



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE ENGENHARIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA
ENG07053 - TRABALHO DE DIPLOMAÇÃO EM ENGENHARIA
QUÍMICA



Aplicação das Membranas na Área Médica – Órgãos Artificiais

Autor: Nathália Dal Piaz Nunes

Orientadores: Isabel Cristina Tessaro

Camila Baldasso

Porto Alegre, Novembro de 2011

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas que me apoiaram durante o semestre em que realizei esta pesquisa. Foi um período de grandes transformações, conquistas e mudanças que finalizou com a entrega do trabalho de final de curso. O apoio das pessoas que amo foi fundamental para concluir esta etapa.

Em especial agradeço a minha mãe, que esteve realmente presente em todas as etapas de confecção, e com muito amor e dedicação me apoiou e incentivou a fazer o melhor. Quero que fique registrado meu eterno respeito e admiração e que meus passos profissionais serão inspirados na sua trajetória que foi muito vitoriosa.

À Professora Isabel Cristina Tessaro e a Camila Baldasso pela orientação e direção da conquista do êxito deste trabalho.

RESUMO

O processo de separação por membranas (PSM) está difundido nas mais diversas áreas da indústria, e na área médica, especialmente em procedimentos de diálise, encontra aplicação em potencial. Os dispositivos compostos por membranas são essenciais para salvar vidas, neste trabalho foi discutida a evolução das pesquisas em três aplicações: hemodiálise, oxigenação sanguínea e na engenharia de tecidos. O processo de diálise se baseia na separação de duas soluções de concentrações diferentes, através de uma membrana semipermeável. Na hemodiálise a diferença de concentração entre o sangue e a solução de diálise permite que pequenas moléculas, tais como água, ureia, creatinina e glicose, passem através dos poros da membrana de diálise. As propriedades das membranas têm sido alvos de estudos nos últimos anos. Pesquisadores tentam entender o papel da sua biocompatibilidade durante os procedimentos. Também, buscam o desenvolvimento e aprimoramento das membranas sintéticas para que, com o dispositivo tendo características semelhantes às do órgão natural, seja possível que os índices de morbidade e mortalidade dos pacientes que sofrem de doenças renais diminuam. Os oxigenadores sanguíneos são usados durante processos cirúrgicos quando o pulmão do paciente não pode funcionar normalmente e idealmente falando deve realizar as trocas gasosas de maneira eficiente sem danificar as propriedades do sangue. Com o desenvolvimento dos oxigenadores de membrana foi possível que o funcionamento do dispositivo se assemelhasse ao funcionamento do pulmão. A partir dos anos 2000, a busca é focada no projeto de equipamentos mais simples e com menor custo. A engenharia de tecidos originou-se através das cirurgias reconstrutivas, onde o tecido do doador é transplantado para recuperar a função do tecido danificado. Esses procedimentos enfrentam muitas dificuldades operacionais, tais como: rejeição do órgão, transmissão de patógenos, bem como, o número escasso de doadores. A aplicação de tecidos autógenos surge como alternativa para solucionar esses obstáculos, principalmente em termos de rejeição e de dependência de doadores. Os transplantes de órgãos são tema de debate há anos, porém, a engenharia de tecido *in vitro* para reparar tecidos danificados *in vivo* ganhou destaque há apenas duas décadas e este tem sido o assunto de um grande número de pesquisas.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	3
2.1	Fundamentos Teóricos	3
2.1.1	Membrana	3
2.2	Processos de diálise	4
2.2.1	Histórico e Evolução das Pesquisas	5
2.2.2	Membranas de Fibra Oca	7
2.2.3	Biocompatibilidade	8
2.2.4	Permeabilidade	9
2.2.5	Eficiência das Membranas	11
2.2.6	Membranas de Celulose	12
2.2.7	Membranas Sintéticas	13
2.2.8	Estudos Comparativos	14
2.3	Oxigenadores sanguíneos	26
2.3.1	Processo de oxigenação	27
2.3.2	Histórico e evolução dos estudos	28
2.3.3	Membranas oxigenadoras	29
2.4	Engenharia de Tecidos	30
2.4.1	Desenvolvimento de scaffolds	31
2.4.2	Pesquisas na Área	33
3	CONCLUSÕES	37
3.1	Conclusões:	Erro! Indicador não definido.
4	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação esquemática de um sistema de duas fases separadas por uma membrana.	4
Figura 2: Primeiro hemodialisador tubular desenvolvido por Kolf e Berk.....	6
Figura 3: Dialisadores de Fibra Oca e Dialisadores de placas paralelas.....	6
Figura 4: a. Desenho esquemático de um dialisador de fibras ocas. A corrente da solução de diálise flui contracorrente ao fluxo de sangue. b. Dialisador de fibra oca.....	8
Figura 5: Imagem microscópica de uma membrana de polissulfona, onde evidência a distribuição não homogênea dos poros. Fonte: Ulbricht (2006).	12
Figura 6: Estrutura da celobiose.....	13
Figura 7: Estrutura da polissulfona, um dos materiais utilizados para a fabricação das membranas sintéticas.....	14
Figura 8: Progressivo declínio do volume diário de urina e creatinina após o início da hemodiálise. Grupo de membrana de celulose; Grupo de membrana de polissulfona. Fonte: Hartmann <i>et al.</i> (1997).	15
Figura 9: Porcentagem de remoção de compostos no sangue após o processo de hemodiálise. Fonte: Lesaffer <i>et al.</i> (2000).	16
Figura 10: Perfil do coeficiente de ultrafiltração monitorado pelo sistema de aquisição de dados, para uma membrana AF de polissulfona. Fonte: Vaussenat <i>et al.</i> (2000).	17
Figura 11: Imagem gerada através de AFM das superfícies internas das membranas de fibras ocas estudadas. (a) refere-se a A1; (b) a A2; (c) A3; Para a série B, (d) refere-se a B1; (e) a B2 e (f) a B3. Fonte: Barzin <i>et al.</i> (2004).	19
Figura 12: Imagem gerada através de AFM das superfícies externas das membranas de fibras ocas estudadas. (a) refere-se a A1; (b) a A2; (c) A3; Para a série B, (d) refere-se a B1; (e) a B2 e (f) a B3. Fonte: Barzin <i>et al.</i> (2004).	20
Figura 13: Imagem do corte transversal da membrana de fibra oca: (a) refere-se a membrana A1, com maior concentração de PVP; (b) refere-se a B1 com menor concentração de PVP. Fonte: Barzin <i>et al.</i> (2004).	21
Figura 14: Concentração de CRP nas amostras de sangue de acordo com o tipo de membrana utilizada. CU = cuprofane; PA = poliamida; PAN= poliacrilonitrila; CM= celulose modificada; PS= polissulfona. Fonte: Panichi <i>et al.</i> (2005).	22
Figura 15: Imagem microscópica da estrutura das membranas. (a) refere-se a membranas de PSF simples e (b) refere-se a membranas de PSF modificada com nanotubos de carbono com parede dupla. Fonte: Nechifor <i>et al.</i> (2007).	24
Figura 16: Resultado da retenção de chumbo (a) e de mercúrio (b) utilizando diferentes tipos de membranas de polissulfona. Fonte: Nechifor <i>et al.</i> (2007).	25
Figura 17: Diferença da estrutura da membrana de PS e PMMA. Fonte: Aucell <i>et al.</i> (2010).	26
Figura 18: Ilustração de um típico oxigenador sanguíneo.	28

Figura 19: Esquema de transferência de O ₂ no processo de oxigenação. Fonte: Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (2005).	30
Figura 20: Princípio da engenharia de tecido.	31
Figura 21: (a) <i>scaffold</i> de configuração esponjosa e (b) de configuração fibrosa. Fonte: (Gunatillake e Adhikari, 2003).	33
Figura 22: Imagem da topologia da superfície das fibras utilizadas para o experimento de biocompatibilidade. Fonte: Edwards <i>et al.</i> (2004).	34
Figura 23: Micrografias do gradiente de tamanho dos poros através de uma fibra de seda. O tamanho dos poros é aproximadamente: (b) 76,3µm, (c) 100,7µm, (d) 182,0µm, (e) 221,3µm e (f) 260,3µm. Fonte: Edwards <i>et al.</i> (2004).	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação das membranas pelo tamanho dos poros e processo de separação. Adaptada de Ulbricht (2006).	4
Tabela 2: Parâmetros de rugosidade para os diferentes tipos de membranas antes de após os tratamentos térmicos. Adaptado de Barzin <i>et al.</i> (2004).	19

1 INTRODUÇÃO

Os processos de separação por membranas (PSM) estão difundidos nas mais diversas áreas da indústria, como na obtenção de água pura, irrigação e dessalinização, mas é na medicina que encontra sua maior aplicação. Processos como hemodiálise e oxigenação sanguínea e as pesquisas na área de engenharia de tecido são alguns exemplos. Dados confirmam que, em termos de área total de membrana produzida, o uso medicinal equivale a todas as outras áreas combinadas e quando avaliado em termos financeiros a diferença é ainda maior (Baker, 2004).

A utilização de membranas como órgãos artificiais tornou-se um dos mais importantes procedimentos para salvar vidas e possui altos investimentos. Estima-se que aproximadamente 800.000 pessoas em todo mundo necessitem de tratamentos de hemodiálise e que a receita gerada pelos dialisadores ultrapasse o valor de 1,3 bilhões de dólares. No ano de 1945, Kolf e Berk desenvolveram o primeiro hemodialisador de sucesso. A membrana de diálise proposta era um tubo de celulose. Porém, para a preparação do sistema era necessária uma quantidade excessiva de sangue, um dos maiores problemas operacionais. Com os aperfeiçoamentos realizados nos anos posteriores e com a utilização de membranas de fibra oca, foi possível à manutenção de muitas vidas, inclusive de pacientes com insuficiência renal crônica (FRC). No entanto, com o início do processo de hemodiálise se observa o declínio da função residual renal (FRR) dos pacientes. Estudos mostram que a biocompatibilidade das membranas pode ser um fator relevante para este comportamento. Atualmente pesquisas são desenvolvidas para o entendimento desta relação e para o desenvolvimento de novos materiais com maior biocompatibilidade. Outras características como permeabilidade e estrutura da membrana podem afetar o desempenho dos procedimentos.

Pulmão e coração artificiais, também, aparecem como uma importante aplicação das membranas. Em procedimentos onde não é possível manter as funções respiratórias normais dos pacientes são utilizados oxigenadores. Anualmente, cerca de um milhão de cirurgias necessitam desses dispositivos em todo o mundo, gerando uma receita de 500 milhões de dólares. O primeiro oxigenador desenvolvido foi no ano de 1930. Tratava-se de uma *máquina coração-pulmão*, preenchida com telas de aço inoxidável para o contato direto com o sangue e constituída de dispositivos que forneciam oxigênio contracorrente.

No entanto, esse equipamento necessitava de um grande volume de sangue e as suas propriedades eram danificadas. Em 1970, com a introdução das membranas oxigenadoras de contato indireto foi possível reduzir a quantidade de sangue necessária e houve um aumento significativo de procedimentos bem sucedidos.

A abrangência das membranas na área médica como órgãos artificiais vai além dos exemplos citados anteriormente. Na engenharia de reconstrução de tecidos a utilização deste tipo de material tem se mostrado muito eficiente.

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma análise crítica dos artigos científicos publicados recentemente sobre as principais aplicações das membranas como órgãos artificiais e identificar possíveis áreas de pesquisa. Um estudo sobre os processos de diálise, oxigenação e reconstrução de tecidos foi realizado. Assim como, uma revisão bibliográfica sobre a evolução das pesquisas na área e a reflexão sobre o futuro dos processos de separação por membrana na área médica.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Fundamentos Teóricos

Neste capítulo serão apresentados os fundamentos teóricos sobre as principais utilizações das membranas como órgãos artificiais: processo de diálise, oxigenação sanguínea e reconstrução de tecidos. Será apresentado qual o tipo de membrana utilizada para cada aplicação. Uma análise crítica dos artigos científicos publicados recentemente mostrará a evolução das pesquisas na área, através da descoberta e aprimoramento de novos materiais, que ajudam na manutenção da qualidade de vida dos pacientes. Por meio desta, será possível identificar e direcionar novos rumos para a pesquisa.

2.1.1 Membrana

A membrana é uma interfase entre duas fases adjacentes agindo como uma barreira seletiva, que regula o transporte de substâncias entre elas. Este se dá como consequência de uma força motriz que pode ser uma diferença de potencial químico devido a um gradiente, por exemplo, de pressão e concentração através da membrana, ou por campo elétrico. Pode classificar sua estrutura por suas características porosas e também pelo seu processo de separação. A Tabela 1 apresenta uma possível classificação das membranas. É possível observar que para cada diâmetro de poro e para cada gradiente há uma aplicação específica.

Tabela 1: Classificação das membranas pelo tamanho dos poros e processo de separação. Adaptada de Ulbricht (2006).

Estrutura (diâmetro dos microporos em nm)	Gradiente		
	Concentração	Pressão	Campo Elétrico
Não Porosos	Pervaporação (PV)	Separação de gás (GS)	Eletrodiálise (ED)
		Osmose Reversa	
$d_p \leq 2\text{ nm}$	Diálise (D)	Nanofiltração (NF)	
$d_p = 2\text{-}50\text{ nm}$	Diálise (D)	Ultrafiltração (UF)	Eletrodiálise (ED)
$d_p = 5\text{ - }500\text{ nm}$		Microfiltração (MF)	

As principais vantagens dessa tecnologia são a seletividade de transporte, pois não necessita de aditivos, a possibilidade da realização em condições isotérmicas com baixas temperaturas e baixo consumo de energia (Ulbricht, 2006).

As membranas são responsáveis pelas trocas entre o sangue e a solução de diálise. A propriedade chave deste tipo de material é controlar a taxa de permeação de uma espécie através da mesma (Backer, 2004).

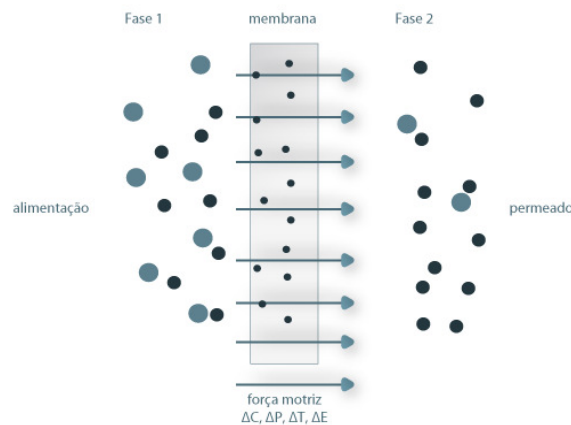


Figura 1: Representação esquemática de um sistema de duas fases separadas por uma membrana.

2.2 Processos de diálise

O rim desempenha um importante papel nos processos metabólicos do corpo humano, sendo o componente chave para eliminação de substâncias nocivas, através da urina. Além disso, desempenha outras funções vitais, tais como: regula o equilíbrio ácido base do sangue, influencia na quantidade de cálcio no sangue e produz vitamina D, que

ajuda na estabilidade óssea. A falha desse órgão resulta no acúmulo dessas substâncias e de líquido no corpo. Segundo Baker (2004), uma pessoa em cada dez mil sofre de insuficiência renal irreversível. Essa situação era considerada fatal, até o desenvolvimento dos hemodialisadores.

O processo de diálise se baseia na separação de duas soluções de concentrações diferentes, através de uma membrana semipermeável. Na hemodiálise a diferença de concentração entre o sangue e a solução de diálise permite que pequenas moléculas, tais como água, ureia, creatinina e glicose, passem através dos poros da membrana de diálise. As moléculas maiores, como os glóbulos vermelhos, glóbulos brancos, plaquetas e proteínas são retidas. Geralmente é regulada por três princípios: ultrafiltração, convecção e principalmente difusão.

A difusão se refere ao movimento de pequenas espécies com pequena massa molar através da membrana. A ultrafiltração (UF) envolve a travessia de água pela membrana semipermeável pelo uso da pressão externa e é o principal método para remoção de água no sangue. Com o movimento das moléculas de solvente os elementos maiores são transportados por convecção (Madsen, 2010).

Segundo Madsen (2010), o procedimento ideal é que moléculas menores, como ureia, creatinina, potássio e sódio, passem facilmente pela membrana devido à difusão. No entanto, as de maior massa molar, tais como a albumina, são limitadas a massa molar de corte da membrana do dialisador, mesmo com a ação convectiva, e esse é um grande problema a ser contornado.

2.2.1 Histórico e Evolução das Pesquisas

Kolf e Berk construíram em 1945 o primeiro hemodialisador de sucesso. O objetivo do equipamento era a remoção de ureia e outras substâncias tóxicas do sangue. O dialisador era composto de cilindros de celofane, enrolados de forma helicoidal ao redor de um tambor giratório. O sangue era bombeado para dentro destes cilindros. Substâncias com baixa massa molar, como a ureia, difundiam-se através da membrana para a solução de diálise. O cilindro de celofane não permitia que as maiores moléculas passassem para o outro lado. Através da manutenção dos níveis de sal, potássio e cálcio no fluido para os mesmos níveis do sangue a perda destes componentes foi impedida.

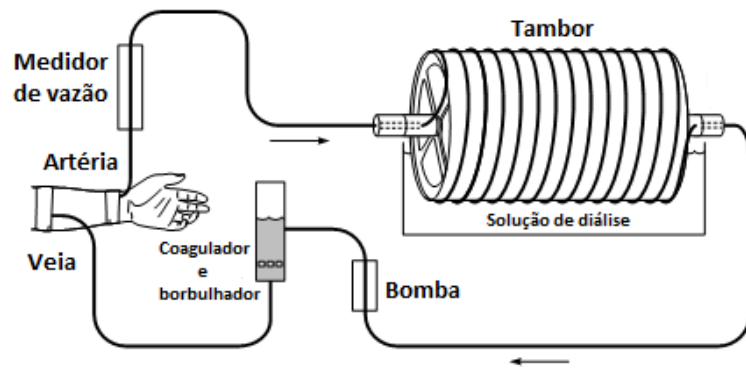


Figura 2: Primeiro hemodialisador tubular desenvolvido por Kolf e Berk.

O equipamento desenvolvido por Kolf e Berk foi o ponto de partida para as pesquisas na área. Porém, sua aplicação era restrita a pacientes que precisavam de tratamento por um curto período. Um volume de sangue muito alto era necessário para preparar o sistema, o que gerava grandes problemas operacionais. Assim, houve a necessidade de se buscar outros tipos de equipamentos. Alguns anos mais tarde, por volta de 1950, Kolf e outros pesquisadores desenvolveram um novo formato de hemodialisador. Os cilindros foram substituídos por uma bobina espiral. Esse foi o marco para a produção comercial desses equipamentos. O volume de sangue necessário ainda era extremamente alto. Por volta de 1960 foram elaborados os dispositivos de placas e de fibra oca. Esses últimos são utilizados atualmente na maioria dos procedimentos.

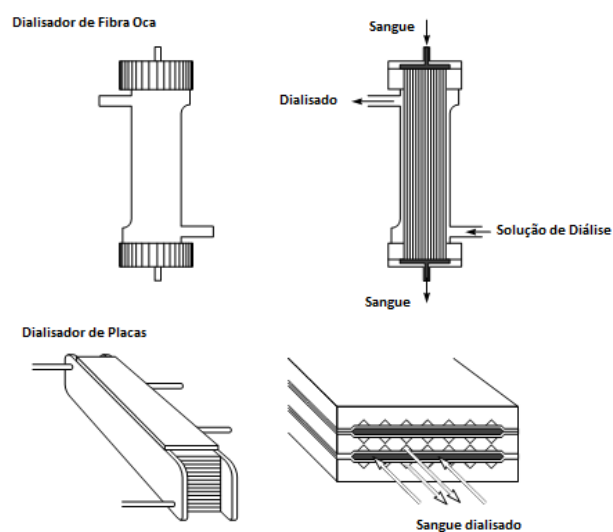


Figura 3: Dialisadores de Fibra Oca e Dialisadores de placas paralelas.

2.2.2 Membranas de Fibra Oca

As membranas de fibra oca são sintetizadas através de métodos de inversão de fase e apresentam características físico - químicas e propriedades mecânicas específicas em sua superfície, apoiando a sua utilização em várias aplicações (Madsen, 2010). São compostas por milhares de fibras capilares dispostas paralelamente, tem a estrutura constituída por microporos e apresentam uma camada de superfície seletiva e densa. Com a união de várias fibras formam-se os módulos, que embalados ou empacotados em tubos geram a membrana. Um importante benefício é que apresentam grande área superficial.

O diâmetro das fibras pode variar consideravelmente, de 50 até 3000 μm (Baker, 2004). Para valores entre 50 e 200 μm , resistem a altas pressões estáticas externas. O fluido de alimentação é aplicado a partir do lado de fora da fibra e o permeado é removido na parte de baixo.

Fibras utilizadas para hemodiálise possuem geralmente diâmetros de 200 a 500 μm e as membranas têm área de 1 a 2 m^2 . A carga de alimentação é aplicada na parte oca no interior da fibra, flui para baixo e é removida através da casca externa, conforme mostrado na Figura 4 (a).

A grande vantagem dessa técnica é que somente 10 a 60 ml de sangue são necessários para preencher o dialisador. Ao final do procedimento, os dispositivos de fibra oca podem ser facilmente drenados, lavados com agentes esterilizantes e reutilizados. Essa é uma prática amplamente utilizada, devido a aspectos econômicos, mas, principalmente, porque se acredita que a biocompatibilidade das membranas de celulose regenerada aumentam após a exposição ao sangue. A Figura 4(b) mostra um dialisador aberto, onde é possível observar a enorme quantidade de fibras que o compõe.

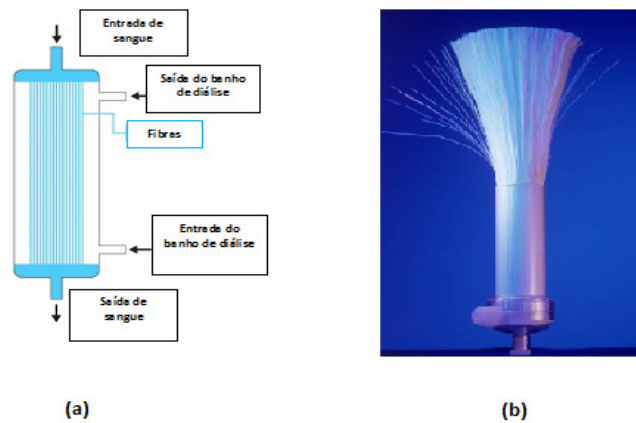


Figura 4: **a.** Desenho esquemático de um dialisador de fibras ocas. A corrente da solução de diálise flui contracorrente ao fluxo de sangue. **b.** Dialisador de fibra oca.

As membranas de diálise necessitam de características particulares para o seu funcionamento ótimo, segundo Stamatialis *et al.* (2007), pode-se citar:

- ótima biocompatibilidade;
- camada fina de separação ativa para proporcionar elevado fluxo de soluto;
- alta porosidade e alta permeabilidade;
- estreita distribuição dos poros;
- não permite a difusão contrária (dos componentes da diálise para o sangue);
- rugosidade de superfície mínima para reduzir a interação com os componentes do sangue;
- estabilidade mecânica suficiente para suportar as pressões limites;
- estabilidade química e térmica para suportar os processos de esterilização.

A seguir serão discutidas as principais características das membranas que estão sendo alvo de pesquisa.

2.2.3 Biocompatibilidade

Os biomateriais se caracterizam por sua biocompatibilidade e podem ser definidos como substâncias que estão em contato com fluidos biológicos (Stamatialis *et al.* 2007) . Estes requerem propriedades específicas dependendo da utilização final. Segundo

Hoening (2004), o que também enuncia esta propriedade é a “habilidade do material de realizar sua função em contato com o fluido, com a mínima interação entre eles”.

O contato do sangue com materiais menos biocompatíveis pode originar uma série de problemas clínicos e em longo prazo um estado inflamatório crônico, aumentando o risco de morbidade e mortalidade (Lugon *et al.* 2008).

O grau de biocompatibilidade para cada material é variável e é possível aumentá-lo, através da modificação das propriedades da superfície. Os mecanismos básicos ainda não são completamente entendidos e inúmeros estudos estão sendo desenvolvidos nessa área.

As membranas para os processos de diálise necessitam de um material que previna qualquer tipo de infecção e coagulação, que suprima qualquer resposta imune ou biológica. Segundo Stamatialis (2007) o conceito de biocompatibilidade é dado pelo efeito que o material exerce sobre o sistema biológico em que está em contato.

Os dialisadores propostos por Kolf e Berk utilizavam membranas de celulose regenerada. Este tipo de material ainda é utilizado atualmente em alguns procedimentos de diálise, porém estudos a cerca de sua biocompatibilidade e as vantagens das membranas sintéticas nesses processos estão tornando-as obsoletas.

2.2.4 Permeabilidade

Uma possível classificação das membranas é através de sua permeabilidade. As membranas de hemodiálise, afirmam Clark *et al.* (1999), são tradicionalmente classificadas de acordo com fluxo de água, ou seja, por sua permeabilidade à água.

O fluxo de água é resultado da força motriz, gerada principalmente pela pressão hidrostática e pelas forças de retenção resultantes de pressões osmóticas, pela permeabilidade das membranas e pelas interações das proteínas com a membrana (Vaussenat *et al.* 2000).

Na medicina o parâmetro que relaciona essa propriedade é o coeficiente de ultrafiltração (K_{UF} : ml/h/mm Hg), que expõe o número de mililitros de líquido por hora que são transferidos através da membrana devido a um gradiente de pressão. Se K_{UF} é baixa, a permeabilidade é baixa. Esse conceito é confirmado por Vaussenat *et al.* (2000). Segundo os autores, através do K_{UF} é possível avaliar a capacidade de filtração da água

contida no fluido de um dialisador. Calcula-se K_{UF} a partir da taxa total de ultrafiltração (UFR) e da pressão transmembrana (TMP) (Vaussenat *et al.* 2000).

Também, é possível relacionar a permeabilidade pelo coeficiente de transferência de ureia (K_{oa}), que descreve a capacidade do dialisador em remover essa substância, e pela depuração da β -2 microglobulina.

O tamanho dos poros é a característica da membrana mais impactante na permeabilidade (Clark *et al.* 1999), embora a espessura seja uma variável importante. Segundo Clark *et al.* (1999), uma discussão proposta por Lysaght (1988), mostrou que o fluxo de ultrafiltrado é proporcional ao tamanho médio dos poros da membrana. Qualquer variação no tamanho dos poros tem uma larga influência na permeabilidade da água.

O processo de transferência de massa dominante nas hemodiálises é o da difusão, mas também ocorre por convecção. Pode-se caracterizá-lo como fluxo de soluto (ϕ), como é apresentado na Equação 1:

$$\phi = \frac{\lambda D \rho \Delta C}{t} \quad (1)$$

onde:

λ é o coeficiente de partição do soluto;

D é a difusividade do soluto (m^2/s);

ΔC é o gradiente de concentração da membrana (kg/m^3);

t é a espessura da membrana (m);

ρ é a porosidade da membrana;

A porosidade é relacionada pela Equação 2:

$$\rho = N\pi r^2 \quad (2)$$

onde:

ρ é a porosidade;

N é o número de poros;

r é o raio dos poros (m).

Clark *et al.* (1999), evidenciaram que com o uso das Equações 1 e 2 os elementos com baixa massa molar têm transporte difusivo favorecido. Através da Equação 1, também, é possível verificar que este comportamento é válido para membranas com menor espessura.

Inicialmente, os dialisadores compostos por membranas de celulose apresentavam pequenos coeficientes de ultrafiltração (K_{UF}) e baixo coeficiente de transferência de massa de ureia (K_{oA}), desta forma, eram considerados de baixa permeabilidade. Enquanto, as membranas sintéticas eram classificadas como altamente permeáveis.

Atualmente, esta divisão não existe. Podem-se encontrar membranas de celulose modificada com alta permeabilidade e membranas de polissulfona, um exemplo de membrana sintética, com baixa permeabilidade (Lugon *et al.* 2008).

O grupo de estudo NIH HEMO (National Institutes of Health – Hemodialysis Study Group) considera que para um dialisador ser denominado de alta permeabilidade, deve ser capaz de depurar β -2 microglobulina acima de 20ml/min e ter um K_{UF} superior a 14 ml/h/ mmHG (Clark *et al.* 1999 e Lugon *et al.* 2008).

Até o momento não foi possível evidenciar que membranas sintéticas tenham desempenho superior ao das membranas de celulose modificada. Estudos sugerem que dialisadores de alta permeabilidade são associados ao menor risco de mortalidade, uma vez que apresenta depuração mais efetiva de moléculas de maior massa molar, o que inclui toxinas urêmicas (Lugon *et al.* 2008).

2.2.5 Eficiência das Membranas

A eficiência das membranas baseia-se nas condições ótimas, tais como alta pureza do produto, elevada produtividade (por seletividade) e alta taxa de transferência (por permeabilidade) que são alcançadas quando os problemas de separação são contornados pelas condições do processo e com o uso do material correto. Ulbricht (2006), numa ampla revisão sobre as membranas poliméricas, afirma que a chave para o alto desempenho é uma fina camada seletiva que possui alta permeabilidade. Membranas desenvolvidas para diálise, ultrafiltração e nanofiltração têm, geralmente, uma distribuição bastante desigual dos poros em sua camada, limitando a seletividade. A

Figura 5 apresenta a fotomicrografia de uma membrana de polissulfona, onde é possível observar que existe uma distribuição de tamanhos de poros e uma rugosidade na superfície da membrana.

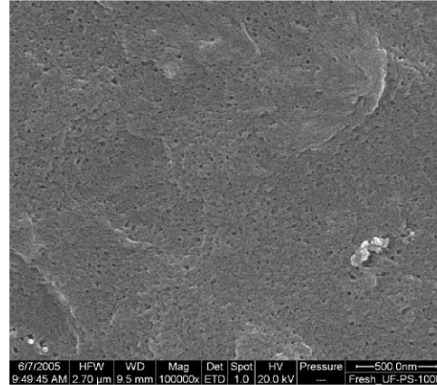


Figura 5: Imagem microscópica de uma membrana de polissulfona, onde evidência a distribuição não homogênea dos poros. Fonte: Ulbricht (2006).

A eficiência das membranas de diálise é determinada pelo índice (Kt/V), que indica sua capacidade de remover moléculas de baixa e média massa molar, tais como ureia e creatinina. São medidos os níveis de ureia antes e depois do tratamento. (Lesaffer *et al.* 2000). Elementos, tais como, as substâncias lipofílicas e ligações de proteínas raramente entram nesta faixa, porém pesquisas nos últimos anos sugerem que alterações bioquímicas podem ser causadas por componentes sanguíneos de alta massa molar.

2.2.6 Membranas de Celulose

As membranas de celulose são constituídas pelo monômero de celobiose, como apresentado na Figura 6. Esse dissacarídeo tem estrutura em forma de anel e é ricamente dotada de grupos hidroxilas. Quando membranas compostas puramente de celulose entram em contato com o sangue é observado que há um aumento da ativação do complemento e leucopenia. As causas apontadas para estes comportamentos são as interações dos componentes do fluido com o material da membrana. (Clark *et al.* 1999).

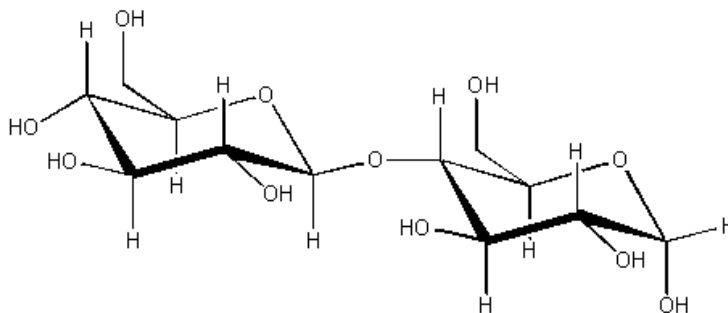


Figura 6: Estrutura da celbiose.

Nas últimas décadas, esforços foram concentrados para o desenvolvimento de membranas de celulose modificadas, que são obtidas através de modificação química, onde grupos aromáticos benzílicos são introduzidos na estrutura da celulose por ligações éter, criando domínios hidrofóbicos dentro da superfície da celulose (Banche *et al.* 2006). Assim, como resultado tem-se mínima ativação do complemento de sangue, coagulação do sistema de células e aumento da biocompatibilidade.

Os grupos hidroxila têm sido substituídos por grupos benzílicos, por radicais de acetato e celulose regenerada coberta com polietilenoglicol (PEG) ou vitamina E. (Stamatialis *et al.* 2007). No processo de eliminação por radicais de acetato, por exemplo, 70 a 80% dos grupos hidroxilas são removidos. Essa modificação eliminou uma fração significativa das áreas de ativação. Outro ponto observado foi o aumento dos tamanhos dos poros, melhorando a permeabilidade de água e remoção do soluto (Clark *et al.* 1999). Já as membranas de celulose regenerada com vitamina-E consistem em multicamadas formadas por um copolímero em bloco que mascara os grupos hidroxila, álcool oleil inibe a agregação das plaquetas e um revestimento de vitamina E na superfície em contato com o sangue protege as moléculas de plasma e as membranas celulares de danos peroxidativos (Banche *et al.* 2006).

O entendimento das relações de biocompatibilidade com a estrutura da membrana ainda não estão claramente definidos e apontam como um ramo de pesquisa promissor para trabalhos futuros.

2.2.7 Membranas Sintéticas

A baixa biocompatibilidade das membranas de celulose fez com que novos tipos de membranas fossem desenvolvidos. Além deste aspecto, o objetivo é manter uma

adequada permeabilidade de solutos de médio e grande porte. (Banche *et al.* 2006). A estrutura das chamadas membranas sintéticas difere drasticamente da celobiose. A ausência de radicais hidroxilas é um dos fatores que contribuem para que esse tipo de membrana tenha menor índice de ativação do complemento.

No início dos anos 70 foi introduzida a membrana de poliacrilonitrila (AN69) e inúmeras membranas sintéticas têm sido desenvolvidas desde então (Clark *et al.* 1999). Além da AN69, polissulfona e poliamida marcaram o início dos processos de hemodiálise com esses materiais. Inúmeras razões têm sido apontadas para o uso preferencial desse tipo de membrana. O tamanho dos poros, relativamente maior, e a alta permeabilidade hidráulica são alguns desses fatores. A espessura das paredes dessas membranas, com superior a 20 μm , favorece a remoção de solutos.

Estudos comparativos entre os dois tipos de membrana vêm sendo realizados nos últimos anos para elucidar as verdadeiras vantagens do uso de membranas sintéticas. Segundo Júnior (1996), pouca diferença tem sido observada na mortalidade de pacientes que sobrem de insuficiência renal crônica (IRC) e são mantidos em tratamento por longos períodos quando submetidos a procedimentos com membranas não celulósicas.

A polissulfona, mostrada na Figura 7, é de grande interesse para cientistas que desenvolvem membranas, pois apresenta excelentes características, tais como, solubilidade em uma ampla gama de solventes polares, alta resistência térmica e mecânica e reatividade moderada em reações de substituição eletrofílica aromáticas (Nechifor *et al.* 2007).

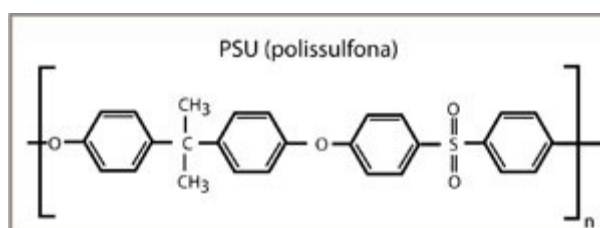


Figura 7: Estrutura da polissulfona, um dos materiais utilizados para a fabricação das membranas sintéticas.

2.2.8 Estudos Comparativos

Desde o desenvolvimento das membranas sintéticas estudos são realizados para entender seus benefícios em relação às membranas de celulose nos processos de diálise.

O aprimoramento de suas propriedades poliméricas, a influência sobre a mortalidade, morbidade e qualidade de vida dos pacientes, bem como, a viabilidade econômica são analisadas.

Hartmann *et al.* (1997), compararam o uso de duas membranas com diferentes graus de biocompatibilidade: membrana de alto fluxo (AF) de polissulfona e membrana de baixo fluxo (BF) de celulose, através do acompanhamento do tratamento de vinte pacientes que apresentavam mesma causa inicial da doença renal. Randomicamente escolhidos, um grupo de dez pessoas se tratou com a membrana sintética e o outro com a membrana de celulose.

A queda da FRR foi observada em ambos os grupos, porém nos procedimentos realizados com a membrana de celulose o declínio foi maior, conforme apresentado na Figura 8.

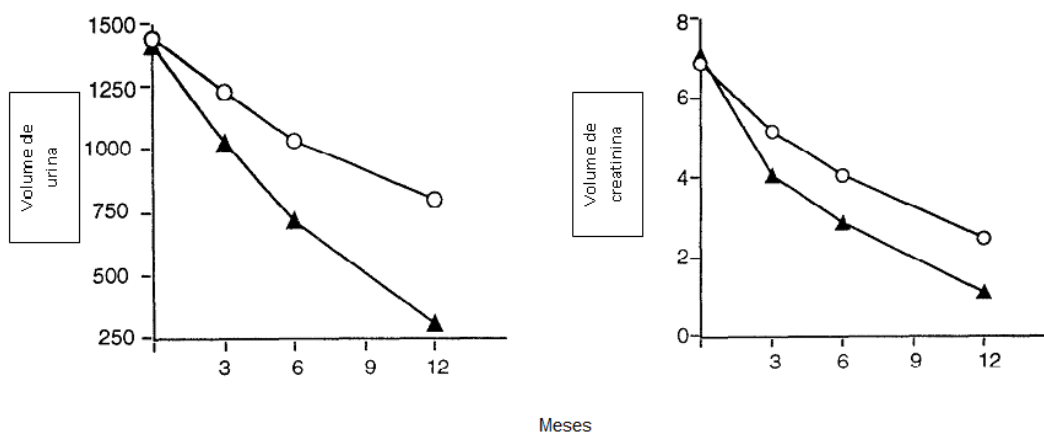


Figura 8: Progressivo declínio do volume diário de urina e creatinina após o início da hemodiálise ▲ Grupo de membrana de celulose; ○ Grupo de membrana de polissulfona.
Fonte: Hartmann *et al.* (1997).

Hartmann *et al.* (1997), atribuíram este efeito a fatores nefrotóxicos e estes estão intimamente ligados à biocompatibilidade das membranas.

Lesaffer *et al.* (2000), publicaram um estudo comparativo para avaliar a remoção de solutos urêmicos nos processos de diálise. Analisaram a retenção de quatro compostos urêmicos (sulfato de indoxil, ácido hipúrico, ácido 3 carboxy – 4 – methyl- 5 – propyl- 2 – furanpropionic (CMPF) e p-cresol) e de triptofano com os níveis de ureia e creatinina antes e após o procedimento de diálise. Para tanto, avaliaram diferentes tipos de membrana: duas membranas de alto fluxo (AF) (triacetato de celulose (TAC) e polissulfona) e uma membrana de baixo fluxo (BF) de polissulfona. Como visto

anteriormente, as membranas de alto fluxo são caracterizadas por apresentarem maior remoção de moléculas de tamanho médio devido aos seus poros maiores. Até a publicação dos estudos destes autores não havia dados que avaliassem a capacidade desse tipo de membrana sobre a remoção de soluções lipofílicas ou ligações de proteína. O uso das membranas de AF parece ter aplicação em potencial.

Existem razões teóricas para que a remoção de proteínas e soluções lipofílicas seja diferente para membranas de AF e BF, Lesaffer *et al.* (2000) destacam as seguintes:

- capacidade de remoção de proteínas: membranas de AF devem eliminar considerável quantidade desse soluto;
- certas membranas de AF são lipofílicas ou contêm domínios lipofílicos, e isto pode contribuir para a remoção dessas substâncias por adsorção.

Os resultados mostraram que houve significativa diferença na remoção de ureia e creatinina quando comparado aos demais solutos, exceto para o caso do ácido hipúrico, conforme dados representados na Figura 9.

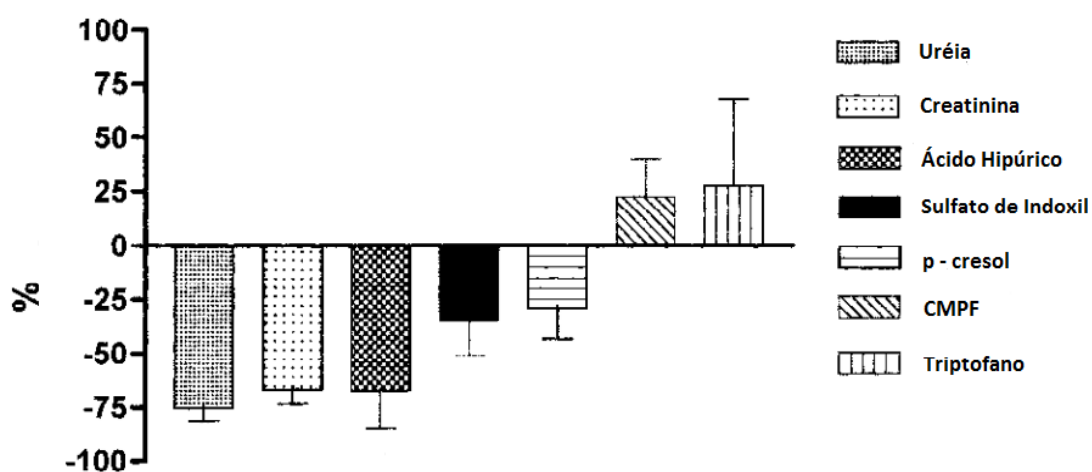


Figura 9: Porcentagem de remoção de compostos no sangue após o processo de hemodiálise. Fonte: Lesaffer *et al.*(2000).

Lesaffer *et al.* (2000) não conseguiram correlacionar a taxa de remoção da ureia e creatinina com os demais elementos. Quanto à influência do tipo de membrana, seus resultados foram contra os fundamentos teóricos e as conclusões previstas por Hartmann *et al.* (1997), que atribuíram à membrana de celulose eficiência inferior às sintéticas. Os autores concluíram que não houve diferenças significativas entre as membranas de alto e baixo fluxo.

Essas diferenças fortalecem a necessidade da pesquisa nesta área. O aumento da biocompatibilidade tanto das membranas de celulose quanto das membranas sintéticas e o aprimoramento das suas propriedades têm sido um grande desafio para os pesquisadores e fabricantes de membranas. Constantemente estudos são publicados sobre estes temas.

Durante os processos de hemodiálise foi observado que com a aplicação intravenosa da glicose hipertônica o coeficiente de ultrafiltração da membrana aumentava significativamente. Essa constatação empírica motivou as pesquisas de Vaussenat *et al.* (2000), que se propuseram a estudar os efeitos da glicose nos processos de diálise. Para tanto acompanharam o tratamento de seis pacientes submetidos a procedimentos com membranas de AF de polissulfona. Foram vinte e quatro sessões com aplicação de glicose e vinte e quatro sessões sem a aplicação da mesma. Vaussenat *et al.* (2000), concluíram que com a administração intravenosa da glicose a capacidade de ultrafiltração da diálise aumentou significativamente, passando de um valor médio de $22,8 \pm 2,2$ ml/h/mmHG para $32,1 \pm 3,9$ ml/h/mmHG. A Figura 10 exemplifica a mudança observada em um paciente durante o estudo. É possível observar a mudança significativa e permanente entre os procedimentos com e sem aplicação de glicose.

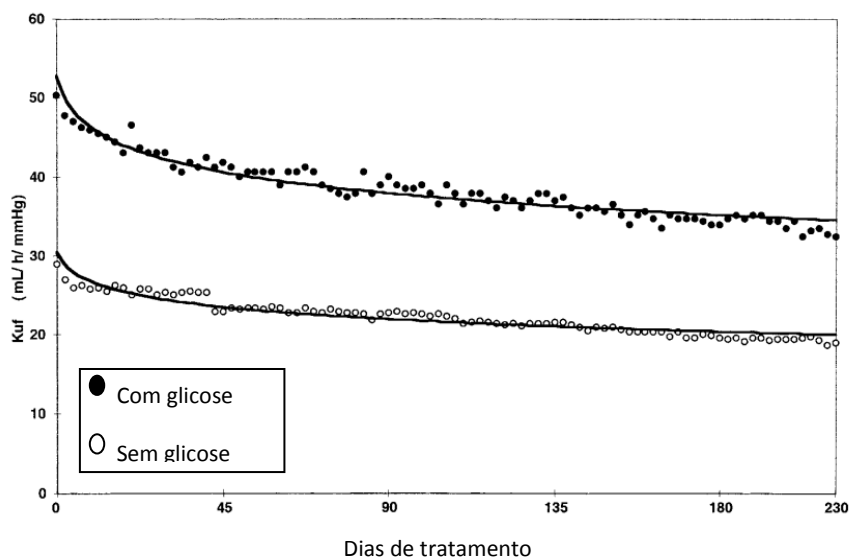


Figura 10: Perfil do coeficiente de ultrafiltração monitorado pelo sistema de aquisição de dados, para uma membrana AF de polissulfona. Fonte: Vaussenat *et al.* (2000).

Segundo os autores não foi possível encontrar uma explicação para a causa do melhoramento da capacidade de ultrafiltração da membrana de polissulfona. A observação preliminar favorece o papel osmótico da glicose e sua ação de arrastar o

solvente. No entanto, não pode ser descartada uma ação direta da glicose na superfície da membrana, alterando sua permeabilidade.

Mesmo sem uma conclusão definitiva, este estudo mostra o vasto campo de pesquisa para o aprimoramento das membranas e a importância de se conhecer a caracterização das mesmas para avaliar seu comportamento durante o processo de hemodiálise.

Barzin *et al.* (2004) publicaram um estudo nesse sentido, caracterizando membranas de fibra oca. Para tanto, avaliaram membranas produzidas a partir de soluções de polietersulfona (PES) e polivinilpirrolidona (PVP) em diferentes proporções em massa: PES/PVP, (18/6) e (18/3).

O objetivo do estudo foi avaliar o efeito de PVP nas membranas de PES e como o tipo de tratamento térmico utilizado na sua fabricação pode influenciar nas características de transporte, através da ultrafiltração. Foram preparadas com o uso técnica *dry-wet spinning*, utilizando dois processos térmicos: o primeiro constituiu de aquecimento em água quente, onde as membranas foram mergulhadas em um banho de água quente a 95°C por 30 minutos, em condições livre de estresse. Em seguida foram transferidas para outro recipiente de vidro com água a temperatura ambiente. O fluido foi trocado por etanol antes de passarem pelo processo de secagem. O segundo foi um aquecimento em ar:, em que as membranas foram colocadas em um forno a 150°C por 5 minutos, em condições livre de estresse, após, foram retiradas e resfriadas em temperatura ambiente.

Para auxiliar na análise de resultados, Barzin *et al.* (2004), nomearam as amostras da seguinte forma: para proporção de PES/PVP de 18/6 as membranas foram denominadas A1 (membranas antes do aquecimento), A2 (membranas aquecidas pela água quente) e A3 (membranas aquecidas pelo ar quente). Da mesma forma, membranas preparadas na proporção 18/3, sob as mesmas condições foram nomeadas como B1, B2 e B3, respectivamente.

Barzin *et al.* (2004) expressaram a morfologia da superfície da membrana em termos de rugosidade e investigaram o desempenho por meio de experimentos de ultrafiltração.

Através da Figura 11 e da Tabela 2 é possível ver a clara alteração da rugosidade da superfície interna após o tratamento térmico. As imagens foram feitas utilizando a

técnica de Microscopia de Força Atômica que é capaz de produzir imagens da topografia da amostra.

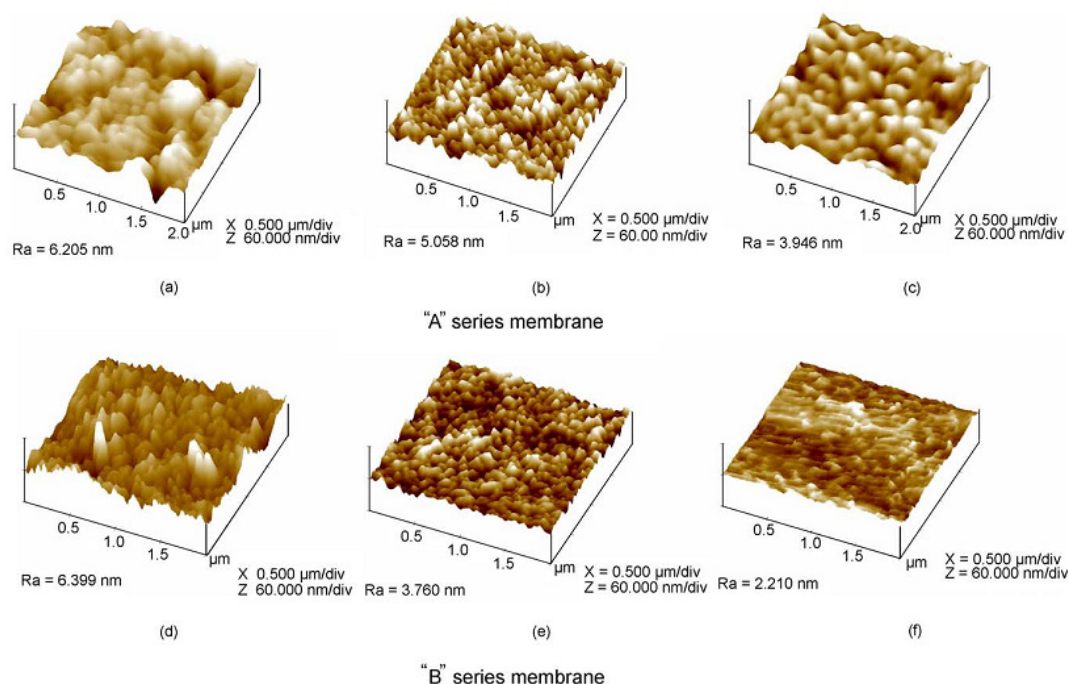


Figura 11: Imagem gerada através de AFM das superfícies internas das membranas de fibras ocas estudadas. (a) refere-se a A1; (b) a A2; (c) A3; Para a série B, (d) refere-se a B1; (e) a B2 e (f) a B3. Fonte: Barzin *et al.* (2004).

Tabela 2: Parâmetros de rugosidade para os diferentes tipos de membranas antes de após os tratamentos térmicos. Adaptado de Barzin *et al.* (2004).

Parâmetro de rugosidade das membranas de fibra oca com e sem tratamento térmico				
	Série A (PES/PVP=18/6)		Série B (PES/PVP=18/3)	
	Rugosidade na superfície interior (nm)	Rugosidade na superfície exterior (nm)	Rugosidade na superfície interior (nm)	Rugosidade na superfície exterior (nm)
Sem tratamento térmico	6,2	6,4	6,4	12,6
Tratamento térmico em água	5,0	5,4	3,8	9,8
Tratamento térmico em ar	3,9	5,1	2,2	6,3

Com os dados de rugosidade, Barzin *et al.* (2004) evidenciaram que esse parâmetro diminui com o tratamento térmico, principalmente quando este é realizado com ar, tanto para as séries A e B. Também concluíram que a concentração de PVP afeta

na morfologia da superfície interna da membrana. Para concentrações maiores de PVP (Figura 11 (a)), os nódulos são mesclados formando agregações, no entanto para menores valores de PVP eles são individualmente bem definidos (Figura 11 (d)).

Para a superfície externa, também foi possível identificar mudanças na morfologia após o tratamento térmico conforme imagens apresentadas na Figura 12. Os parâmetros de rugosidade encontram-se na Tabela 2.

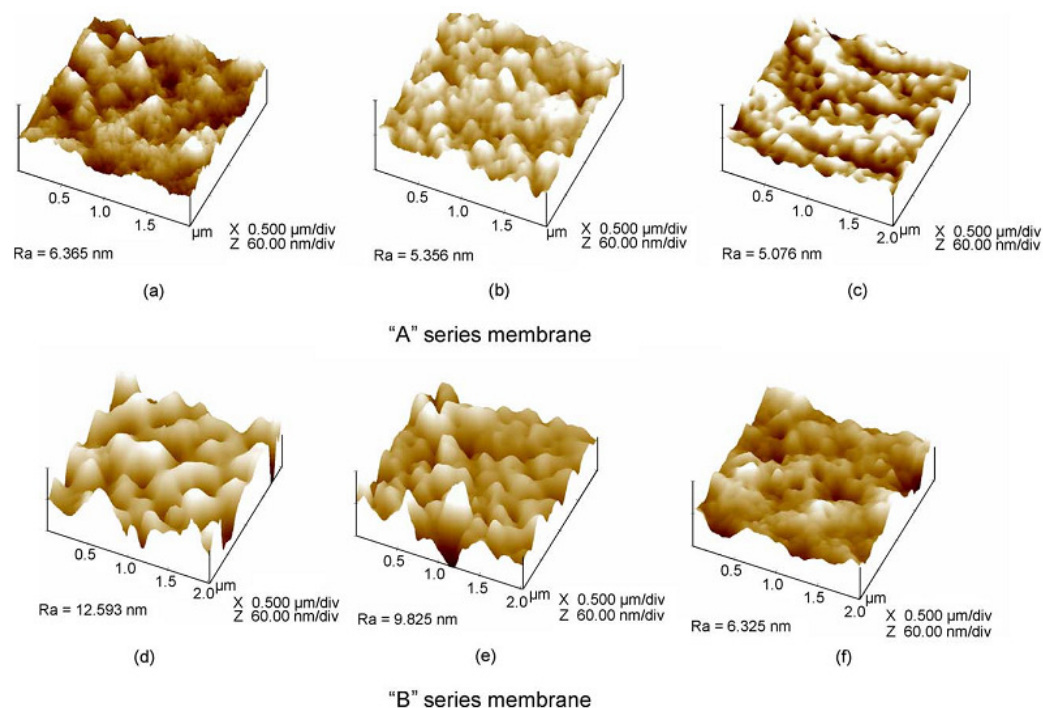


Figura 12: Imagem gerada através de AFM das superfícies externas das membranas de fibras ocas estudadas. (a) refere-se a A1; (b) a A2; (c) A3; Para a série B, (d) refere-se a B1; (e) a B2 e (f) a B3. Fonte: Barzin *et al.* (2004).

Para a superfície externa, segundo os autores um comportamento contrário a superfície interna foi encontrado. Para baixas concentrações de PVP os nódulos estão colapsados uns aos outros (Figura 12 (d)) com mais frequência do que para altas concentrações.

De qualquer forma, foi possível observar uma queda da rugosidade após o tratamento térmico.

Barzin *et al.* (2004) através da microscopia eletrônica de varredura, confirmaram mais uma vez que a rugosidade da membrana é alterada pela concentração de PVP, conforme apresentado na Figura 13, notando uma superfície mais homogênea onde a relação PES/PVP é maior (Figura 13 (a)).

Estes resultados evidenciaram fundamentos teóricos que indicam que a separação de solutos é otimizada com a diminuição da rugosidade.

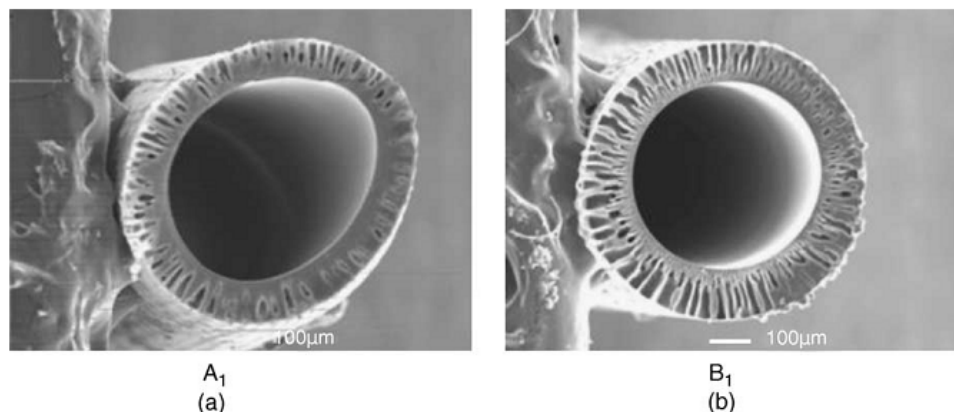


Figura 13: Imagem do corte transversal da membrana de fibra oca: (a) refere-se a membrana A1, com maior concentração de PVP; (b) refere-se a B1 com menor concentração de PVP. Fonte: Barzin *et al.* (2004).

Ainda, nesse estudo, os pesquisadores determinaram a influência das condições apresentadas na massa molar de corte (MMC) das membranas, definida a massa molar da molécula com 90% de rejeição pela membrana, o tamanho e distribuição de poros e o fluxo de permeação da água.

Segundo Barzin *et al.* (2004), a MMC das membranas de PES/PVP de fibra oca tratadas termicamente ao ar na temperatura de 150°C parecem ser mais adequadas para a aplicação em diálise. Para a distribuição dos poros, os pesquisadores observaram que houve um aumento desse parâmetro para membranas sem tratamento térmico ou tratadas com água. Porém, para tratamentos com ar essa distribuição diminui, como visto na sessão 2.2.2.(Membranas de Fibra Oca) essa é uma característica desejável para membranas de hemodiálise.

Buscando um melhor entendimento das membranas de diálise e das diferenças daquelas existentes, pesquisas são realizadas referentes à eficiência das mesmas na remoção de toxinas e manutenção da função renal dos pacientes. Um destes estudos foi realizado por Panichi *et al.* (2005), onde foram avaliados os níveis de proteína C – reativa (CRP) em amostras de sangue de pacientes submetidos à diálise por um longo período. Estudos de diversas áreas têm mostrado que a inflamação crônica é altamente prevalente em pessoas neste tipo de tratamento, chegando a atingir a marca de 30% no estágio final da doença. Sabe-se que altos níveis de CRP podem refletir na geração de citosinas pró-inflamatórias (Panichi *et al.* 2005). Considera-se normal valores de PCR até 0.1 mg/dL

(1mg/L). Valores entre 0.1 mg/dL (1mg/L) e 1,0 mg/dL (10 mg/L) podem surgir em pequenas inflamações como gengivites ou outros pequenos problemas, não tendo, na maioria dos casos, relevância clínica. Foram analisadas duas técnicas diferentes, a hemodiálise convencional e a hemodiafiltração, e utilizadas membrana de cuprofane, de BF de celulose modificada e de poliamida para a hemodiálise, e membranas de polissulfona e de poliacrilonitrila (PAN) para a hemodiafiltração.

Após o acompanhamento de duzentos e quarenta e sete pacientes durante seis meses, Panichi *et al.* (2005) identificaram que os mais altos níveis de CRP foram encontrados em pacientes dialisados com membranas de cuprofane, devido a um aumento significativo que passou de $15,1 \pm 3,6$ para $21,2 \pm 3,1$ mg/l. Já em tratamentos com polissulfona observaram uma redução importante, de $13,5 \pm 2,9$ para $8,1 \pm 2,5$. Os resultados apresentados na Figura 14 evidenciam este comportamento:

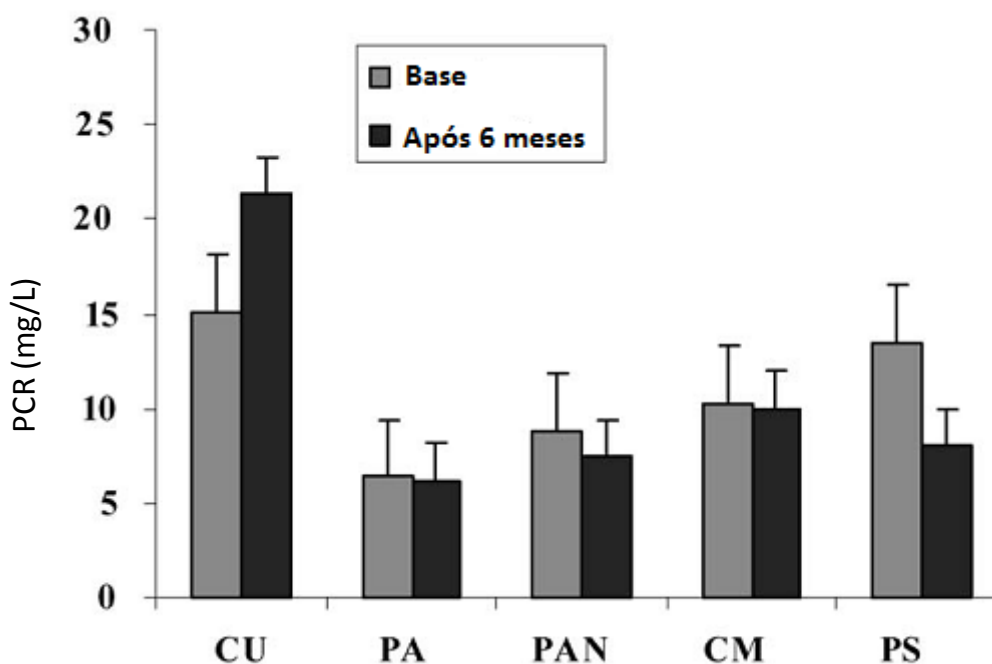


Figura 14: Concentração de CRP nas amostras de sangue de acordo com o tipo de membrana utilizada. CU = cuprofane; PA = poliamida; PAN= poliacrilonitrila; CM= celulose modificada; PS= polissulfona. Fonte: Panichi *et al.* (2005).

Panichi *et al.* (2005) constataram, ainda, que não houve diferença significativa nos procedimentos onde foram utilizadas as membranas PA, PAN e CM.

Esses resultados foram atribuídos à diferença dos processos de hemodiálise e hemodiafiltração, mas também às propriedades das membranas. Sendo assim, o estudo

forneceu evidências de que a PCR pode ser aumentada pelo tipo de diálise e de membrana, onde pacientes submetidos a procedimentos com cuprofan, material bioincompatível, correm mais riscos a doenças associadas ao acúmulo de CPR.

Essas inflamações crônicas e outros problemas clínicos desenvolvidos com o procedimento de diálise afetam diretamente os índices de morbidade e mortalidade dos indivíduos. Banche *et al.* (2006) publicaram estudos para identificar os efeitos da biocompatibilidade das membranas sobre a funcionalidade do granulócito polimorfonucleares (PMN). Os PMNs desempenham um papel crucial na defesa do hospedeiro contra infecções microbianas e são relacionados com a manutenção da atividade fagocítica. Há substanciais evidências clínicas sobre os profundos distúrbios nas suas funções nos pacientes em hemodiálise crônica. A uremia por si só causa disfunções no organismo, mas atualmente a interação sangue-membrana, associada à biocompatibilidade, pode ser responsável por muitas anormalidades. Os resultados encontrados por Banche *et al.* (2006), mostraram que, mais uma vez, o uso da membrana sintética, induziu a uma grande melhoria da resposta fagocítica. Os autores correlacionaram estes resultados com a maior biocompatibilidade da polissulfona e devido as suas propriedades de fluxo que permitem maior remoção das toxinas do sangue.

Paralelamente, os referidos autores avaliaram o impacto das mesmas na qualidade de vida dos pacientes. Depoimentos mostraram que o tipo de membrana não amenizou o desconforto do tratamento e não aumentou o bem-estar pós-procedimento. Diante desta constatação, torna-se evidente, a necessidade de procedimentos mais eficientes. As membranas nanoestruturadas e a modificação química dos polímeros são tendências recentes para o aumento do desempenho e aprimoramento das propriedades dos polímeros. Nechifor *et al.* (2007) mostraram os resultados relativos à síntese de novas membranas compostas por diferentes tipos de nanotubos de carbono com base em PSF e PSF modificada para a separação de metais pesados do sangue. Estudaram a dependência da capacidade de adsorção em relação à concentração desses nanotubos a partir de adsorção atômica.

Os compostos utilizados no processo de hemodiálise foram obtidos de duas maneiras diferentes, a fim de se realizar uma comparação entre os dois tipos de materiais: **1.** por simples dissolução e dispersão dos nanotubos de parede simples em

uma solução de polissulfona e dimetilformamida; **2.** por reação entre os nanotubos de carbono de paredes duplas e clorometilado ou polissulfona simples.

Através da análise da morfologia foi possível identificar que os nanotubos com paredes duplas e PSF modificada apresentaram tamanhos de poros relativamente grandes e uma pequena distribuição dos mesmos comparados a PSF simples. Essas características, como apresentado anteriormente, são vantajosas para processos de filtração do sangue. A Figura 15 mostra as micrografias das membranas de PSF simples e PSF modificada.

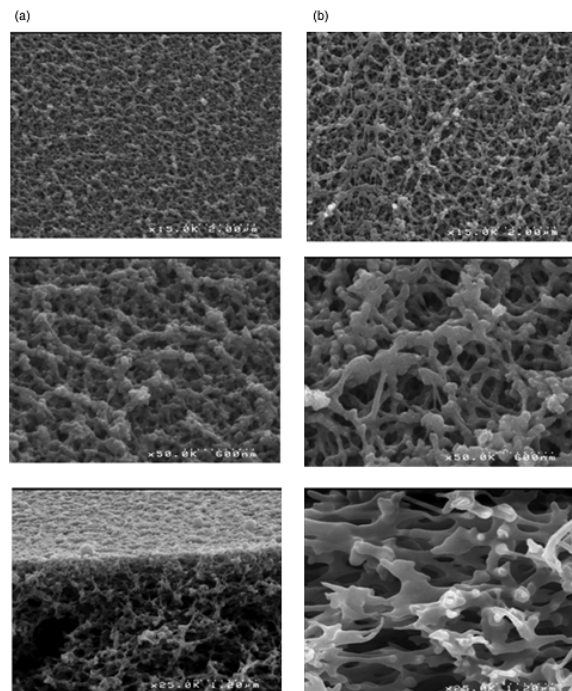


Figura 15: Imagem microscópica da estrutura das membranas. (a) refere-se a membranas de PSF simples e (b) refere-se a membranas de PSF modificada com nanotubos de carbono com parede dupla. Fonte: Nechifor *et al.* (2007).

Por meio das imagens da PSF modificada com nanotubos de carbono com parede dupla (Figura 15 (b)), Nechifor *et al.* (2007), observaram uma área específica elevada. Esta é outra característica importante em processos de diálise. Quanto à remoção de metais pesados, como chumbo e mercúrio, as membranas com PSF modificada apresentaram retenção superior destes elementos comparados com PSF, conforme indica a Figura 16.

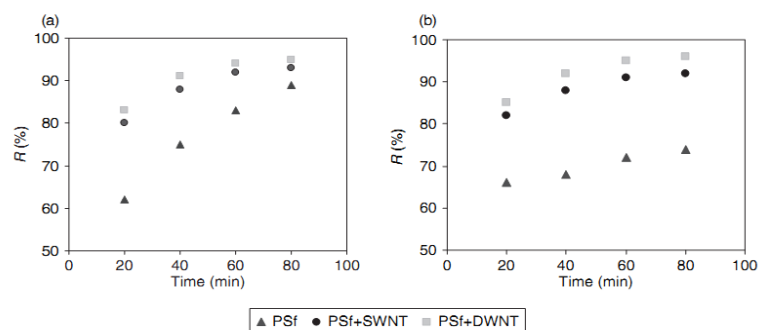


Figura 16: Resultado da retenção de chumbo (a) e de mercúrio (b) utilizando diferentes tipos de membranas de polissulfona. Fonte: Nechifor *et al.* (2007).

Em relação à capacidade de adsorção máxima de chumbo contida no sangue, os autores identificaram que a membrana de parede simples atingiu valor máximo de 49,2 mg/dm² e para paredes duplas 56,2 mg/dm². Os dados revelaram que a adsorção em membranas compostas de nanotubos de carbono com parede dupla foi superior em todas as amostras, independente da quantidade de tubos, provando que membranas sintéticas modificadas encontram espaço na busca do material ideal para as membranas de diálise.

A publicação de estudos comparativos entre diferentes tipos de membranas e suas eficiências na remoção de toxinas continua ocorrendo, porém, neste momento, é notável a preocupação de que as novas descobertas impactem positivamente na manutenção da qualidade de vida dos pacientes. Aucella *et al.* (2010) foram responsáveis por uma importante revisão do efeito da membrana de polimetilmetacrilato (PMMA) na diminuição de prurido urêmico (UR), um grande desencadeador de desconforto e indicador de que o paciente não está respondendo ao tratamento de forma satisfatória. A causa de UR está relacionada a toxinas de maior massa molar, o que evidencia a importância das características da estrutura da membrana. Os primeiros estudos revelaram que o grau de gravidade da UP foi menor em pacientes de hemodiálise usando membrana de polissulfona em comparação com aqueles que utilizaram membrana de celulose. Com o uso de membranas de PMMA esse índice é ainda menor (Aucella *et al.* 2010).

Membranas de diálise a base de PMMA são membranas sintéticas com boa permeabilidade a solutos e um alto grau de biocompatibilidade, podem remover proteínas por adsorção, bem como permeação (Aucella *et al.* 2010). Essa característica permite a remoção de toxinas com maior massa molar que normalmente não conseguem

ser removidas com membranas de polissulfona, por exemplo, cujo mecanismo de funcionamento é somente de permeação. A diferença de estrutura dos dois tipos de membranas, PS e PMMA, é mostrada na Figura 17.

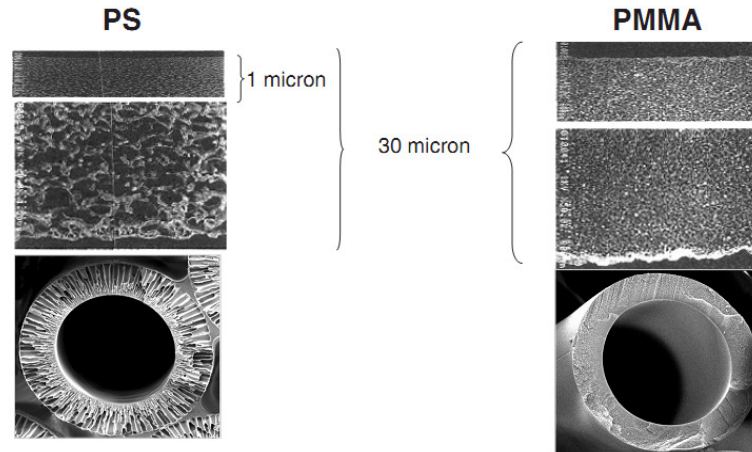


Figura 17: Diferença da estrutura da membrana de PS e PMMA. Fonte: Aucell *et al.* (2010).

Segundo Aucella *et al.* (2010), estudos posteriores com pacientes mostraram que a coceira diminui 15% após o primeiro mês do início do tratamento com membrana de PMMA, após dois meses caiu para 30% e no final de seis meses essa porcentagem já era de 55%. Apesar das limitações das pesquisas pelo número pequeno de pacientes envolvidos todas mostraram efeitos benéficos de PMMA como membrana dialisadora e na manutenção da qualidade de vida dos mesmos, o que justifica o seu uso.

A biocompatibilidade dos dialisadores ainda é um desafio a ser entendido. A evolução nos estudos mostra o importante papel da membrana no procedimento e o quanto seu aprimoramento será benéfico na manutenção da vida dos pacientes que sofrem de insuficiência renal crônica.

2.3 Oxigenadores sanguíneos

O pulmão é responsável pelas trocas entre o sangue o ambiente de oxigênio (O_2) e dióxido de carbono (CO_2). É composto por alvéolos, semelhantes a pequenos sacos, que se formam no final de cada bronquíolo e em sua volta uma rede de capilares. É revestido pela pleura, uma espécie de membrana e através dela cada célula absorve O_2 e expele

CO₂. O pulmão é um eficiente trocador de gás devido à grande área superficial gerada por sua rede capilar. A área total de troca da membrana é cerca de 80 m² e a sua espessura é de 1 µm. A capacidade total do pulmão é muito maior do que a necessária, sendo assim, pessoas com deficiência pulmonar podem ter uma vida normal (Stamatialis *et al.* (2007)).

2.3.1 Processo de oxigenação

Oxigenadores sanguíneos são usados durante processos cirúrgicos de coração onde o pulmão do paciente não pode funcionar normalmente e deve realizar as trocas gasosas de maneira eficiente sem danificar as propriedades do sangue. Segundo Stamatialis *et al.* (2007), os oxigenadores sanguíneos devem ser capazes de:

- oxigenar até 5 L/min de sangue venenos para a saturação da hemoglobina (95 a 100%) por períodos que podem chegar a horas;
- remover certo nível de CO₂ para evitar a acidose e a alcalose respiratória;
- exigir um volume inicial de sangue razoável, entre 1 e 4L;
- não causar danos ao sangue;
- ser simples e seguro;
- permitir esterilização;
- ser economicamente viável.

Na Figura 18 está ilustrado um tipo de oxigenador sanguíneo utilizado em cirurgias de coração aberto.

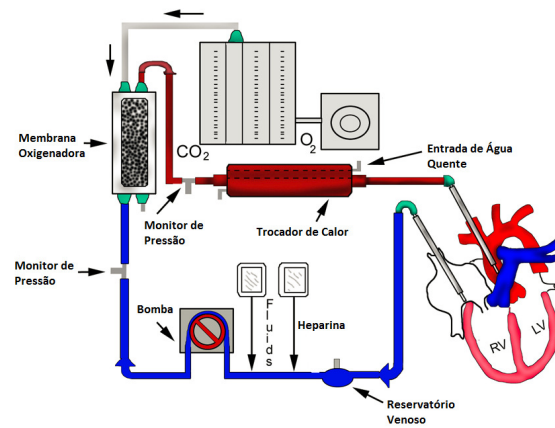


Figura 18: Ilustração de um típico oxigenador sanguíneo.

2.3.2 Histórico e evolução dos estudos

O trabalho pioneiro sobre os oxigenadores foi realizado entre as décadas de 1930 e 1950 por J.H. Gibbon. A primeira cirurgia que utilizou o disposto aconteceu na década de 1950. A máquina desenvolvida por Gibbon utilizava uma pequena torre preenchida com telas de aço inoxidável para contato com o sangue com contra fluxo de oxigênio (Baker, 2004). Com o passar dos anos três principais técnicas foram introduzidas para oxigenação e estão apresentadas a seguir.

1. Oxigenadores tipo película: as trocas gasosas ocorrem na superfície de um filme fino de sangue. Para o tratamento, é necessária uma grande área superficial e, portanto, um volume inicial grande de sangue.
2. Oxigenadores tipo bolha: bolhas de gás são introduzidos diretamente no sangue. A oxigenação é eficaz devido à alta área superficial das bolhas. Porém, os danos ao fluido são grandes devido ao estresse sofrido por ele pelas bolhas e, além disso, o cuidado em remover todas as bolhas é essencial.
3. Membranas oxigenadoras: o sangue é exposto ao oxigênio através de uma membrana gás-permeável. Atualmente, são os únicos utilizados (Baker, 2004).

Até a introdução dos oxigenadores com membranas em 1980 poucos procedimentos utilizavam os oxigenadores devido à quantidade necessária de sangue e aos danos ocasionados ao fluido. Inicialmente pesquisadores utilizavam membranas

permeáveis aos gases para realizar a separação física do fluido e do gás, evitando a formação de bolhas.

2.3.3 Membranas oxigenadoras

O oxigenador de membrana representa uma significativa descoberta no desenvolvimento da oxigenação sanguínea. O dispositivo não entra em contato direto com o sangue o que diminui o risco de embolias e não necessita de um sistema de remoção de gás. Além disso, tem uma capacidade igual de oxigenação em comparação aos outros mecanismos, no entanto, requer um volume inicial menor de sangue para alcançar a taxa de transferência de gás suficiente, pois utiliza um mecanismo similar ao do pulmão natural (Iwahashi *et al.* (2004)). Desde os primeiros estudos foi demonstrado que a escolha do material da membrana é crítica, pois deve ser compatível ao sangue e permeáveis ao O₂ e ao CO₂, ter espessuras muito finas que apresentam mínima resistência ao fluxo do sangue e aos gases respiratórios (Drummond *et al.* 2005). Esses foram os principais fatores que dificultaram o desenvolvimento dos oxigenadores de membrana. Os primeiros oxigenadores utilizavam membrana de borracha, especialmente silicone que apresenta vantagens excelentes em termos de biocompatibilidade, permeabilidade a gases e baixo vazamento do plasma. Atualmente outros materiais são usados como poliolefinas e outros polímeros. Poli (4-metil 1 –penteno) (TPX) tem boas propriedades como dispositivo de pulmão artificial (Stamatialis *et al.* 2007).

O princípio de funcionamento baseia-se na necessidade de se aumentar a captação de oxigênio e a eliminação de dióxido de carbono com um determinado fluxo de sangue facilitando o controle de transferência de gases, conforme mostrado na Figura 19. O princípio envolvido é o da difusão. As trocas gasosas devem ocorrer na menor superfície possível minimizando os traumas impostos ao sangue e o volume inicial deve ser pequeno a fim de evitar hemodiluição excessiva e transfusões desnecessárias de sangue e de seus derivados.

A difusão e a transferência dos gases são complexas devido às inúmeras barreiras. Apresentam solubilidades baixas no sangue, portanto elevado fluxo de sangue é necessário através da membrana, cerca de 2 a 4 L (Stamatialis *et al.* 2007). Além disso, o oxigênio após ultrapassar a barreira da membrana deverá difundir-se no sangue. O

dióxido de carbono é cerca de vinte vezes mais solúvel que o oxigênio e é eliminado com facilidade pela simples diferença de pressão através da membrana. Portanto, o ponto chave no projeto de um oxigenador de membrana é o transporte de CO_2 . (Drummond *et al.* 2005, Stamatialis *et al.* 2007). Esse processo de transferência depende totalmente do material da membrana.

Na década de 80 os oxigenadores eram de fibras capilares. Nesse dispositivo o gás circula no interior das fibras, tem um reservatório rígido de dupla função que contém um permutador de calor. Esse sistema de perfusão sanguínea intracapilar oferece resistência à pressão induzida que favorece a hemólise, assim, atualmente é adotado o sistema de perfusão extracapilar. Membranas microporosas de fibra oca são utilizadas para tratamentos a breves, já para aplicações em longo prazo membranas de fibra oca não – microporosas são preferenciais.

Essa terapia tem visto progressos técnicos impressionantes relacionados a bombas, oxigenadores e biocompatibilidade das membranas. O desafio das pesquisas neste momento é tornar os dispositivos mais comerciais em nível de preços e facilidade de uso.

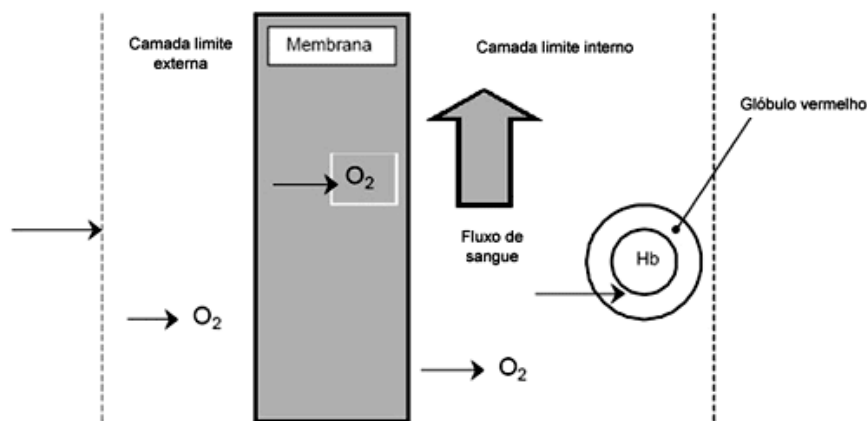


Figura 19: Esquema de transferência de O_2 no processo de oxigenação. Fonte: Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (2005).

2.4 Engenharia de Tecidos

A engenharia de tecidos originou-se através das cirurgias reconstrutivas, onde o tecido do doador é transplantado para recuperar a função do tecido danificado. Esses

procedimentos enfrentam muitas dificuldades operacionais, tais como, rejeição do órgão, transmissão de patógenos, bem como, o número escasso de doadores.

A aplicação de tecidos autógenos surge como alternativa para solucionar esses obstáculos, principalmente em termos de rejeição e de dependência de doadores (Stamatialis *et al.* 2007). Os transplantes de órgãos são tema de debate há anos, porém, a engenharia de tecido *in vitro* para reparar tecidos danificados *in vivo* ganhou destaque há apenas duas décadas e este tem sido o assunto de um grande número de pesquisas.

2.4.1 Desenvolvimento de scaffolds

A fabricação de *scaffolds* é o foco da maioria desses estudos. *Scaffold* é uma construção tridimensional que serve como suporte temporário ou permanente para células isoladas crescerem formando um novo tecido antes de serem transplantadas (Stamatialis *et al.* 2007). A estrutura interna do andaime ajuda a determinar o tipo de tecido gerado (Edwards *et al.* 2004). A Figura 20 mostra de modo esquemático o princípio da engenharia de tecidos.

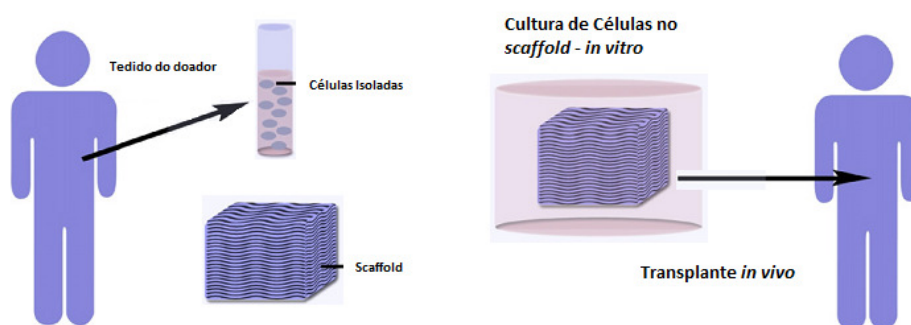


Figura 20: Princípio da engenharia de tecido.

Diversas características precisam ser consideradas para o projeto dos modelos do *scaffold*. Deve ser altamente poroso, ter uma elevada área superficial em relação ao volume, garantir o transporte suficiente de nutrientes para as células, remover os resíduos dos produtos, garantir a penetração, migração e proliferação celular. Para tamanhos de poros muito pequenos, as células são incapazes de penetrar inicialmente no *scaffold* e posteriormente migrar para outras regiões do mesmo. Para poros muito grandes as células não conseguem superar o poro durante a proliferação, inibindo a

geração de novo material (Edwards *et al.* 2004). Além desses aspectos, deve ter boa propriedade mecânica comparável ao tecido *in vivo* e deve ser facilmente conectado ao sistema de vascularização do hospedeiro (Stamatialis *et al.* 2007).

O material do *scaffold* deve ser biocompatível, degradar em conjunto com a regeneração de tecidos e a superfície deve promover a fixação e proliferação celular. A biocompatibilidade é uma função do material que compõe o dispositivo e é influenciado pelas propriedades químicas do substrato e topografia da superfície. Polímeros sintéticos e naturais, e materiais cerâmicos têm sido investigados extensivamente e apresentam vantagens, pois as características mencionadas acima podem ser alcançadas. No entanto, moldar o *scaffold* para se ajustar as cavidades das geometrias complexas e incorporar as células ao hospedeiro necessitando de cirurgias abertas são algumas desvantagens (Gunatillake e Adhikari, 2003).

Para tecidos “moles”, como por exemplo, músculos, geralmente são utilizados polímeros. Enquanto que para tecidos “duros”, tal como os ossos, a gama de materiais é maior incluindo, além dos polímeros, materiais cerâmicos, metais e compósitos. Ao se trabalhar com duas ou mais classes de materiais a melhoria das propriedades mecânicas pode ser alcançada.

Polímeros sintéticos biodegradáveis têm grande aplicação na construção dos *scaffolds* temporários dentro da engenharia de tecidos. São muito atrativos devido às suas propriedades mecânicas, cinética de degradação e por permitirem vários formatos com as características morfológicas porosas desejadas para o crescimento dos tecidos (Gunatillake e Adhikari, 2003). Além disso, podem ser caracterizados com grupos funcionais químicos que potencializam e induzem esse crescimento. Já para *scaffolds* que irão permanecer no corpo do paciente são utilizados compostos biológicos.

Outra linha de pesquisa baseia-se no desenvolvimento de composições polimerizáveis que possam atuar como sistemas de entrega celulares na forma de pasta ou líquido injetável. Estes estão se tornando cada vez mais atraentes em aplicações de engenharia de tecidos (Gunatillake e Adhikari, 2003). A possibilidade de aplicação do gel sem cirurgia surge como um grande benefício, além de permitir o enchimento das cavidades das geometrias complexas e uma boa ligação ao tecido do hospedeiro. Esses sistemas de polímeros também devem ter uma estrutura porosa para facilitar o fluxo de nutrientes para as células durante seu crescimento e proliferação. Essas composições

poliméricas também podem ser aplicadas na fabricação dos *scaffolds*, suprindo os problemas de geometria.

O método de fabricação é que determina as propriedades do *scaffold*, inclusive estruturais e, por isso, é importante a análise das mesmas na hora da escolha do processo. A Figura 21 mostra diferentes estruturas de *scaffolds* produzidos a partir de diferentes métodos.

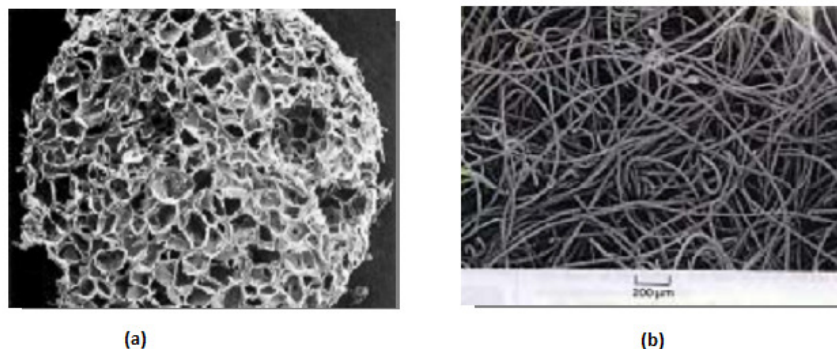


Figura 21: (a) *scaffold* de configuração esponjosa e (b) de configuração fibrosa. Fonte: (Gunatillake e Adhikari, 2003).

Uma ampla gama de técnicas de fabricação de membranas é utilizada em aplicações de engenharia de tecidos e em particular na fabricação de *scaffold*, por exemplo, separação de fase induzida por meio de líquido, separação de fase termicamente induzida, evaporação e processo de separação de fases (Stamatialis *et al.* 2007). Através do processo de separação de fases é possível produzir as membranas de fibra oca. A vantagem das fibras ocas é a criação de grande variedade de porosidade, tamanho de poro e morfologia. Como desvantagem, o uso desta técnica implica na utilização de solventes orgânicos que podem deixar resíduos após o processamento e, portanto, eventualmente prejudicar as células. Assim, é essencial a lavagem dos *scaffolds* antes de seu contato com as células.

2.4.2 Pesquisas na Área

Como o campo de engenharia de tecidos ainda é muito recente, a aplicação clínica dos produtos derivados de engenharia de tecidos ainda é prematura. As pesquisas atuais baseiam-se no aperfeiçoamento dos biorreatores para a proliferação das células,

melhoramento da arquitetura, da organização e dos materiais dos *scaffolds*. Os estudos analisados recentemente abrangem a aplicação da engenharia de tecido para reconstrução de órgãos específicos e aprimoramento das propriedades dos *scaffolds*.

Edwards *et al.* (2004) publicaram resultados sobre melhorias de projetos de *scaffolds* têxteis na reconstrução do ligamento cruzado anterior, através da análise de biocompatibilidade dos mesmos. Para tanto avaliaram oito diferentes polímeros: fibras descontínuas de polipropileno (PP), poliéster (PET), viscose raiom, para-amida, carbono, politetrafluoretileno (PTFE), ácido de poli-L-láctico (PLLA) e ácido poliglicólico (PGA). Como citado anteriormente, a biocompatibilidade do *scaffold* depende da topografia de superfície. Antes de iniciar o experimento, os autores fizeram uma avaliação da superfície dos oito materiais testados. A Figura 22 ilustra as imagens obtidas da topologia da superfície das fibras utilizadas para o experimento de biocompatibilidade:

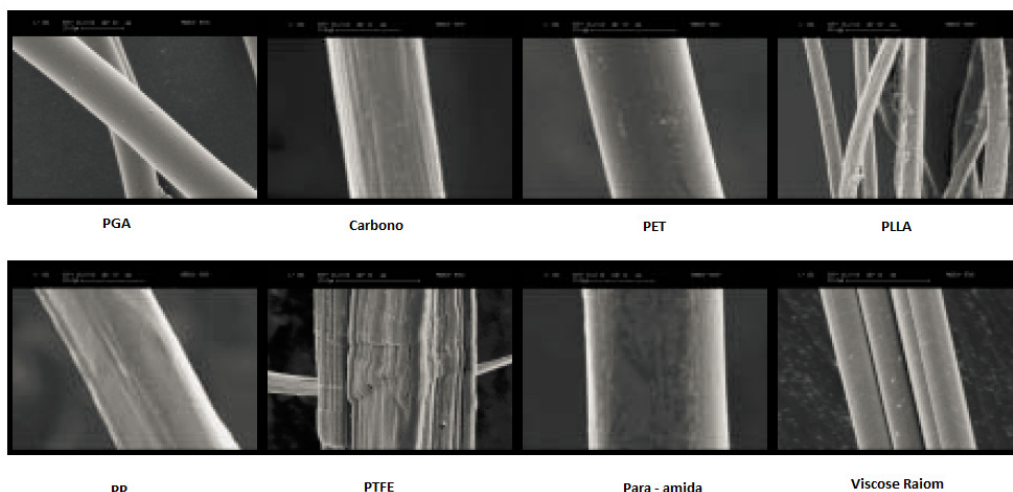


Figura 22: Imagem da topologia da superfície das fibras utilizadas para o experimento de biocompatibilidade. Fonte: Edwards *et al.* (2004).

As fibras foram postas em contato com meios de cultura biológico em condições para garantir a semeadura das células. Após 72 horas de experimentos observaram que a viscose raiom obteve o menor número de células anexadas. O aumento do nível de células foi encontrado com o PTFE, PP, PET, PGA, para- amida e PLLA, respectivamente. A maior adesão coube ao carbono, Edwards *et al.* (2004) atribuíram a diferença de semeadura como uma função da topologia do substrato. Ao contrário do que é visto na teoria, para este estudo superfícies mais suaves apresentaram maior células anexadas, como é o caso do carbono (Figura 22). Os autores destacam que para melhor entendimento dos resultados outras propriedades deveriam ser consideradas nas pesquisas.

Estes resultados apontam a importância das pesquisas para melhor entendimento do comportamento dos materiais na engenharia de tecidos.

Seguindo a mesma linha de estudos na aplicação da engenharia de tecidos na área ortopédica, Karageorgiou e Kaplan (2005), publicaram uma importante revisão sobre o efeito da porosidade de *scaffolds* compostos de biomateriais na osteogênese. *Scaffold* para regeneração óssea deve atender certos critérios para servir esta função, incluindo propriedades mecânicas semelhantes às da reparação óssea, biocompatibilidade e biodegradabilidade a uma taxa compatível com a remodelação (Karageorgiou e Kaplan, 2005). Os poros são necessários para a formação do tecido ósseo, pois permitem a migração e proliferação de células osteoblastos e mesenquimais, bem como, a vascularização. Uma superfície porosa melhora a mecânica de bloqueio entre o implante de biomaterial e o osso natural, proporcionando mais estabilidade mecânica nesta relação crítica. Segundo Karageorgiou e Kaplan (2005), a porosidade e o tamanho de poros não podem ser sugeridos como um guia geral para melhorar os resultados dos tecidos ósseos devido à ampla gama de recursos *in vivo* e a diversidade de biomateriais e células tanto *in vitro* quanto *in vivo*. No entanto, é notável que alta porosidade e grande tamanho de poros melhoram a integração e crescimento ósseo do implante após a cirurgia. No entanto, através das pesquisas dos autores, constataram que andaimes fabricados a partir de biomateriais com alta taxa de degradação não devem apresentar alta porosidade, uma vez que o rápido esgotamento do biomaterial será comprometedora a integridade mecânica e estrutural antes da substituição do osso recém-formado. Por outro lado, *scaffolds* com materiais com baixa taxa de degradação e robustas propriedades mecânicas podem ser altamente porosas. Desta forma, é evidente pelo que foi apresentado anteriormente, que quando se avalia a porosidade a taxa de degradação do *scaffold* deve ser levada em conta.

Associados as propriedades mecânicas existe um limite superior de porosidade e tamanho dos poros. Um aumento no volume de vazios resulta em uma redução na força do andaime o que pode ser crítico para a regeneração da carga dos ossos. O desafio das pesquisas é o desenvolvimento de materiais que à medida que o tamanho do poro aumenta não ocorram alterações nas suas propriedades mecânicas. Além do mais, é preciso considerar outros fatores, como: a natureza do biomaterial e as condições de processamento utilizadas na fabricação dos *scaffolds* tridimensionais (Karageorgiou e Kaplan, 2005).

Diversas técnicas têm sido estudadas para alcançar este objetivo. Uma delas é a lixiviação com sal, onde é possível obter um gradiente de poros através das fibras. A Figura 23 mostra resultados parciais desta pesquisa.

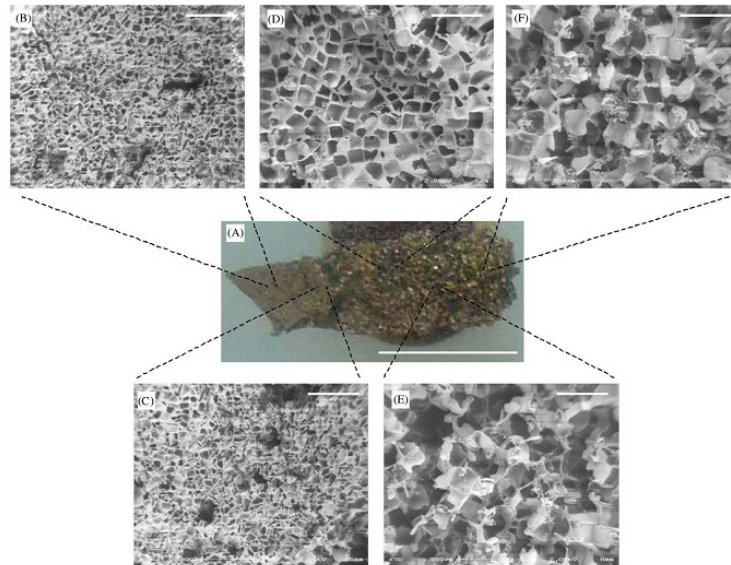


Figura 23: Micrografias do gradiente de tamanho dos poros através de uma fibra de seda. O tamanho dos poros é aproximadamente: (b) 76,3 μm , (c) 100,7 μm , (d) 182,0 μm , (e) 221,3 μm e (f) 260,3 μm . Fonte: Edwards *et al.* (2004).

Outra linha de pesquisa propõe algoritmos computacionais para otimização da topologia, onde se busca o emparelhamento de diferentes porosidades com as geometrias de *scaffolds* para certas propriedades mecânicas.

A versatilidade dessas técnicas permitirá a fabricação de implantes com porosidades diferentes, tamanhos de poros e propriedades mecânicas que podem se aproximar da complexa arquitetura do osso e otimizar a sua regeneração (Karageorgiou e Kaplan, 2005).

3 CONCLUSÕES

Na área médica o desenvolvimento e aprimoramento dos materiais das membranas resultam em expectativas promissoras para os pacientes que necessitam dos tratamentos. Foi notável a evolução dos estudos nos últimos anos, porém, nos processos de diálise o índice de mortalidade, morbidade, bem como, os incômodos pós-procedimento dos pacientes não foi diminuído. O efeito da biocompatibilidade das membranas ainda não foi totalmente entendido e a grande parte das pesquisas aponta essa propriedade como chave no aperfeiçoamento dos seus materiais. O desenvolvimento e aprimoramento das membranas sintéticas aparecem como o caminho para contornar problemas operacionais. Nota-se uma preocupação cada vez mais por parte dos pesquisadores que os resultados laboratoriais impactem positivamente na vida dos pacientes.

Em outra aplicação de membranas, a oxigenação sanguínea, o surgimento das membranas oxigenadoras permitiu que os dispositivos conseguissem simular quase que perfeitamente a operação do órgão em substituição. Cabe às pesquisas tornar esses dispositivos mais fáceis de utilizar e economicamente viáveis a qualquer instituição.

A engenharia de tecidos surge como um ramo promissor de aplicação das membranas. O entendimento das propriedades dos materiais que compõem os *scaffolds* ainda é prematuro e necessita de aprimoramento. Essa área médica é extremamente rica e seu desenvolvimento minimizaria alguns problemas encontrados nos transplantes de órgãos. Ainda é preciso encontrar um meio de aplicação dos resultados obtidos em laboratório com animais em seres humanos e este aponta como um dos principais desafios.

Concluiu-se que a aplicação das membranas na área médica se tornou em um dos principais procedimentos para salvar e manter vidas. A necessidade de parcerias entre as áreas médicas e de engenharia se torna essencial para o aprimoramento dos aspectos mencionados neste trabalho.

Desta forma, serão possíveis os desenvolvimentos de pesquisas e técnicas que efetivamente auxiliarão na busca do tratamento mais adequado para cada paciente.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AUCELLA F., VIGILANTE M., GESUETE A., *Review: The Effect of Polymethylmethacrylate Dialysis Membrane on Uraemic Pruritus*, NDT Plus [Suppl 1], p. i8 – i11, 2010;

BAKER R.W., *Membrane Technology and Applications*, 2nd Edition, 2004.

BANCHE G., ALLIZOND V., GIACCHINO F., MANDRAS N., ROANA J., BONELLO F., BELARDI P., TULLIO V., MERLINO C., CARLONE N., CUFFINI A.M., *Effect of Dialysis Biocompatibility on Polymorphonuclear Granulocyte Activity in Dialysis Patients*, Nephrol Dial Transplant Vol. 26, p. 3532 – 3538, 2006.

BARZIN J., KHULBE K.C., MATSUURA T., MADAENI S.S., MIRZADEH H., *Characterization of Polyethersulfone hemodialysis Membrane by Ultrafiltration and Atomic Force microscopy*, Journal of Membrane Science Vol 237, p. 77-85, 2004.

CLARK W.R., HAMBURGER R.J. LYSAGHT M.J., *Effect of Membrane Composition and Structure on Solute Removal and Biocompatibility in Hemodialysis*, Kidney International Vol.56, p. 2005-2015, 1999.

DRUMMOND M., DOMINGO M.B., OLIVEIRA A.M.L., CAMIM A.S., KAWASAKI O., SANDOVA G.H., *Desenvolvimento tecnológico dos oxigenadores de membrana*, Revista Brasileira de Cirurgia Cardíaca Vol. 20, n°4, 2005.

EDWARDS S.L., MITCHELL W., MATTHEWS J.B., INGHAM E., RUSSELL S.J., *Design of Nonwoven Scaffold Structures for Tissue Engineering of the Anterior Cruciate Ligament*, AUTEX Research Journal Vol.4, 2004.

GUNATILLAKE P.A., ADHIKARI R., *Biodegradable Synthetic Polymers for Tissue Engineering*, European Cells and Materials Vol. 5, p. 1-16, 2003.

HARTMANN J., FRICKE H., SCHIFFI H., *Biocompatible Membranes Preserve Residual Renal Function in Patients Undergoing Regular Hemodialysis*, American Journal of kidney Diseases Vol.30, n° 3, p. 366-373, 1997.

HOENICH N.A., *Update on the Biocompatibility of Hemodialysis Membranes*, Hong Kong J Nephrol Vol. 6, n° 2, 2004.

IWAHASHI H., YURI K., NOSE Y., *Development of the oxygenator: past, present and future*, J. Artif. Organs 7, 2004.

JÚNIOR J.E.R., *Revisão/Atualização em Diálise: Membranas Biocompatíveis no Tratamento Dialítico na Insuficiência Renal Aguda*, J. Bras. Nefrol. Vol.18, p. 56-58, 1996.

KARAGEORGIU V., KAPLAN D., *Porosity of 3d Biomaterial Scaffolds and Osteogenesis*, Biomaterials Vol. 26, p. 5474-5491, 2005.

LESAFFER G., SMET R.D., LAMEIRE N., DHONDT A., DUYM P., VANHOLDER R., *Intradialytic Removal of Protein – Bound Uraemic Toxins: Role of Solute Characteristics and of Dialyzer Membrane*, Nephrol Dial Transplant, p. 50-57, 2000.

LUGON J.R., MATOS J.P.S., WARRAK E.A., *Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos – Hemodiálise*, cap. 49, p. 869-907, <http://pt.scribd.com/doc/6847093/Indice-Riellapdf>, acessado em 04/11/2011.

MADSEN B.R., *Characterization and Physicochemical Modifications of Polymer Hollow Fiber membranes for Biomedical and Bioprocessing Applications*, Utah State University Digital Commons@USU, 2010.

NECHIFOR G., VOICU S.I., NECHIFOR A.D., GAREA S., *Nanostructured Hybrid Membrane Polysulfone-Carbon Nanotubes for Hemodialysis*, Desalination Vol. 241, p. 342-349, 2007.

PANICHI V., RIZZA G.M., TACCOLA D., PAOLETTI S., MANTUANO E., MIGLIORI M., FRANGIONI S., FILIPPI C., CARPI A., *C-reactive Protein in Patients on Chronic Hemodialysis With Different Techniques and Different Membranes*, Biomedicine & Pharmacotherapy Vol60, p. 14-17, 2005.

STAMATIALIS D.F., PAPPENBURG B.J., GIRONÉS M., SAIFUL S., BETTAHALLI S.N.M., SCMITMEIER S., WESSLING M., *Medical Applications of Membrane: Drug Delivery, Artificial Organs and Tissue Engineering*, Journal of Membrane Science Vol. 308, p. 1-34, 2007.

ULBRICHT M., *Advanced Functional Polymer Membranes*, Polymer Vol. 47, p. 2217-2262, 2006.

VAUSSENAT F., CANAUD B., BOSC J. Y., LEBLANC M., MORANGUES H. L., GARRED L.J., *Intradialytic Glucose Infusion Increases Polysulphone Membrane Permeability and Post – Dilutional Hemodiafiltration Performances*, Nephrol Dial Transplant Vol.15, p. 511-516, 2000.