hidráulica. Adicionalmente, as condições de escoamento do sangue no interior das fibras diferem daquelas observadas quando o fluido é a água, especialmente no que diz respeito à polarização de concentração que se estabelece na superfície da membrana. Desta forma, a relação entre a permeabilidade hidráulica e o coeficiente de ultrafiltração é influenciada por essas diferenças. Como consequência, não se pode substituir totalmente o uso da máquina de hemodiálise para testes *in vivo* para medição do coeficiente de ultrafiltração, sendo esta relação obtida útil na seleção das condições mais promissoras para a síntese de membranas alternativas.

Utilizando a equação da reta encontrada, foi possível calcular os valores do coeficiente de ultrafiltração para as membranas sintetizadas. Os valores calculados encontram-se na tabela 6.11.

Tabela 6.11: Valores da permeabilidade hidráulica e K_{uf} calculado para as membranas sintetizadas, a partir da equação da reta encontrada.

Membranas	Permeabilidade hidráulica (mL/h.mmHg)	K_{uf} (mL/h.mmHg)
F1205AN	231,18	10,82
F1505AN	152,76	7,15

Com os valores encontrados através da equação da reta, as membranas sintetizadas passam a ser avaliadas como membranas de baixo fluxo, o que contradiz com o que foi avaliado no item 6.1.1, confirmando a falta de precisão.

Conforme foi dito anteriormente, os valores encontrados são razoáveis, porém não são precisos e isso pode ser confirmado pelo R^2 encontrado para a reta traçada na Figura 5.3. Algumas justificativas para isso seriam as listadas anteriormente e outros aspectos que não foram considerados para essa análise, como as diferentes condições experimentais usadas para a medição da permeabilidade, o que pode ter ocasionado erros. Além disso a morfologia da membrana também não foi considerada (se é anisotrópica ou isotrópica) e nem a espessura relativa das membranas, o que pode causar desvios nos valores encontrados para as permeabilidades.

Vale ressaltar que após todas essas etapas descritas no capítulo, pode-se avançar ainda mais uma etapa para a funcionalização das membranas. Entretanto, a ideia de imobilizar a membrana com o anticoagulante desejado é melhorar o desempenho em termos de rejeição e biocompatibilidade da mesma e não a sua morfologia, logo é necessário medir e calcular novamente a permeabilidade hidráulica afim de analisar se esse valor ainda se manteve interessante para a formulação de uma nova membrana desse material, caso esse valor tenha reduzido drasticamente, será necessário fazer um processo iterativo até diminuir essa redução da permeabilidade para um valor aceitável.

CAPÍTULO 7 - CONCLUSÃO E SUGESTÕES PARA FUTUROS TRABALHOS

A doença crônica renal apresenta-se como um grave problema de saúde mundial causando morte de milhões de pessoas no mundo por não terem acesso ao tratamento. Como opção de tratamento tem-se a hemodiálise, diálise peritoneal e o transplante. O transplante apesar de ser a melhor opção, ainda é de difícil acesso, visto que existem poucos doadores para o número de pessoas doentes. Entre as opções restantes a hemodiálise é a mais procurada, porém muitos pacientes morrem durante o tratamento, seja por descobrirem a doença tardiamente ou por doença cardiovascular.

Diante desse cenário, desenvolvimento acerca da produção de novas membranas para a hemodiálise aparece como uma necessidade para a saúde da população. O número alto de patentes encontrado (1.193) quando comparado com o número de artigos científicos encontrado (79), mostra o interesse tecnológico neste setor da saúde, ratificando a relevância desse tema.

Além disso, a análise de artigos e patentes permitiu observar a ausência do Brasil na produção científica e tecnológica desta área, o que se torna mais um fator que converge para a necessidade de desenvolvimento de pesquisas e tecnologias de membranas de hemodiálise.

Estudos e pesquisas voltados para o desenvolvimento de novas membranas e da imobilização de suas superfícies revelam-se um avanço no tema, pois demonstram uma preocupação com o uso de materiais alternativos com melhor biocompatibilidade. Sabe-se que o uso de materiais pouco biocompatíveis geram complicações no paciente, como a formação de coágulos. Com isso, o uso de elementos anticoagulantes tem sido cada vez mais comum, além de estudos com materiais alternativos para as membranas.

Um estudo relevante com polímero alternativo foi realizado no nosso grupo de pesquisa (Santos, 2014), que empregou o polímero poli(éter imida) para confecção de membranas. Neste trabalho, a mesma membrana foi analisada a fim de dar continuidade e indicar novos caminhos para estudo a partir deste polímero.

Como forma de analisar a viabilidade técnica de uma nova membrana a ser produzida para futura comercialização e para calcular o número de fibras necessárias para o seu módulo, é necessário comparar adequadamente com membranas comerciais e obter os dados necessários para o projeto de novos dialisadores. Parâmetros como diâmetro interno da fibra, espessura da membrana, diâmetro interno do tubo e comprimento do módulo são importantes. Além disso, é preciso realizar a medição

da permeabilidade hidráulica; rejeição de solutos; cálculo do número de Reynolds; volume de sangue extracorpóreo filtrado durante a hemodiálise e o coeficiente de ultrafiltração.

Os valores medidos para a permeabilidade hidráulica permitem distinguir as membranas entre alto fluxo e baixo fluxo. Já para a rejeição de solutos é necessário obter uma combinação desejada entre remoção de solutos urêmicos que possuem média massa molecular e simultaneamente, retenção da albumina, proteína de alta massa molecular. Além disso, o número de Reynolds para as membranas, deve ser para escoamento laminar e deve estar dentro do valor esperado na literatura para o vaso sanguíneo com calibre próximo do diâmetro da fibra sintetizada.

Em relação ao coeficiente de ultrafiltração (K_{uf}), buscou-se uma relação entre ele e a permeabilidade hidráulica, afim de que tornasse possível calcular o K_{uf} sem precisar usar o sangue do paciente – quando realizado *in vivo* - ou do animal – quando realizado *in vitro*. Chegou-se a uma correlação entre esses dois parâmetros, que pode ser utilizada na etapa de *screening* de condições mais promissoras na síntese das membranas. Obviamente, essa correlação não exclui a necessidade de um teste final *in vivo*. Dentre as causas de discrepância entre modelo e dados experimentais inclui-se a diferença entre a morfologia das membranas analisadas, a polarização de concentração que não foi considerada, assim como as diferenças nos métodos experimentais para medição da permeabilidade hidráulica, como por exemplo, a diferença de temperatura usada nos experimentos.

Após a seleção da melhor condição de síntese, pode-se proceder a uma etapa posterior de funcionalização da membrana. Nesse caso, a permeabilidade hidráulica e a rejeição de solutos devem ser novamente determinadas, pois, não raro, esses valores são afetados pela reação na superfície das membranas.

Desta forma, ao seguir esses passos para o projeto de uma nova membrana e obtendo resultados favoráveis é possível caracterizar a membrana como tecnicamente viável e sua produção pode ser realizada afim de no futuro ser comercializada.

Para futuros trabalhos, sugere-se buscar uma relação mais precisa do coeficiente de ultrafiltração com a permeabilidade hidráulica através da elaboração de um modelo que considere o efeito da polarização de concentração na superfície da membrana, assim como a realização de medições da permeabilidade hidráulica utilizando as mesmas condições experimentais (com o mesmo método, temperatura e pressão) para membranas com espessuras e morfologias similares. Portanto, ao obter-se um resultado preciso, será possível facilitar a análise de dados das próximas membranas

que serão sintetizadas e será possível acabar com a dependência do uso da máquina de hemodiálise para obter o K_{uf} .

CAPÍTULO 8 - REFERÊNCIAS

ABRAHAM, G.; VARUGHESE, S.; THANDAVAN, T.; IYENGAR, A.; FERNANDO, E.; NAQVI, S. A. J.; SHERIFF, R.; UR-RASHID, H.; KAFLE, R. K. et al. Chronic kidney disease hotspots in developing countries in South Asia. *Clinical Kidney Journal*, v. 9, n. 1, p. 135-141, 2015.

ATTALURI, A. C.. HUANG, Z., BELWALKAR, A., VAN GEERTRUYDEN, W., GAO, D., MISIOLEK, W. et al. Evaluation of nano-porous alumina membranes for hemodialysis application. *ASAIO Journal*, vol. 55, no. 3, p. 217–223, 2009.

BAUMANN, H.; KOKOTT, A. Surface modification of the polymers present in a polysulfone hollow fiber hemodialyser by covalent binding of heparin or endothelial cell surface heparan sulfate: Flow characteristics and platelet adhesion. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, v. 11, n. 3, p. 245-272, 2000.

BNDES,. Equipamento para Hemodiálise. Rio de Janeiro: BNDES Setorial, 2000.

BOUCHARD, J. ROBERTS, D. M., ROY, L., OUELLET G., DECKER B. S., MUELLER, B. A., DESMEULES, S., GHANNOUM, M. Principles and Operational Parameters to Optimize Poison Removal with Extracorporeal Treatments. *Seminars in Dialysis*, v. 27, n. 4, p. 371-380, 2014.

CARO, C. G., PEDLEY, T. J., SCHROTER, R. C. e SEED, W. A. Mechanics of the Circulation. In Guyton, A., editor, *Cardiovascular Physiology*. Medical and Technical Publishers, 1974.

CASTRO, K. E GROSS, Q. C. Percepção Sobre A Doença Renal Crônica De Pacientes Em Hemodiálise: Revisão Sistemática. *Salud & Sociedad*, v. 4, n. 1, p. 70 - 89, 2013.

CHEUNG, A., PARKER, C. J., JANATOVA, J., BRYNDA, E. Modulation of complement activation on hemodialysis membranes by immobilized heparin. *Journal of the American Society Nephrology*, v. 2, n. 8, p. 1328 - 1337, 1992.

CHO, M.SHIN, G. Gender-based experiences on the survival of chronic renal failure patients under hemodialysis for more than 20 years. *Applied Nursing Research*, v. 32, p. 262-268, 2016.

CLARK, W. R.; HAMBURGUER, R. J.; LYSAGHT, R. J. "Effect of Membrane Composition and Structure on Solute Removal and Biocompatibility in Hemodialysis". *Kidney International*, v. 56, pp. 2005-2015, 1999.

CLARK, W.; GAO, D. Properties of Membranes Used for Hemodialysis Therapy. *Seminars in Dialysis*, v. 15, n. 3, p. 191-195, 2002.

DAVENPORT, A. The role of dialyzer membrane flux in bio-incompatibility. *Hemodialysis International*, n. 12, p. S29-S33, 2008.

Dialise Peritoneal Automotizada (DPA). Disponível em: <<http://ysas2adriano.blogspot.com.br/2013/02/dialise-peritoneal-automotizada-dpa.html>>. Acesso em: 6 jan. 2017.

DHAR, P. EADON, M., HALLAK, P., MUNOZ, R., A. HAMMES, M. Whole blood viscosity: Effect of hemodialysis treatment and implications for access patency and vascular disease. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, p. 265 - 275, 2012.

EATON, D.P. POOLER, J. *Filosofia Renal de Vander*. 6. ed. São Paulo: ARTMED EDITORA S.A., 2010.

ELLAM, T.; WILKIE, M. Peritoneal dialysis. Elsevier, v. 43, n. 8, p. 484 - 488, 2015.

FICHEUX, A. KERR, P., BRUMET, P., ARGILÉS, À. et al. The ultrafiltration coefficient of a dialyser (KUF) is not a fixed value, and it follows a parabolic function: the new concept of KUF max. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 26, n. 2, p. 636-640, 2010.

GAMBRO LUNDIA AB. Permsselective Membrane for Treating Vascular Calcifications in Chronic Hemodialysis Patients. Suécia, 2015. USPTO. Acesso em: 6 maio. 2017.

GAO, A.; LIU, F.; XUE, L. Preparation and evaluation of heparin-immobilized poly (lactic acid) (PLA) membrane for hemodialysis. *Journal of Membrane Science*, v. 452, p. 390-399, 2014.

GUTIERREZ, G.; REINES, H.; WULF-GUTIERREZ3, M. Clinical review: Hemorrhagic shock. *Critical Care*, v. 8, n. 5, p. 373 - 381, 2004.

HABERT, A.; BORGES, C. P.; NOBREGA, R. *Processos de separação por membranas*. Tradução . 1. ed. Rio de Janeiro: E-papers, 2006.

HOENICH, N. A., RONCO, C. Haemodialysis Fluid: Composition and Clinical Importance. Blood Purification. Karger. 1. Ed. p. 62 -68, 2007.

HOME DIALYSIS. Water Treatment for Home Hemodialysis. Disponível em: <<http://www.homedialysis.org/life-at-home/articles/water-treatment-for-home-hemodialysis>>. Acesso em: 13 jul. 2017.

HUMES, H. D., BUFFINGTON D., WESTOVER A. J., ROY, S., FISSELL, W. H. The bioartificial kidney: current status and future promise. Pediatric Nephrology, p. 1–9, 2013.

IRFAN, M., IDRIS, A., YOSUF, N., M., KHAIRUDDIN, N., F., M., AKHMAL, H. Surface modification and performance enhancement of nano-hybrid f-MWCNT/PVP90/PES hemodialysis membranes. Journal of Membrane Science, v. 467, p. 73-84, 2014.

IRFAN, M.; IDRIS, A. Overview of PES biocompatible/hemodialysis membranes: PES–blood interactions and modification techniques. Materials Science and Engineering: C, v. 56, p. 574-592, 2015.

JOHNSON, D. G., KHIRE, T. S., LYUBARSKAYA, Y. L., SMITH, K. J. P., DESORMEAUX, J. S., TAYLOR, J. G., GABORSKI, T. R., SHESTOPALOV A. A., STRIEMER C. C., MCGRATH J., L.. Ultrathin silicon membranes for wearable dialysis, Advances in Chronic Kidney Disease, vol. 20, no. 6, p. 508–515, 2013.

JORNAL DO BRASIL. Hemodiálise no país vive um colapso, alertam especialistas. 2015.

KEE, C. M.; IDRIS, A. “Permeability Performance of Different Molecular Weight Cellulose Acetate Hemodialysis Membrane”. Separation and Purification Technology, n. 75, pp. 102 – 113, 2010.

KESTIN, J.; SOKOLOV, M.; WAKEHAM, W. Viscosity of Liquid Water in the Range -8°C to 150°C. J. Phys. Chem., v. 7, n. 3, p. 941 - 948, 1978.

LOCKHEED MARTIN CORPORATION. Hemodialysis And Hemofiltration Membranes Based Upon A Two-Dimensional Membrane Material And Methods Employing Same. Estados Unidos, 2016. USPTO. Acesso em: 6 maio. 2017

LU, L. New Membrane Technologies for Dialysis. Doutorado—[s.l.] University of Waterloo, 2016.

MA, L. SU, B., CHENG, C., YIN, Z., QIN, H., ZHAO, J., SUN, S., ZHAO, C.. Toward highly blood compatible hemodialysis membranes via blending with heparin-mimicking polyurethane: Study in vitro and in vivo. *Journal of Membrane Science*, v. 470, p. 90-101, 2014.

MAO, C.; QIU, Y.; SANG, H.; MEI, H.; ZHU, A.; SHEN, J.; LIN, S. “Various Approaches to Modify Biomaterial Surfaces for Improving Hemocompatibility”. *Advances in Colloid and Interface Science*, n. 110, pp. 5-17, 2004.

MAPRIL, J., GASPAR, A., MARÇAL, R., CARVALHO, L., F., VALDEZ, O., SANTOS, L., CORTEZ, J., SIMÕES, J. et al. β 2 Microglobulina, inflamação e biocompatibilidade. *Port Nefrol Hipert*, v. 19, n. 4, p. 201-207, 2005.

MEIMEN, C.; MARISCO, N. Análise da sobrevida dos pacientes em hemodiálise. 2011.

MAHLICLI, F.; ALTINKAYA, S. Surface modification of polysulfone based hemodialysis membranes with layer by layer self assembly of polyethyleneimine/alginate-heparin: a simple polyelectrolyte blend approach for heparin immobilization. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, v. 24, n. 2, p. 533-546, 2012.

NATH, K. *Membrane Separation Process*. 2. ed. Delhi: PHI Learning, 2017. p. 4 – 5

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. A Clinical Update on Dialyzer Membranes: State-of-the-Art Considerations for Optimal Care in Hemodialysis. 2013. Disponível em: http://www.kidney.org/professionals/tools/pdf/02-10-6050_FBD_Clinical_bulletin.pdf> Acesso em: 30 abril. 2017.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations, 2006. Disponível em: <http://www2.kidney.org/professionals/kdoqi/guideline_upHD_PD_VA/hd_guide2.htm>. Acesso em: 5 fev. 2017.

NETO, M. C.; SANTOS, B. F. C. “Revisão/Atualização em Insuficiência Renal Aguda: Biocompatibilidade de Membranas na Insuficiência Renal Aguda”. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 18, n. 4, pp. 415-423, 1996.

POLASCHEGG, H. Hemodialysis machine technology: a global overview. *Expert Review of Medical Devices*, v. 7, n. 6, p. 793-810, 2010.

PORTAL DE LABORATÓRIOS VIRTUAIS DE PROCESSOS QUÍMICOS. Membranas. Disponível em: <http://labvirtual.eq.uc.pt/siteJoomla/index.php?Itemid=206&id=57&option=com_content&task=view>. Acesso em: 12 mar. 2017.

PORTAL DO BRASIL. Doença renal crônica atinge 10% da população mundial. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2015/03/doenca-renal-cronica-atinge-10-da-populacao-mundial>>. Acesso em: 6 jan. 2017.

SANTOS, A. M. Desenvolvimento De Membranas De Poli(Éter Imida) Funcionalizadas Para Aplicação Em Hemodiálise. Mestrado—[s.l.] Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2014.

SANTOS, B. Tuberculose E Doença Renal Crônica: Aspectos Epidemiológicos E Clínicos Da Convergência De Duas Epidemias. Pós-Graduação—[s.l.] Universidade Federal do Espírito Santo, 2012.

SANTOS, A. M.; HABERT, A. C.; FERRAZ, H. C. Desenvolvimento De Membranas Biocompatíveis Para Aplicação Em Hemodiálise. XXI Congresso Brasileiro de Engenharia Química. Rio de Janeiro: 2016. Acesso em: 16 jun. 2017.

SESSO, R. C.; LOPES, A. A., THOMÉ, F. S., LUGON, J. R., MARTINS, C. T.. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2014. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 38, n. 1, p. 54-61, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Censo de Diálise SBN 2013. São Paulo: SBN, 2013.

SU, B., FU, P., LI, Q., TAO, Y., LI, Z., ZAO, H., ZHAO, C. et al. Evaluation of polyethersulfone highflux hemodialysis membrane in vitro and in vivo. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, v. 19, n. 2, p. 745-751, 2008.

TIJINK, M. S. L., WESTER, M., SUN, J., SARIS, A., BOLHUIS-VERSTEEG, L. A. M., SAIFUL, S., JOLES, J. A., BORNEMAN, Z., WESSLING, M., STAMATIALLIS, D. F. A novel approach for blood purification: Mixed-matrix membranes combining diffusion and adsorption in one step. *Acta Biomaterialia*, vol. 8, no. 6, p. 2279–2287, 2012.

UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM. 2015 USRDS Annual Data Report: Volume 2: ESRD in the United States. [s.l: s.n.]. . Acesso em: 22 jan. 2017.

UCSF. Device | The Kidney Project | UCSF. University of California, San Francisco. Disponível em: <<http://pharm.ucsf.edu/kidney/device>>. Acesso em: 30 abr. 2017.

YAMASHITA, SAKURAI, A. K. Dialysis Membranes — Physicochemical Structures and Features. In: Suzuki, H. Updates in Hemodialysis. Tradução . 6. ed. [s.l.] InTech, 2015. p. 163 - 187.

YAMAZAKI, K., MATSUDA, M., YAMAMOTO, K., YAKUSHIJI, T., SAKAI, K. Internal and surface structure characterization of cellulose triacetate hollow-fiber dialysis membranes. *Journal of Membrane Science*, v. 368, n. 1-2, p. 34-40, 2011.

YANG, M.; LIN, W. Surface Modification and Blood Compatibility of Polyacrylonitrile Membrane with Immobilized Chitosan–Heparin Conjugate. *Journal of Polymer Research*, v. 9, p. 201-206, 2002.

YANG, M. C.; LIN, W. C. Protein Adsorption and Platelet Adhesion of Polysulfone Membrane Immobilized with Chitosan and Heparin Conjugate. *Polymers for Advanced Technologies*, v. 14, pp. 103-113, 2003.

ZHU, L., SONG, H., WANG, J., XUE, L.. Polysulfone hemodiafiltration membranes with enhanced anti-fouling and hemocompatibility modified by poly(vinyl pyrrolidone) via in situ cross-linked polymerization. *Materials Science and Engineering: C*, v. 74, p. 159-166, 2017.

ZOU, W., QIN, H., SHI, W., SUN, S., ZHAO, C. Surface Modification of Poly(ether sulfone) Membrane with a Synthesized Negatively Charged Copolymer. *Langmuir*, v. 30, n. 45, p. 13622-13630, 2014.