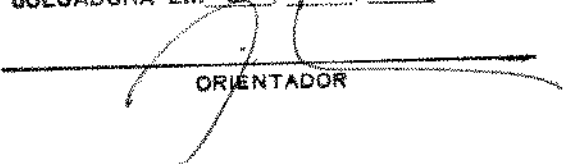


ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE A REDAÇÃO FINAL  
DA TESE DEFENDIDA POR Waldyr Parcelari  
Novello E APROVADA PELA  
COMISSÃO JULGADORA EM 29/11/91.

  
ORIENTADOR

S I S T E M A   P A R A   C O N C E N T R A Ç A O  
E   L A V A G E M   D E  
H E M A C I A S

*Waldyr Parcelari*

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE ENGENHARIA MECANICA


Tese de: Mestrado

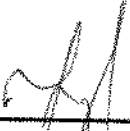
Título da Tese: Sistema para Concentração e  
Lavagem de Hemácias

Autor: Waldyr Parolari Novello

Orientador: Prof. Dr. Antônio Celso Fonseca de  
Arruda†

Aprovado por:

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Antonio Celso Fonseca de Arruda, Presidente

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. José Francisco Biscegli

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Carmo Antonio de Souza

Campinas, 29 de novembro de 1991.

Dedico esta tese a minha  
mãe Fernanda e a minha  
noiva Paula.

## AGRADECIMENTOS

A Macchi Engenharia Biomédica Ltda pela oportunidade e apoio dados para realização deste trabalho.

Ao Dr. José Francisco Biscegli que sempre me incentivou e apoiou.

A Paula Amaral Pedroso pela inestimável ajuda na redação final da tese.

Aos colegas Gilberto Aparecido Alfredo, Cassio Hideyoshi Hanashiro e Soluete Mario da Paz que muito contribuíram na construção dos protótipos e na realização dos testes.

Aos integrantes do laboratório de pesquisas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia pela realização das análises laboratoriais.

A Claudia Vieira de Lima e Denise Minganti pelo grande auxílio na digitação da tese.

Ao Professor Antonio Celso Fonseca de Arruda pela orientação clara e objetiva.

## RESUMO

Esta tese consiste no projeto e construção de um sistema capaz de concentrar hemácias, removendo substâncias que em maiores concentrações podem causar danos ao organismo.

Foram projetados e construídos protótipos de dois sistemas com princípios diferentes de funcionamento, um sistema baseado na centrifugação a altas rotações de um dispositivo descartável e outro baseado na utilização de dispositivos constituídos por membranas na forma de fibras ocas.

São descritos os critérios do projeto e construção dos protótipos dos equipamentos utilizados nos dois sistemas.

O sistema por membrana apresentou menor custo e maior facilidade de operação que o sistema por centrifugação..

Foram realizados testes "in vitro" com o sistema por membrana e os resultados obtidos mostraram a viabilidade do sistema para a aplicação pretendida.

## ABSTRACT

This work consists of a project and the construction of a system capable of concentrating red blood cells and of removing substances that in high concentrations could cause damage to organism.

Prototypes of two systems based in diferent function principles were project and constructed. The first principle was based on centrifugation disposable devices at high levels of rotation. The second system was based on the utilization of devices composed of hollow fibers membranes.

The theoretical basis of design and construction of the prototypes was described for both systems.

The membrane system is cheaper and easier to operate than the centrifugation system.

Tests "in vivo" with the membrane system were performed and the results confirmed the viability of system.

SUMARIO:

I	- INTRODUÇÃO .....	3
	1.1- Estado da arte.....	4
	1.1.1- Equipamentos para autotransfusão e/ou concen- tração de sangue.....	4
	1.1.2- Processos que utilizam membranas.....	9
II	- OBJETIVOS.....	10
III	- MATERIAIS E METODOS.....	13
	3.1 - Sistema por centrifugação.....	13
	3.1.1- Princípio de operação.....	14
	3.1.2- Desenvolvimento do conjunto de tubos para con- dução de sangue.....	16
	3.1.3- Desenvolvimento da centrífuga.....	18
	3.1.4- Desenvolvimento do cone descartável.....	21
	3.2 - Sistema por membrana.....	25
	3.2.1- Método de utilização do sistema de concentraçõ após circulação extracorpórea com oxigenador de membrana.....	29
	3.2.2- Fibras ocas.....	31
	3.2.3- Projeto do dispositivo.....	34
	3.2.4- Método para produção dos protótipos.....	38
	3.2.5- Tratamento para hidrofilição.....	39
	3.2.6- Definição do processo de esterilização.....	41
	3.3 - Protótipos do sistema por centrifugação.....	42
	3.3.1- Protótipos do cone descartável.....	42
	3.3.2- Protótipo da centrífuga.....	45
	3.4 - Protótipos do sistema por membrana.....	47
	3.5 - Metodologia de estudo - Testes e avaliações.....	49
	3.5.1- Metodologia de estudo.....	49
	3.5.2- Protocolo de teste.....	55
	3.5.3- Testes e avaliações.....	57
IV	- RESULTADOS .....	58
V	- DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	69
VI	- CONCLUSÕES FINAIS .....	72

VII-	POSSIVEIS DESENVOLVIMENTOS DECORRENTES DESTE TRABALHO ..	73
VIII-	APENDICE 1 - ANALISE ECONOMICA .....	75
IX	- APENDICE 2 - ESTERILIZACAO .....	76
X	- APENDICE 3 - BIOCOMPATIBILIDADE .....	80
XI	- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	82



## I - INTRODUÇÃO

O receio da transmissão de doenças infecto-contagiosas pela transfusão de sangue contaminado tem aumentado a procura por soluções alternativas.

A autotransfusão, isto é, a coleta e reinfusão do sangue do próprio paciente para reposição do volume intravascular, tem sido uma técnica cada vez mais utilizada por apresentar como vantagens a eliminação do risco de transmissão de doenças infecto-contagiosas como: AIDS, sífilis, hepatite, entre outras, além de eliminar o risco de isoimunização e reduzir a ocorrência de reações pirogênicas e alérgicas.

Podemos dividir a autotransfusão em cinco categorias metodológicas:

1. "Para hemotórax traumático" - onde o paciente sofre grande perda de sangue em poucas horas. Neste caso, o sangue perdido pode ser coletado com anticoagulante, filtrado e reinfundido no paciente.

2. "Coleta e estocagem prévia do sangue" - onde o paciente que vai ser submetido a uma cirurgia eletiva deposita e estoca uma determinada quantidade do seu sangue em Bancos de sangue num período anterior à cirurgia. Este método tem como desvantagem o fato do sangue estocado apresentar concentrações anormais de eletrólitos tais como potássio e amônia, além do possível acúmulo de "debris".

3. "Antes de cirurgias com hemodiluição" - onde minutos antes de ser efetuada a hemodiluição coleta-se uma certa quantidade de sangue. O maior problema deste método é o aumento da diluição do sangue.

4. "Durante a cirurgia" - onde o sangue perdido no trans-operatório é filtrado e armazenado em bolsas para reinfusão no pós-operatório. Esta técnica tem as desvantagens da agressão aos elementos do sangue provocada pela aspiração e da administração do sangue com anticoagulantes que foram neutralizados no término da cirurgia.

5. "No pós-operatório" - este é o mais novo tipo de autotransfusão, tendo maior avanço com o desenvolvimento de equipamentos para manipulação de sangue. Consiste na coleta e recuperação do sangue residual em equipamentos utilizados no campo cirúrgico e nos centros de recuperação intensiva.

## 1.1 ESTADO DA ARTE

A revisão bibliográfica envolve duas áreas : uma que trata dos equipamentos para autotransfusão e/ou concentração de sangue e outra que trata dos processos que utilizam membranas.

### 1.1.1 SISTEMAS PARA AUTOTRANSFUSÃO E/OU CONCENTRAÇÃO DE SANGUE

A primeira transfusão autóloga registrada foi realizada em 1818, para tratamento de 10 mulheres que sofreram sangramento agudo no parto. Em 1915 com o desenvolvimento de um anticoagulante, tornou-se possível o armazenamento de sangue.

Até 1938, quando o primeiro banco de sangue foi criado, era comum o depósito de sangue da própria pessoa antes da cirurgia. A partir desta data, os bancos de sangue foram cada vez mais difundidos e a necessidade de sangue teve grande aumento com a II Guerra Mundial.

Em resposta às necessidades de 12 milhões de bolsas de sangue por ano, grupos americanos incentivaram a criação de bancos de sangue pessoais para assegurar o suprimento de sangue da nação. Estes grupos procuraram educar os profissionais médicos, e o público sobre os processos de utilização do sangue perdido em cirurgias, assim como tornar a transfusão autóloga uma prática comum.

Até 1970, a única contribuição dos equipamentos de auto-transfusão era a aspiração do sangue durante a cirurgia e a devolução do sangue ao paciente. No entanto, este processo era arriscado; pois algumas vezes os equipamentos provocavam a morte dos pacientes por injeção de bolhas e impurezas no fluxo sanguíneo.<sup>21</sup>

Em 1974, a "HAEMONECTICS CORPORATION OF BRAINTREE" associou os dispositivos de sucção a uma centrífuga que poderia rapidamente separar o sangue em vários componentes. Este equipamento foi denominado "CELL SAVER", e foi aprimorado com a adição de detectores de bolhas e processos de lavagem de sangue.<sup>24</sup>

Serão apresentados, a seguir, os sistemas atualmente disponíveis no mercado mundial:

1. Concentração do sangue contido em bolsas com a utilização de centrifugas:

Neste sistema, o sangue deve ser transferido para bolsas de sangue duplas que são colocadas em centrifugas com rotação de 3.500 r.p.m. durante 15 minutos.

Após a centrifugação, o plasma é transferido para a bolsa vazia e o concentrado de hemácias é misturado com soluções salinas e infundido no paciente.<sup>21</sup>

Este sistema é eficiente na concentração mas remove importantes constituintes do plasma.

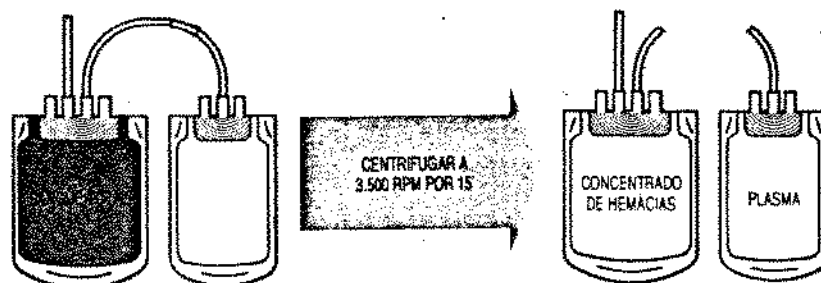


FIGURA 1.1  
PROCESSO DE CONCENTRAÇÃO

2. Utilizar hemoconcentradores para remoção do excesso de  $H_2O$ :

Neste sistema, o sangue é introduzido em um hemoconcentrador onde flui através de fibras ocas de celulose ou celulose modificada, dispostas paralelamente.

As fibras têm diâmetro interno de 200  $\mu m$  e sua espessura varia de 5 a 16  $\mu m$  conforme o fabricante. Os poros das fibras bloqueiam partículas com peso molecular acima de 10 Daltons, permitindo portanto a passagem de água e eletrólitos, mas não dos elementos do sangue e proteínas do plasma.<sup>14</sup>

Com este sistema não é possível "lavar" as hemácias.

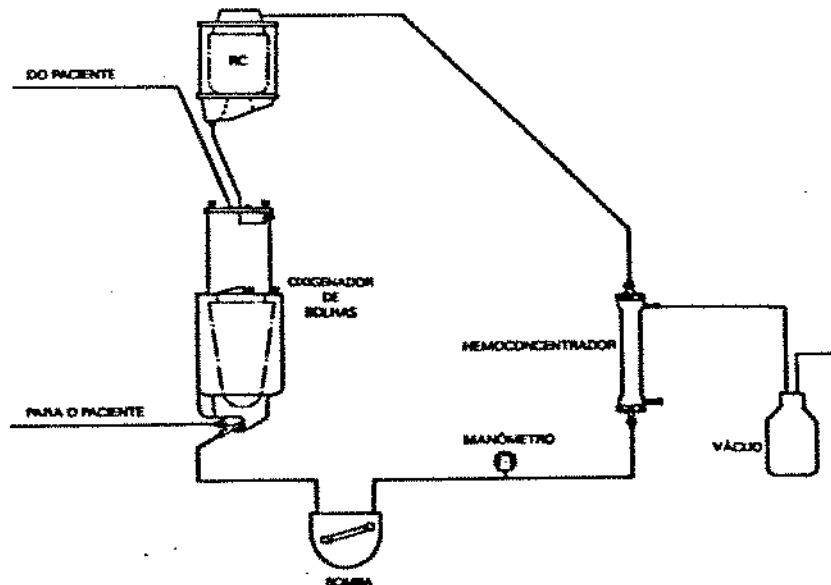


FIGURA 1.2  
DIAGRAMA DE FUNCIONAMENTO

3. Utilizar sistemas mecânicos para concentração e "lavagem" de hemácias ("Cell Saver");

Neste sistema, o sangue é transferido para um cone descartável (Fig. 2.3) que fixado, a uma centrífuga, permite a concentração e a lavagem de hemácias com solução salina. 3.24.42

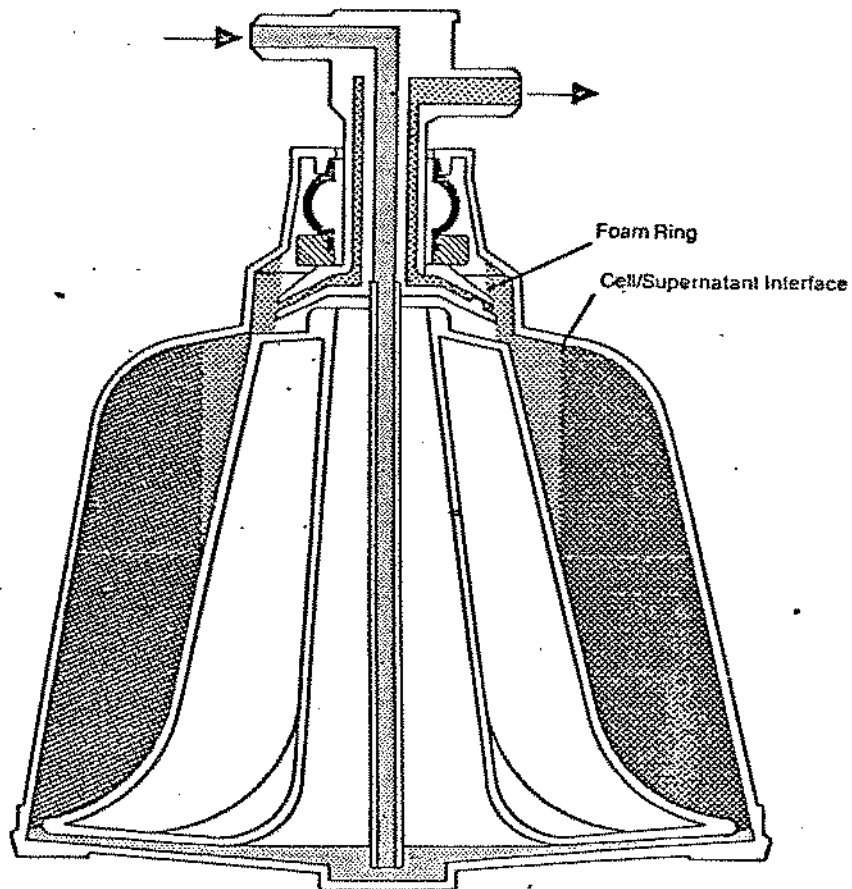


FIGURA 1.3  
ESQUEMA DO CONE DESCARTAVEL  
De Dideco.™

O sangue é coletado, misturado a um anticoagulante, aspirado por vácuo e temporariamente armazenado em um reservatório. Dele é bombeado para um cone rotativo onde a concentração de hemácias é efetuada em alta rotação (4.800 r.p.m.).

Quando o cone estiver totalmente preenchido, as hemácias são "lavadas" com solução salina a velocidades variáveis. Os fatores de coagulação ativados, hemoglobina livre, anticoagulantes e restos celulares são virtualmente eliminados.

Após serem "lavados", os glóbulos vermelhos são reinfundidos no paciente através de uma bolsa para reinfusão. O tempo utilizado para o processo varia entre 5 a 10 minutos.<sup>42</sup>

Este processo exige grande investimento na compra do equipamento e na compra dos cones que têm alto custo e só podem ser utilizados uma vez.

Estima-se que 2.500 a 3.000 equipamentos estejam sendo utilizados nos E.U.A., e seus preços variam de US\$ 17.000 a US\$ 35.000.<sup>21</sup>

## 1.1.2-PROCESSOS QUE UTILIZAM MEMBRANAS

Processos de membrana, devido à simplicidade e facilidade de utilização, estão sendo utilizados extensivamente em aplicações biológicas e médicas.

Vários tipos de membranas na forma plana ou de fibras ocas são agora disponíveis.

Para selecionarmos uma membrana para aplicações médicas, devemos analisar as propriedades químicas e físicas da membrana, assim como, o tipo de polímero, a afinidade aos componentes do sangue, tamanho médio do poro, distribuição dos poros e densidade de poros.

Na área de órgãos artificiais, que envolve o tratamento de doenças pela substituição de órgãos com problemas funcionais, a tecnologia de membranas é de fundamental importância para novos desenvolvimentos.

As aplicações clínicas mais comuns de processos com membranas são: tratamento de doenças renais por diálise, remoção do excesso de fluido por ultrafiltração e para oxigenação e remoção do dióxido de carbono do sangue venoso em suporte respiratório.<sup>28, 34</sup>

### TIPOS DE MEMBRANAS PARA USO MEDICO :

#### A-) Para hemodiálise:

Membranas de celulose, especialmente Cuprophan™, têm tido importância fundamental para o estabelecimento da hemodiálise como uma terapia clínica de rotina. Principalmente devido à difusibilidade, a baixa trombogenicidade e as boas propriedades mecânicas.

Outros materiais utilizados na fabricação de fibras ocas para hemodiálise são: acetato de celulose, polisulfona, poliacrilonitrila, polimetilmetacrilato, polietilvinilalcool.

B-) Para oxigenação e remoção do  $\text{CO}_2$  do sangue:

Um componente importante do circuito de circulação extracorpórea é o pulmão artificial que transporta oxigênio para o sangue e remove dióxido de carbono.

O pulmão artificial pode ser de 2 tipos: por formação de bolhas ou por transferência de massa através de membranas.

O transporte de gás no tipo Membrana é baseado no gradiente da concentração de gás no sangue e na câmara de gás adjacente.

As membranas utilizadas são disponíveis em filmes ou fibras ocas. Estas membranas são constituídas basicamente por Polipropileno, Polietileno ou Silicone.

Para a escolha de uma membrana na forma de fibras ocas, devem ser consideradas as seguintes propriedades: porosidade, permeabilidade gasosa, permeabilidade a água, concentração, pressão de explosão, limite de tração e alongamento.



## II-OBJETIVOS

O objeto desta tese é um método de autotransusão no pós-operatório e consiste no projeto e construção de um sistema capaz de concentrar hemácias, removendo: hemoglobina livre, restos celulares, heparina e fatores de coagulação ativados, substâncias estas que, dependendo da quantidade, podem vir a causar danos ao organismo.

Pretende-se com ele, colocar à disposição da comunidade médica, um meio rápido, eficiente, não lesivo aos constituintes sanguíneos, de fácil operação e baixo custo, que irá possibilitar o reaproveitamento do sangue do próprio paciente, principalmente em cirurgias cardíacas de coração aberto, onde utiliza-se a "Circulação Extracorpórea" (CEC).

A CEC é utilizada para possibilitar que o ato cirúrgico seja efetuado com os pulmões e coração parados.

O circuito extracorpóreo é constituído por tubos, reservatórios de sangue, dispositivo para oxigenação e remoção de CO<sub>2</sub> do sangue, dispositivo trocador de calor, etc... Estes circuitos são comumente preenchidos com soluções salinas, que irão diluir o sangue do paciente quando a CEC tiver início.

Durante a cec, o sangue é desviado do coração e dos pulmões. O procedimento consiste em recolher através de cânulas o sangue que chega ao coração direito do paciente pelas veias cava e levá-lo a um dispositivo oxigenador, sendo novamente reinfundido no paciente, com o auxílio de uma bomba comumente do tipo peristáltica, em um ponto do seu sistema arterial, geralmente a artéria aorta.

Após fornecer o oxigênio e remover o CO<sub>2</sub> do organismo, o sangue retorna às veias cava de onde é novamente desviado para o oxigenador. Este processo é feito continuamente durante todo o tempo necessário à correção da lesão cardíaca e dele depende a preservação da integridade e da função de todos os órgãos do paciente.

Ao final da CEC, restará um determinado volume de sangue no circuito. Este sangue estará diluído e terá, devido à agressão da bomba e dos componentes do circuito, hemoglobina livre no plasma e restos celulares oriundos do rompimento de hemácias. Conterá também heparina que é um anticoagulante de utilização comum em CEC. Uma excessiva hemodiluição pode resultar em um baixo transporte de oxigênio e comprometer o equilíbrio hemostático pela diluição das proteínas do plasma e dos fatores de coagulação.

Na maioria dos casos, o paciente ainda necessita de sangue após a CEC e as alternativas são:

1. Desprezar o sangue remanescente no circuito e administrar sangue homólogo, apresentando as desvantagens citadas anteriormente.
2. Administrar o sangue diluído, contendo hemoglobina livre, restos celulares e heparina no paciente. Isto elevará a pressão arterial, exigindo a administração de diuréticos no pós-operatório e poderá causar problemas no controle de coagulação e no funcionamento de órgãos como o rim.
3. Coletar o sangue em bolsas e concentrá-lo através de centrifugas.
4. Remover o excesso de água do sangue utilizando hemoconcentradores e infundi-lo no paciente.
5. Utilizar métodos para concentrar e "lavar" hemácias, que tornam possível a administração do próprio sangue do paciente em condições adequadas.

O objetivo deste trabalho enquadra-se nos métodos da alternativa número 5, com especial atenção para o desenvolvimento de um sistema com custo compatível com a realidade brasileira.

### III-MATERIAIS E METODOS

Foram desenvolvidos 2 sistemas com princípios de funcionamento diferentes: um que utiliza a centrifugação de um dispositivo descartável e outro que utiliza membranas microporosas na forma de fibras ocas.

#### 3.1.SISTEMA POR CENTRIFUGAÇÃO

Este sistema é constituído por:

- 1 cone de material plástico descartável
- 1 centrífuga
- 1 reservatório de sangue com filtros
- 1 bomba peristáltica
- Tubos para condução de sangue

A bomba peristáltica pode ser utilizada tanto de máquinas para circulação extracorpórea como de máquinas ou módulos para hemodiálise.

Existem reservatórios de sangue disponíveis no mercado brasileiro que preenchem os requisitos básicos, não sendo necessário seu desenvolvimento ou que sejam efetuadas quaisquer adaptações.

O conjunto de tubos para condução do sangue é constituído por tubos e conectores utilizados nos circuitos de hemodiálise e circulação extracorpórea.

Portanto, os componentes do sistema que exigem um desenvolvimento mais aprofundado são o Cone Descartável e a Centrífuga.

### 3.1.1-PRINCIPIO DE OPERAÇÃO

O sangue é coletado do circuito de circulação extracorpórea ou do campo cirúrgico e se necessário misturado a anticoagulantes. E então aspirado por vácuo para um reservatório de sangue.

Do reservatório é bombeado para um cone, onde a concentração e a lavagem de células são efetuadas.

Este cone estará acoplado a uma centrífuga de alta rotação, que mantém os glóbulos vermelhos na parte inferior do cone.

Uma solução salina utilizada para lavagem das hemácias é infundida no cone.

Desta forma, hemoglobina livre, anticoagulantes, fatores de coagulação ativados e restos celulares são removidos das hemácias.

Após 5 a 10 minutos de processo, as hemácias estarão prontas para serem infundidas no paciente.

Portanto, o processo é composto por 3 ciclos:

1º CICLO ( ≈ 2 min ):

Infundir sangue no cone com uma vazão aproximada de 300 ml/min até que as hemácias atinjam o nível estabelecido.

2º CICLO ( ≈ 5 min ):

Infundir aproximadamente 1 litro de solução salina para lavagem com vazão de 100 a 300 ml/min, até o clareamento do líquido sobrenadante.

3º CICLO:

Aspiração das hemácias concentradas para uma bolsa de infusão.

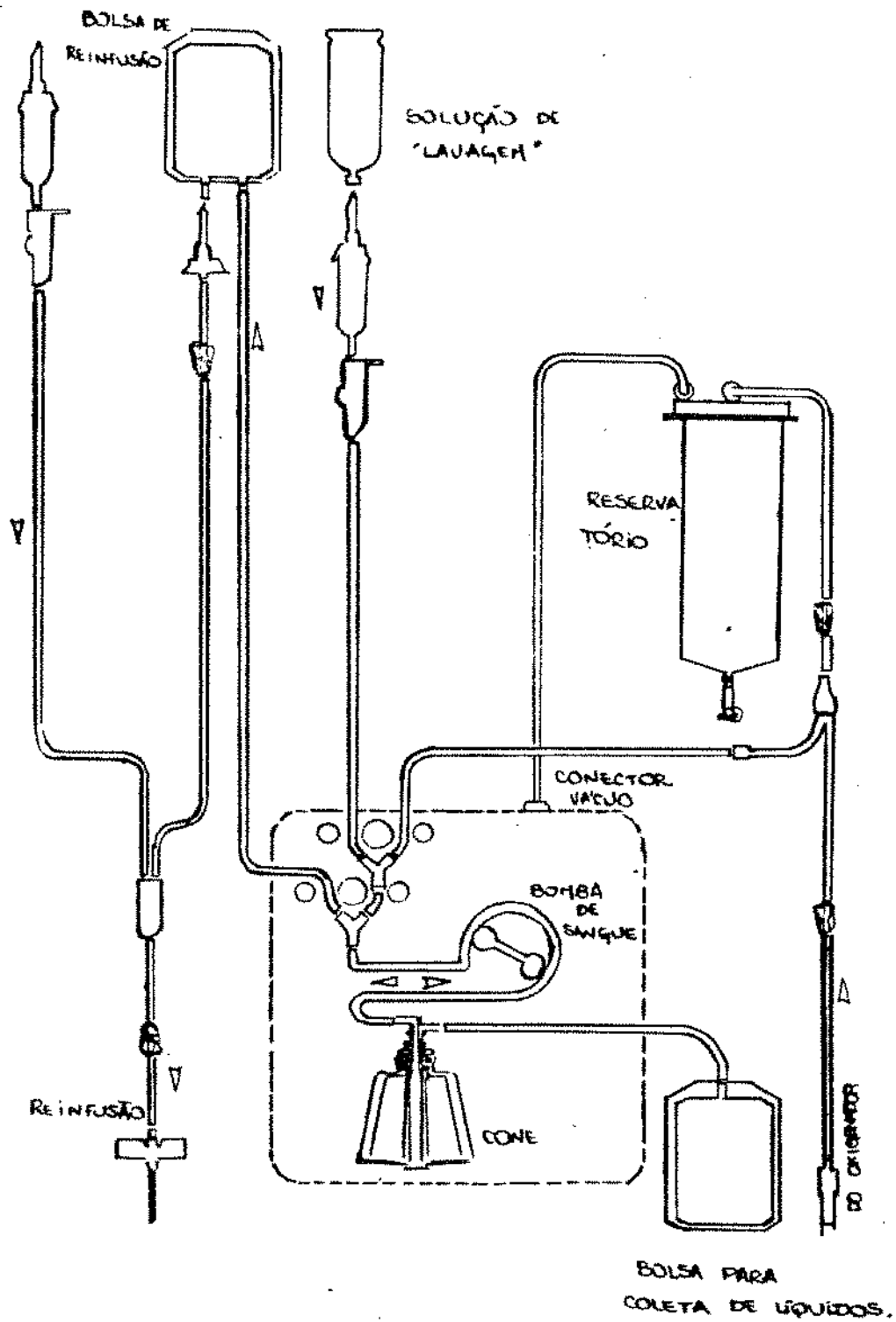


FIGURA 3.1  
 DIAGRAMA DE FUNCIONAMENTO

### 3.1.2 DESENVOLVIMENTO DO CONJUNTO DE TUBOS PARA CONDUÇÃO DE SANGUE

Os tubos utilizados são constituídos por policloreto de vinila atóxico cristal acoplados a conectores do mesmo material.

Todas as extremidades dos tubos são protegidas por tampões constituídos de etileno acetato de vinila, fabricados em cores variadas, a fim de permitir uma melhor identificação dos tubos no momento da montagem do sistema.

O conjunto é composto por tubos com diâmetro interno de 1/4" e 1/8" e por 2 conectores em Y.

A Fig. 3.2 mostra o esquema do conjunto de tubos com a indicação do comprimento de cada tubo.

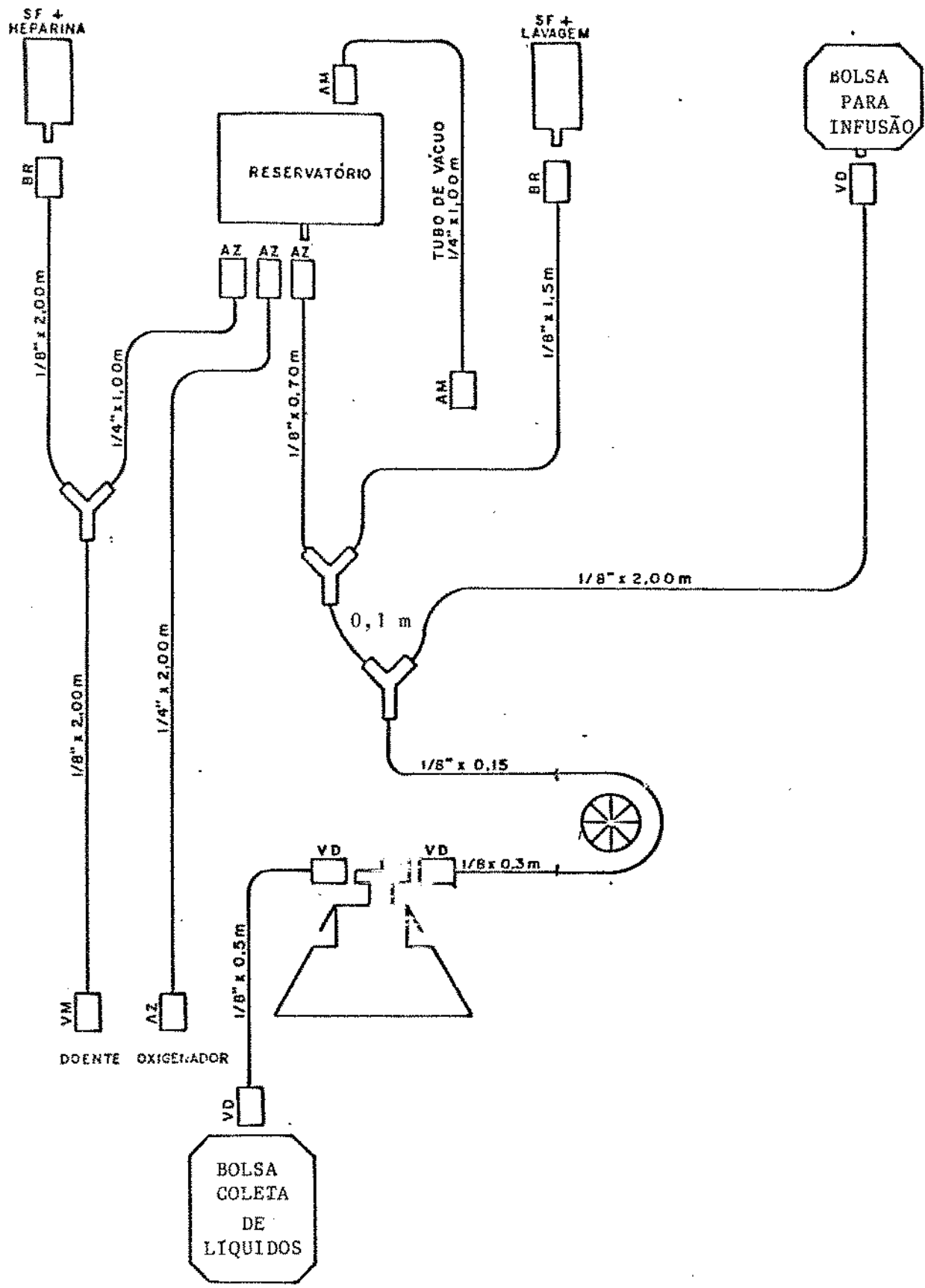


FIGURA 3.2  
ESQUEMA DO CONJUNTO DE TUBOS

### 3.1.3-DESENVOLVIMENTO DA CENTRIFUGA

Os principais requisitos da centrífuga são:

1. Operar a rotações altas ( aprox. 4.800  $\pm$  5% rpm ).
2. Ser silenciosa.
3. Permitir fácil e seguro acoplamento do cone.

A primeira providência foi o desenvolvimento de um motor capaz de operar a altas rotações.

Foram testados 2 tipos de motores fornecidos pela Indústria e Comércio Lavill Ltda.

O 1º era do tipo Imã Permanente (MRI) e possuía as seguintes características:

Tensão: 220 V  
Corrente Contínua  
Rotação Máxima: 5.100 rpm  
Potência: 1/8 HP

Este motor não pode ser utilizado por trabalhar com alta corrente e ter sua vida útil muito reduzida na aplicação desejada.

Passamos então a testar um tipo universal com as seguintes características:

Tensão: 220 V  
Corrente Contínua  
Rotação Máxima: 7.000 rpm  
Potência: 1/2 HP

Como este motor suportou operar a altas rotações por longos períodos de tempo, passamos a utilizá-los.

A centrífuga foi construída com chapas de PVC com espessura de 13 mm sobre uma armação de alumínio. A tampa superior foi construída em chapa acrílica de 1" e o encaixe para o cone foi usinado em alumínio.

O acoplamento do motor à base do cone foi efetuado com rolamentos.

A centrífuga foi balanceada e suas bases foram acopladas a peças tipo " vibra stop ".



Os componentes da centrífuga são:

- 1- Motor
- 2- Caixa
- 3- Fixação do motor na caixa
- 4- Fixação da base do cone
- 5- Fixação superior do cone
- 6- Acoplamento do eixo do motor
- 7- Potenciometro
- 8- Indicador de rotação digital
- 9- Tampa transparente

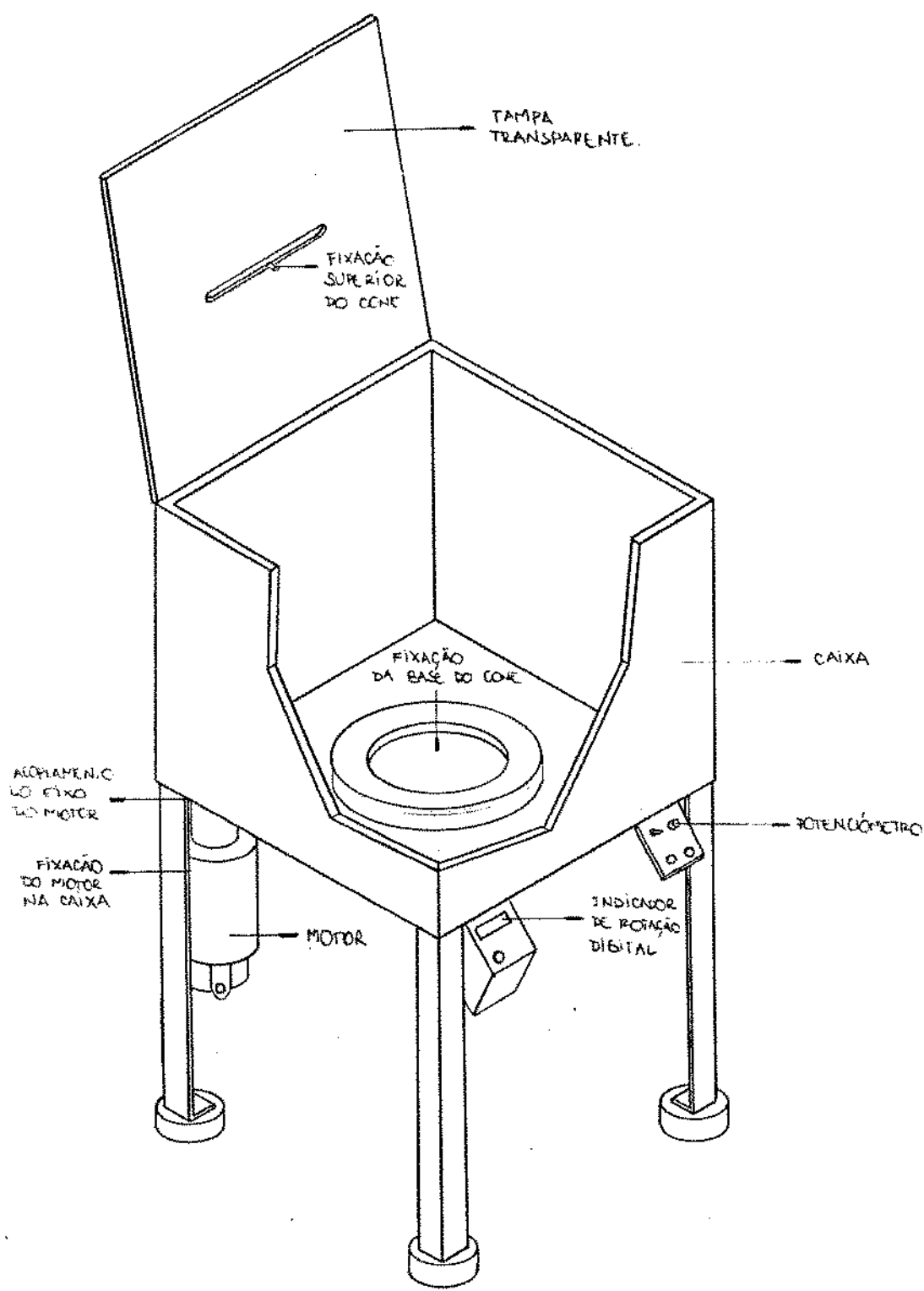


FIGURA 3.3  
 DESENHO ESQUEMÁTICO DA CENTRIFUGA

### 3.1.4-DESENVOLVIMENTO DO CONE DESCARTAVEL

O cone descartável deve ser fabricado com materiais biocompatíveis, com boas propriedades mecânicas e passíveis de colagem.

Os componentes serão produzidos por termo-moldagem e usinagem.

O dispositivo terá uma capacidade volumétrica de 370 ml.

As partes do selo mecânico nunca deverão entrar em contato com o sangue.

Uma junta protetora de silicone irá assegurar a esterilização no interior do dispositivo e atuará como uma válvula em caso de altas pressões.

Para o correto funcionamento do sistema, o cone deve estar rigorosamente balanceado.

O dispositivo deverá possuir um sistema para fixação na centrífuga.

Todas as regiões que estarão em contato com o sangue devem estar isentas de rebarbas e superfícies anguladas para minimizar a agressão aos constituintes sanguíneos.

O dispositivo deverá ser testado com pressão de ar para verificação das vedações.

A fabricação deve ser realizada em salas limpas para garantir a apirogenicidade do produto.

A esterilização será efetuada com gás Oxido de Etileno.

A separação dos constituintes do sangue é realizada de acordo com os diferentes coeficientes de sedimentação ( vide tabela Ne 3.1 ) e principalmente pela formação do "rouleaux" de hemácias na parte inferior do cone.

TABELA Nº 3.1

PROPRIEDADES DOS CONSTITUINTES SANGUINEOS \*

CONSTITUINTE SANGUINEO	CONCENTRAÇÃO NORMAL NO SANGUE	DIAMETRO MEDIO (um)	DENSIDADE MEDIA g/ml	COEFICIENTE DE SEDIMENTAÇÃO $S \times 10^7$
HEMACIA	$4,2-6,2 \times 10^{12}/l$	8	1,098 (1,098-1,101)	12
LEUCOCITO	$4,0-11,0 \times 10^9/l$			
LINFOCITO	$1,5-3,5 \times 10^9/l$	7 - 18	1,072 (1,055-1,095)	1,2
GRANULOCITO	$2,5-8,0 \times 10^9/l$	10 - 15	1,082	
MONOCITO	$0,2-8,0 \times 10^9/l$	12 - 20	1,062	
PLAQUETA	$150-400 \times 10^9/l$	2 - 4	1,058	0,032
PLASMA	-	-	1,027 (1,024-1,030)	

\* De Malchesky and Nose, 36

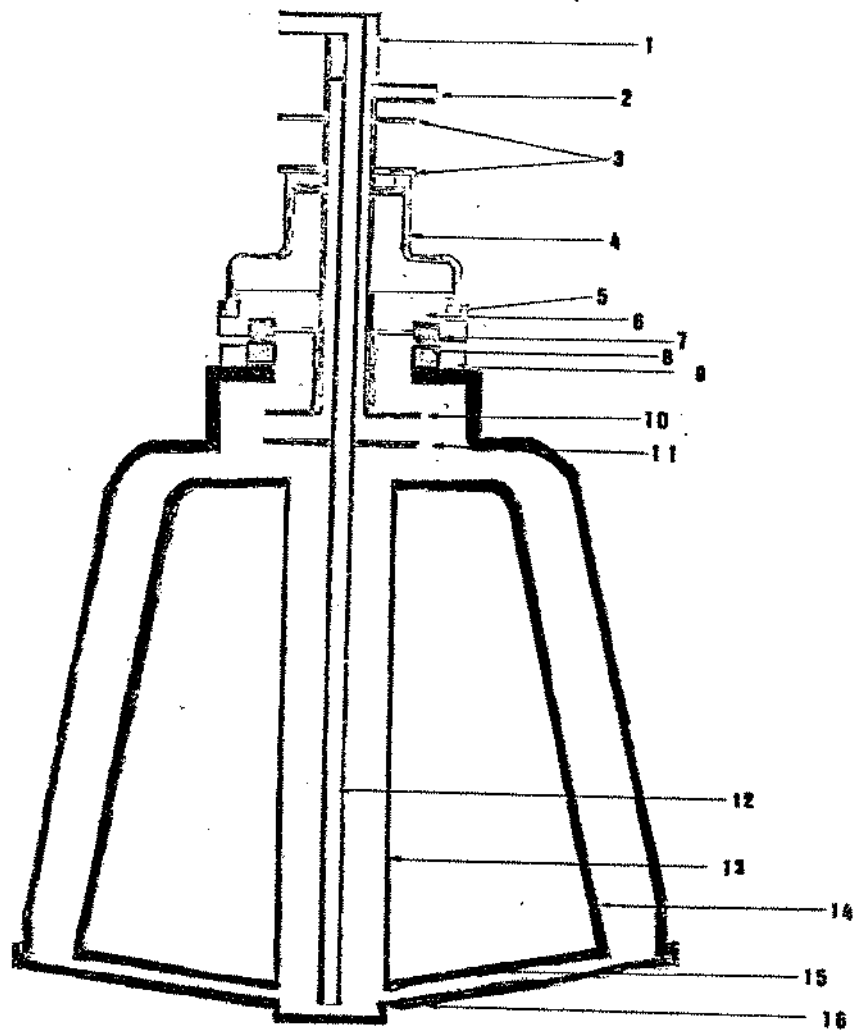


FIGURA 3.4  
ESQUEMA DO CONE DESCARTAVEL DESENVOLVIDO

LEGENDA :

ENTRADA DE SANGUE .....	1
SAIDA DE LIQUIDOS .....	2
ANEIS PARA FIXAÇÃO NA CENTRIFUGA .....	3
JUNTA DE PRESSÃO .....	4
ANEL FIXADOR DA JUNTA DE PRESSÃO .....	5
ENCAIXE PARA O ANEL SUPERIOR .....	6
ANEL SUPERIOR .....	7
ANEL INFERIOR .....	8
ENCAIXE PARA O ANEL INFERIOR .....	9
DISCO DIVISOR DE FLUXO SUPERIOR .....	10
DISCO DIVISOR DE FLUXO INFERIOR .....	11
TUBO DE ENTRADA DE SANGUE .....	12
TUBO INTERNO .....	13
CONE INTERNO .....	14
BASE DO CONE INTERNO .....	15
BASE DO CONE EXTERNO .....	16

### 3.2 - SISTEMA POR MEMBRANA

A possibilidade de utilizar um método extremamente mais simples e de menor custo ( vide apêndice 1 ), ocasionou a modificação do princípio de funcionamento do sistema.

No sistema por centrifugação, o custo de aquisição da centrífuga é bastante alto, além de seu projeto exigir um grande investimento em sistemas eletrônicos para permitir sua operação.

O cone é utilizado uma só vez e seu custo é equivalente ao de um oxigenador de sangue, que é o equipamento de mais alto custo utilizado em CEC, tendo que ser considerada, também, a utilização de outros descartáveis como reservatório de sangue e tubos.

Um fator importante para ser abordado é o fato do sistema por centrifugação, além de concentrar e "lavar" hemácias, poder separar constituintes sanguíneos, tais como, leucócitos, plaquetas, e plasma. Mas como o intuito desta tese é especificamente recuperar o sangue perdido, isto não foi levado em conta.

Sabemos que a conservação e a análise de sangue homólogo também tem seu custo e acreditamos que um sistema pelo princípio de membrana que irá utilizar somente 1 descartável simples e poucos tubos para condução do sangue e da solução retirada deste, tenha custo próximo ao custo da manutenção e análise do sangue homólogo sem oferecer os riscos de transmissão de doenças infecto-contagiosas, o risco de isoimunização e de reações pirogênicas, além da possibilidade da não disponibilidade de sangue com tipo e fatores compatíveis ao paciente.

No caso do risco de doenças infecto-contagiosas, podemos salientar o caso da hepatite tipo C, que não é analisada em alguns hemocentros.

Será desenvolvido um sistema para concentração e lavagem de hemácias utilizando membranas na forma de fibras ocas submetidas a um tratamento de hidrofilição.

O sistema será constituído por um dispositivo (1) composto por fibras ocas (2) dispostas paralelamente, que serão encapsuladas com resina (3) a uma carcaça de material plástico (4). Em suas extremidades, possuirá 2 tampas (5) e (8) que irão permitir a conexão dos tubos (6) e (9) para a condução do sangue.

O sangue será conduzido por um tubo de PVC atóxico (6), que é fixado na tampa inferior do dispositivo (5) através de um conector (7). Passará pelo interior das fibras ocas (2) onde será concentrado, atingirá a tampa superior (8) e retornará ao circuito através de outro tubo de PVC atóxico (9).

A solução extraída do sangue será retirada através de um tubo de PVC atóxico (11) e coletada em um frasco (12).

O conector inferior da câmara externa às fibras deverá ser vedado com um tampão (12).

As fibras do dispositivo devem ser hidrofílicas para permitirem a passagem de líquidos pelos seus poros.

As fases fundamentais do projeto são:

- A. Definir o método de utilização.
- B. Procurar fibras ocas com características adequadas ao projeto.
- C. Projetar o dispositivo.
- D. Criar um método para produção do dispositivo.
- E. Estabelecer um processo para tornar as fibras hidrofílicas.
- F. Definir o método de esterilização.



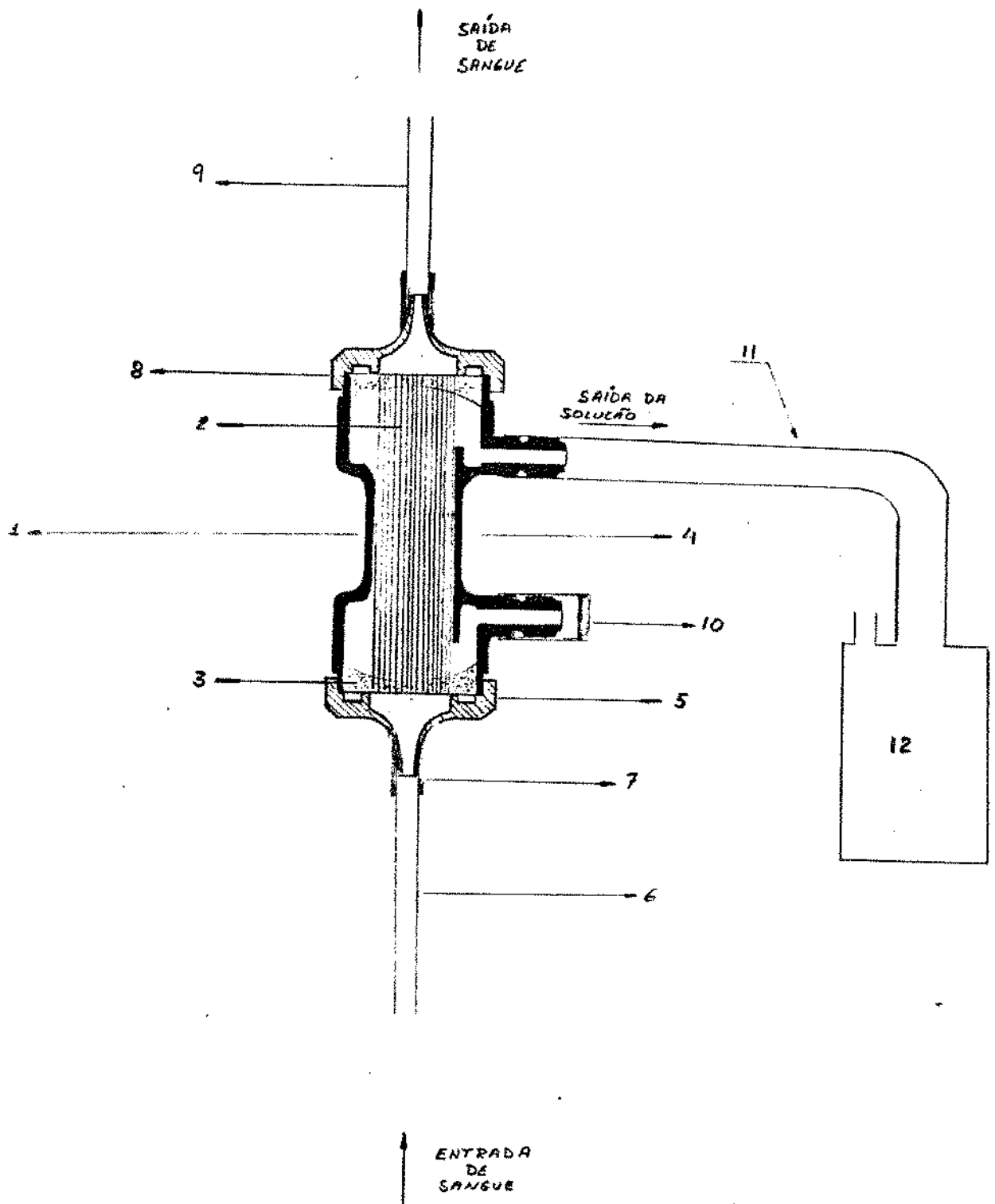


FIGURA 3.5  
 ESQUEMA DO DISPOSITIVO DE MEMBRANAS DESENVOLVIDO

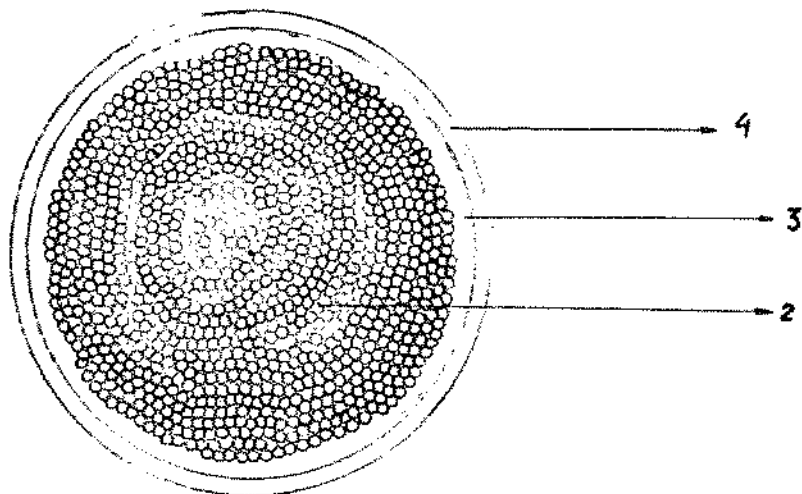


FIGURA 3.6  
VISTA SUPERIOR DO DISPOSITIVO DE MEMBRANAS

### 3.2.1- METODO DE UTILIZACAO DO SISTEMA DE CONCENTRACAO APOS CIRCULACAO EXTRACORPOREA COM OXIGEMADOR DE MEMBRANA.

Em cirurgias com circulaco extracorpórea pode-se aplicar a seguinte rotina:

1- Enviar o sangue contido na câmara de oxigenaco, trocador de calor, linha arterial e segurador de bolhas ( aprox. 850 ml ) para o reservatorio venoso. Inverter a posicão da linha na bomba e permitir a entrada de ar pela linha arterial ou pelo segurador de bolhas, mantendo a linha auxiliar pinçada (1).

2- Recolocar a linha de bomba na posicão inicial. Pincar a linha de entrada do trocador de calor (2) e a linha da bolsa para reinfusão (3). Circular o sangue através do dispositivo com fluxo de aproximadamente 300 ml/min até que o volume filtrado atinja o nível desejado.

3- Retirar a pinça da linha da bolsa para reinfusão (3) e pincar a linha que entra no reservatorio venoso (4) e transferir o sangue para a bolsa.

#### CALCULO DO VOLUME DESEJADO DE FILTRACO

HEMATOCRITO INICIAL = HTC<sub>i</sub>  
HEMATOCRITO PRETENDIDO = HTC<sub>p</sub>  
VOLUME INICIAL = V<sub>i</sub>  
VOLUME PRETENDIDO = V<sub>p</sub>

$$V_p = V_i \cdot HTC_i / HTC_p$$

$$VOLUME\ FILTRADO = V_i - V_p$$

#### OBSERVACES:

Na utilizaco dos primeiros dispositivos, enviar amostras do sangue diluido e do sangue concentrado para análise do hematócrito, hemoglobina livre plasmática, coagulograma, sódio e potássio, confirmando assim se o processo foi realizado adequadamente.

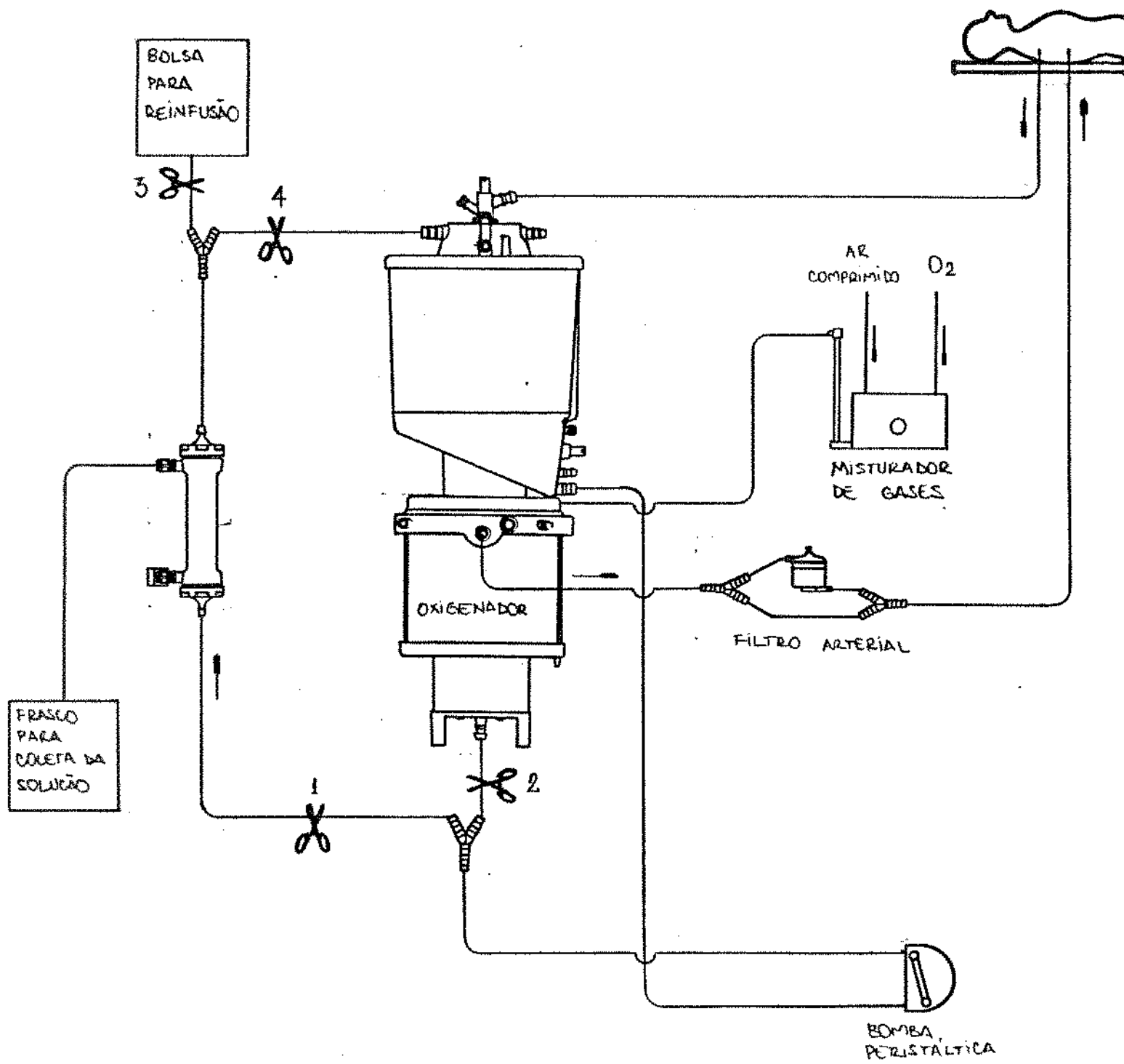


FIGURA 3.7  
CIRCUITO DE UTILIZAÇÃO APOS CEC

### 3.2.2- FIBRAS OCAS

Foram analisadas fibras de 3 tipos, cujas características são apresentadas na tabela 3.2.

TABELA 3.2 - CARACTERISTICAS DAS FIBRAS

TIPO	1	2	3
MATERIAL	POLIPROPILENO	POLIETILENO	POLIETILENO
∅ INT. (µm)	280	260	270
∅ EXT. (µm)	380	370	380
ESPESSURA DA PAREDE (µm)	50	55	55
POROSIDADE (%)	50	57.2	72.2
FLUXO DE GAS ( $\frac{10^{-4} l}{m^2 \cdot hr \cdot 0,5 Kg/cm^2}$ )	--	8	27
FLUXO DE AGUA ( $l/m^2 \cdot h \cdot mmHg$ )	--	0,4	4
CONTRACÇÃO (%)	--	3 ~ 6	2 ~ 5
ALONGAMENTO (%)	400	40	30

A fibra tipo 1 é a mesma fibra utilizada para oxigenação e remoção de CO<sub>2</sub> e as fibras 2 e 3 foram escolhidas com base na tabela de rejeição ( CUT OFF ) em função do peso molecular. (FIG.3.8)

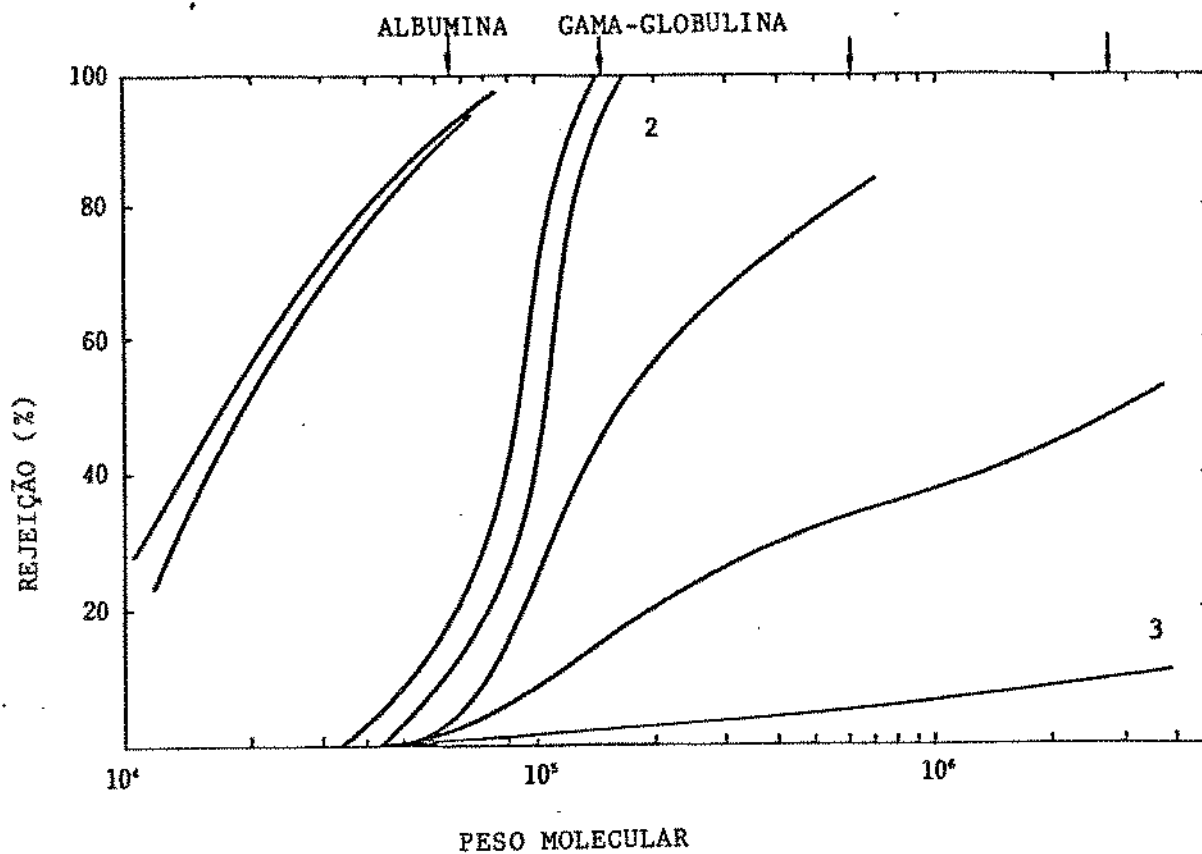


FIGURA 3.8  
REJEIÇÃO EM FUNÇÃO DO PESO MOLECULAR

$$\text{Rejeição (\%)} = 100 - \frac{\text{concentração de partículas na solução filtrada} \times 100}{\text{concentração de partículas na solução original}}$$

Tabela 3.3 - TABELA DE REJEIÇÃO DE PARTICULAS

TIPO DE FIBRA	2	3
TAMANHO DE PARTÍCULAS REJEITADAS (µm)	MENOR QUE 0,03	0,15

Rejeição > 90%

A estrutura das fibras é demonstrada pelas figuras 3.10, 3.11 e 3.12.

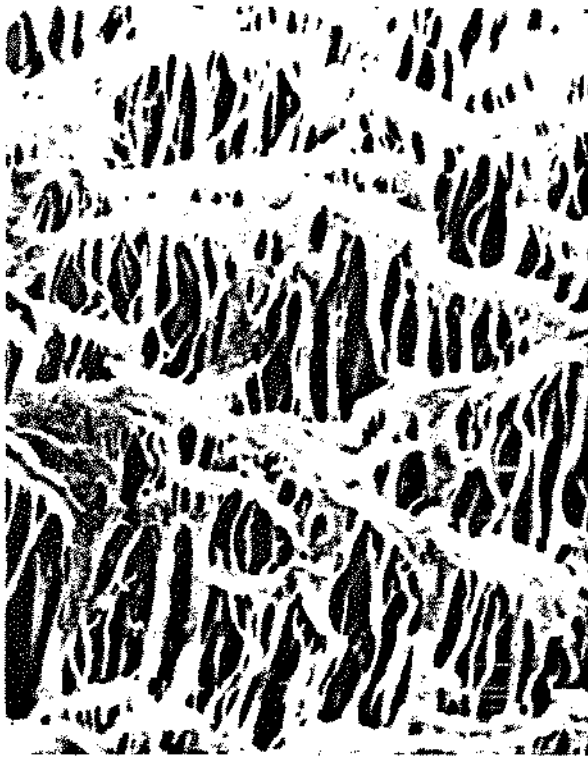


FIGURA 3.10  
FOTOGRAFIA EM MICROSCÓPIO  
ELETRÔNICO DE VARREDURA  
DA SUPERFÍCIE DA FIBRA  
TIPO - 3.41 ( x 10.000 )

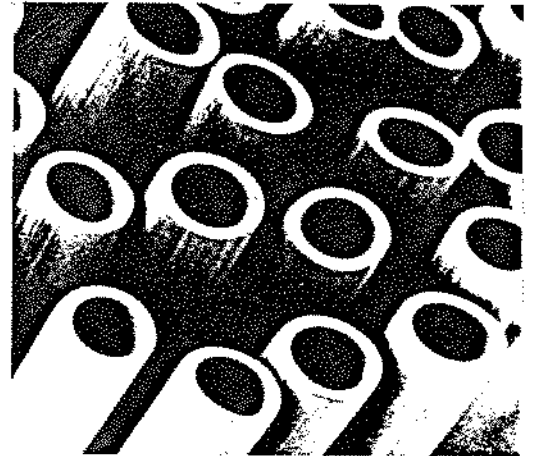


FIGURA 3.11  
SEÇÃO TRANSVERSAL  
DAS FIBRAS OCAS.41  
( x 100 )

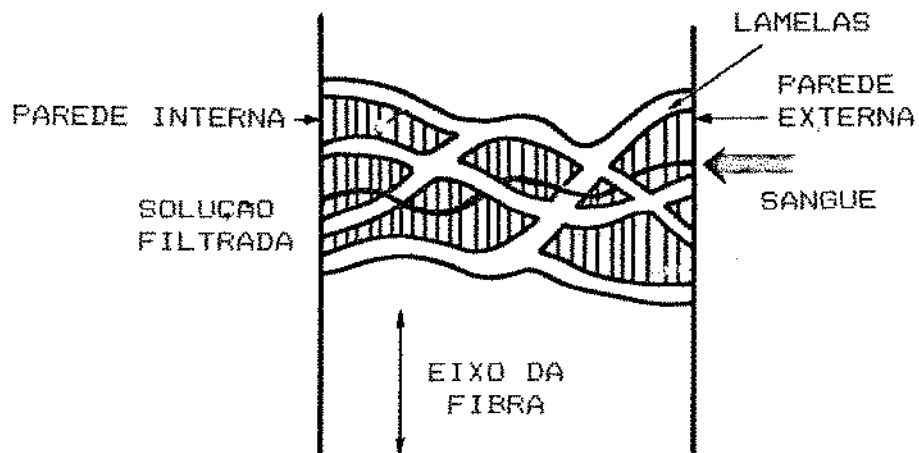


FIGURA 3.12  
DIAGRAMA DA ESTRUTURA DA FIBRA TIPO 3.41

### 3.2.3- PROJETO DO DISPOSITIVO

O dispositivo será projetado a partir de uma carcaça utilizada em hemodialisadores com  $\phi$  interno mínimo de 30mm.

O primeiro passo do projeto será o cálculo do número de fibras ideal para a carcaça.

A partir daí serão calculadas e analisadas a área superficial útil e a secção transversal.

Quanto maior a área superficial útil mais rápida será a concentração do sangue e mais alto será o custo do dispositivo.

A secção transversal (S.T.) indica a resistência oferecida pelo dispositivo à passagem do sangue. A S.T. do dispositivo deve ser maior que a S.T. do tubo que conduz o sangue.

Deve ser calculada também, a velocidade no interior de cada fibra, pois a velocidade de concentração também está associada ao tempo de passagem do sangue pelo dispositivo.

Quando um dispositivo é projetado para utilização com sangue, um fator muito importante a ser considerado é a hemólise. É sabido que as características do fluxo são relevantes neste aspecto.

Apesar do sangue não ser considerado um fluido Newtoniano, foi adotada esta hipótese para possibilitar a análise do fluxo através do número de Reynolds.



## DEFINIÇÃO DO NÚMERO DE FIBRAS DO DISPOSITIVO

O número de fibras foi calculado para que o dispositivo tenha o melhor desempenho possível com a utilização da carcaca adotada.

O grau de compactação mais adequado para o tipo de fibra utilizado é de 41%.

O grau de compactação é definido por:

$$GC = \frac{n \cdot a^2}{A^2} \times 100\%$$

n = número de fibras.

a = diâmetro externo das fibras.

A = diâmetro interno da carcaca.

Portanto:

$$GC = 41\%$$

$$a = 0,3802$$

$$A = 30 \text{ mm}$$

$$n = \frac{41 \times 30^2}{100 \times 0,3802^2}$$

$$n = 2.555 \text{ fibras}$$

## AREA SUPERFICIAL UTIL:

$$\text{Nº de Fibras} = 2.555$$

$$\text{Comprimento Util} = 210 \text{ mm} = 0,21 \text{ m}$$

$$\phi \text{ Interno da Fibra} = 0,270 \text{ mm} = 0,00027 \text{ m}$$

$$A. \text{ Sup. Util} = \text{nº de fibras} \times \text{comp. Util} \times \pi \times \phi_{\text{int. fibra}}$$

$$A. \text{ Sup. Util} = 2.555 \times 0,21 \times \pi \times 0,00027$$

$$A. \text{ Sup. Util} = 0,46 \text{ m}^2$$

## SECÇÃO TRANSVERSAL

$$S.T. = n^{\circ} \text{ de fibras} \times \frac{\pi \cdot d^2 \text{ fibras}}{4}$$

$$S.T. = 2.555 \cdot \frac{\pi \times 0,270^2}{4}$$

$$S.T. = 146 \text{ mm}^2$$

## VELOCIDADE DO SANGUE NO INTERIOR DAS FIBRAS QUANDO O FLUXO É MÁXIMO

Fluxo máximo de sangue = 0,5 l/min

Q = Vazão em cada fibra

A' = Secção transversal de uma fibra

D = Diâmetro interno da fibra

$$Q \text{ total} = 0,5 \text{ l/min} = \frac{0,5}{60} \times 10^{-3} \text{ m}^3/\text{s}$$

$$A' = \frac{\pi D^2}{4} = \frac{\pi \cdot 0,270^2}{4} = 0,057 \text{ mm}^2 = 57 \times 10^{-9} \text{ m}^2$$

Como a pressão na câmara de entrada é constante e todas as fibras tem o mesmo diâmetro, foi adotado que a distribuição nas fibras é homogênea, portanto:

$$Q' = \frac{Q \text{ total}}{n. \text{ fibras}} = \frac{0,5/60 \times 10^{-3}}{2.555} = 3,26 \times 10^{-7}$$

$$V' = \frac{Q'}{A'} = \frac{3,26 \times 10^{-7}}{57 \times 10^{-9}} = 0,05719 \text{ m/s}$$

## ANALISE DAS CARACTERISTICAS DINAMICAS DO FLUXO

$$Re = \frac{V \times \phi}{\nu}$$

Onde,

Re = Número de Reynolds

$V_s$  = Velocidade do sangue no interior das fibras

$\nu$  = Viscosidade cinemática do sangue

$\phi$  = Diâmetro interno da fibra

$\nu$  = água  $\times 4$ , <sup>11</sup> considerando temperatura = 37°C  
hematócrito = 40%

água =  $0,66 \times 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$  (temperatura = 37°C)

$\nu = 2 \times 0,66 \times 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s} = 1,32 \times 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$

$V = 0,05719 \text{ m/s}$  (conforme calculado anteriormente)

$\phi = 270 \text{ }\mu\text{m} = 0,00027 \text{ m}$

Portanto,

$$Re = \frac{0,05719 \times 0,00027}{1,32 \times 10^{-6}} = 11,7$$

Analisando o número de Reynolds, admitimos que o regime de escoamento no interior de cada fibra é laminar.

### 3.2.4- METODO PARA PRODUÇÃO DOS PROTOTIPOS

As fibras ocas são fornecidas em bobinas conento fibras com 10 a 15 Km de comprimento. A partir destas bobinas são formados feixes que são introduzidos na carcaça do dispositivo.

A produção será efetuada nas seguintes etapas:

1. Preparação do feixe de fibras com auxilio de uma roldana.
2. Vedação das extremidades das fibras do feixe com resina.
3. Encapsulamento das fibras à carcaça.
4. Corte do encapsulamento para abertura das fibras.
5. Teste de estanqueidade das fibras.
6. Colocação das tampas de entrada e saída do sangue nas extremidades da carcaça.
7. Tratamento de hidrofilização.
8. Embalagem para esterilização.
9. Esterilização.
10. Controle de qualidade final
11. Protótipo pronto para uso clínico

### 3.2.5- TRATAMENTO PARA HIDROFILIZAÇÃO

As fibras ocas utilizadas são originalmente hidrofóbicas, sendo necessário um tratamento de hidrofilição para torná-las permeáveis a água e a algumas substâncias.

Inicialmente o tratamento foi efetuado do seguinte modo:

1. Preparar uma solução contendo 50% de álcool isopropílico de 50% de água apirogênica e isenta de impurezas.
2. Circular esta solução pelo interior das fibras.
3. Remover a solução com solução salina, tendo sempre o cuidado de não deixar que parte das fibras fiquem secas, tanto interna como externamente.
4. A peça é totalmente preenchida com solução salina, vedada com tampões e embalada para esterilização.
5. Esterilização por raios gama.

Como nesse processo não é possível secar a peça, sendo a esterilização com óxido de etileno inviável por risco de formação de etileno glicol. Foi adotado um novo processo que permite a secagem e a esterilização com óxido de etileno, que é relatado a seguir:

1. Preparar uma solução surfactante contendo 50% de polietileno glicol ( peso molecular = 400 g/mol ) e 50% de álcool isopropílico ( PA ).

2. Utilizando tubos de PVC atóxico cristal e uma bomba peristáltica, circular a solução pelo interior das fibras, durante aproximadamente 30 minutos.

Parte da solução irá passar através da membrana, e deverá retornar ao reservatório (vide Fig. 3.13).

3. Secar com ar comprimido a 30°C durante 3 horas.
4. Embalar e esterilizar com óxido de etileno.

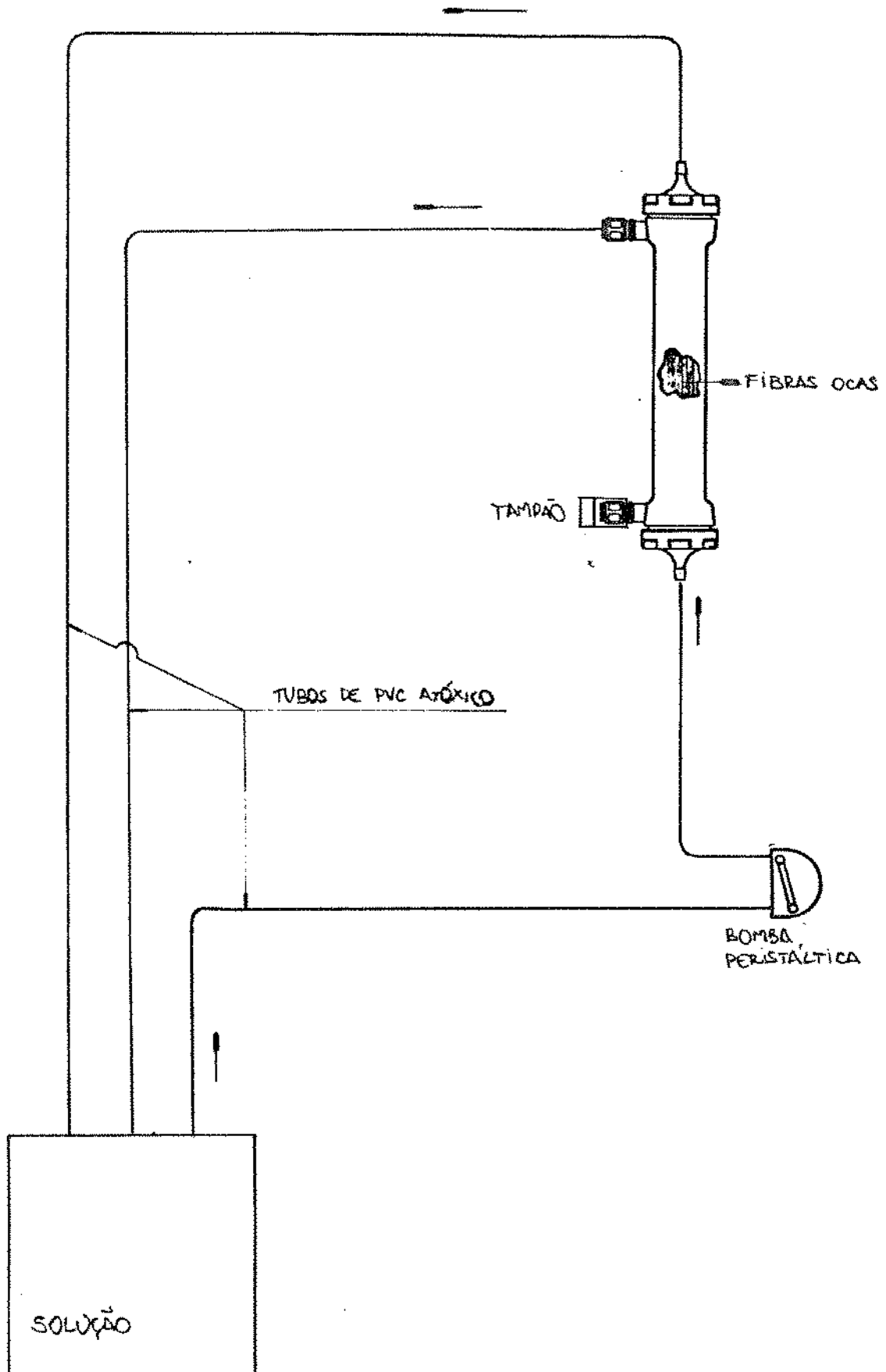


FIGURA 3.13  
ESQUEMA DO PROCESSO DE HIDROFILIZAÇÃO

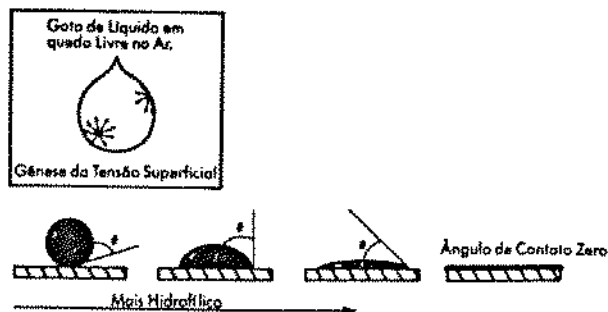


FIGURA 3.14  
MEMBRANAS COM DIFERENTES GRAUS DE HIDROFOBICIDADE.

### 3.2.6 - DEFINIÇÃO DO PROCESSO DE ESTERILIZAÇÃO

Com a utilização do processo de hidrofiliização, que não permitia a secagem do dispositivo, foi adotada a esterilização por raios gama, pois neste caso não poderíamos esterilizar com gás de óxido de etileno, por este reagir com a água e formar etileno glicol, que é um produto tóxico.

Com o desenvolvimento do processo de hidrofiliização que permite a secagem, foi adotada a esterilização por óxido de etileno.

A esterilização por óxido de etileno foi adotada por ser um processo eficiente e que não apresenta as desvantagens da esterilização por raios gama, que exige equipamentos altamente sofisticados e de alto custo, além de poder originar efeitos indesejáveis sobre material e recipientes de acondicionamento.

O óxido de etileno gasoso puro é altamente explosivo quando presente entre 3 e 80% no ar, em volume.

Para contornar esta dificuldade, normalmente utiliza-se como esterilizante, misturas de óxido de etileno e um gás inerte:

Gás Carbônico ( $\text{CO}_2$ ) e Diclorodifluormetano (Freon).

Devido aos problemas causados pelo freon ao meio ambiente, a mistura adotada foi o carboxide, que possui 10% de óxido de etileno e 90% de dióxido de carbono.

No Apêndice 2, serão fornecidas mais informações sobre o processo de esterilização com óxido de etileno.

### 3.3 - PROTOTIPOS DO SISTEMA POR CENTRIFUGAÇÃO

#### 3.3.1-PROTOTIPOS DO CONE DESCARTAVEL

Os protótipos do cone foram construídos de acordo com as normas propostas no capítulo anterior.

Todos os protótipos foram construídos com base na figura 3.4, e seus componentes foram fundidos com clorofórmio e colados com o auxílio de dispositivos posicionadores fabricados em alumínio.

Os materiais utilizados para fabricação foram:

- Tarugos de alumínio para fabricação de moldes para termomoldagem e encaixes para os anéis.

- Aço inox VC-130 para fabricação do anel superior.

- Alumina ( $Al_2O_3$ ) sinterizada e polida, para fabricação do anel inferior.

- Tarugo de acrílico atóxico cristal para usinagem da parte superior do cone (entrada de sangue e saída de líquidos) e dos discos divisores de fluxo.

- Chapas de acrílico atóxico cristal com espessura de 3.2mm para termomoldagem (cone externo, cone interno, bases do cone externo e interno).

- Silicone grau alimentício (dureza = 40 shore A) para fabricação da junta de silicone.

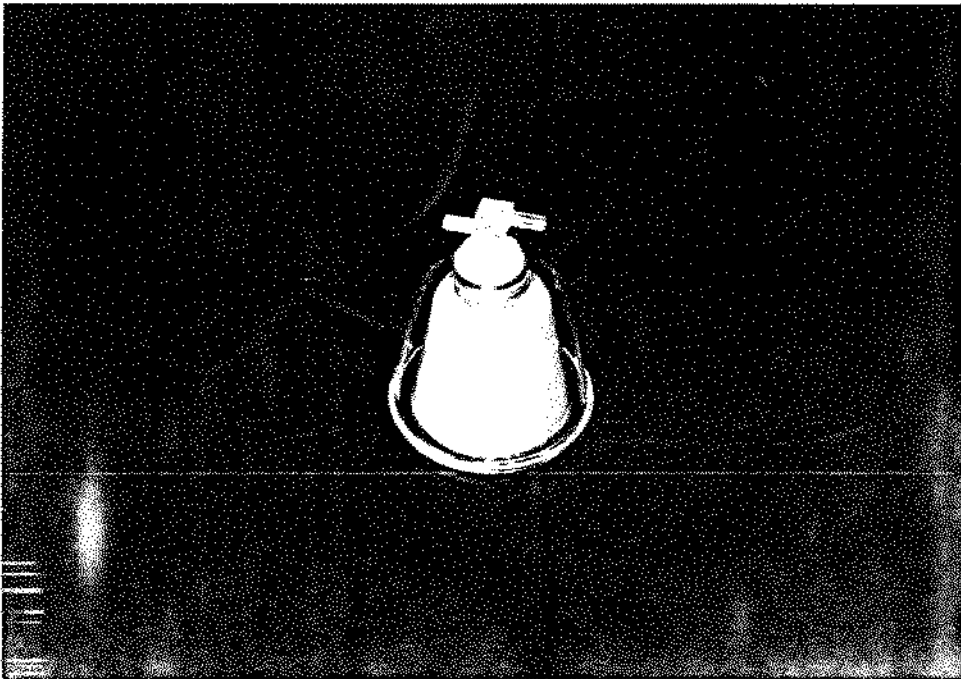
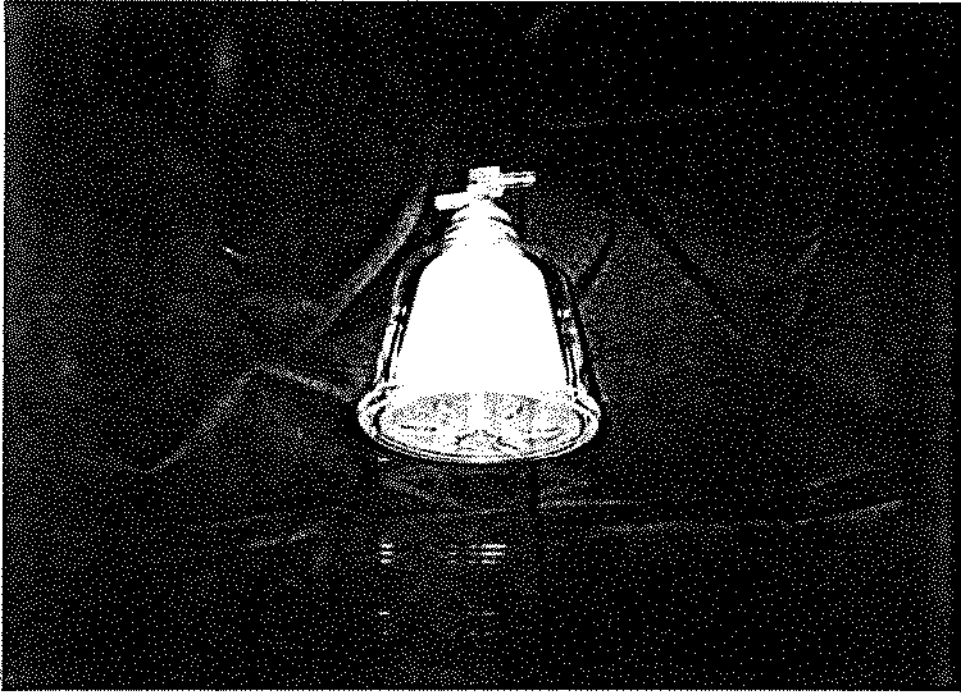
- Tubos de acrílico atóxico cristal sem costura para fabricação do tubo de entrada de sangue.

- Polietileno alta densidade para a embalagem.

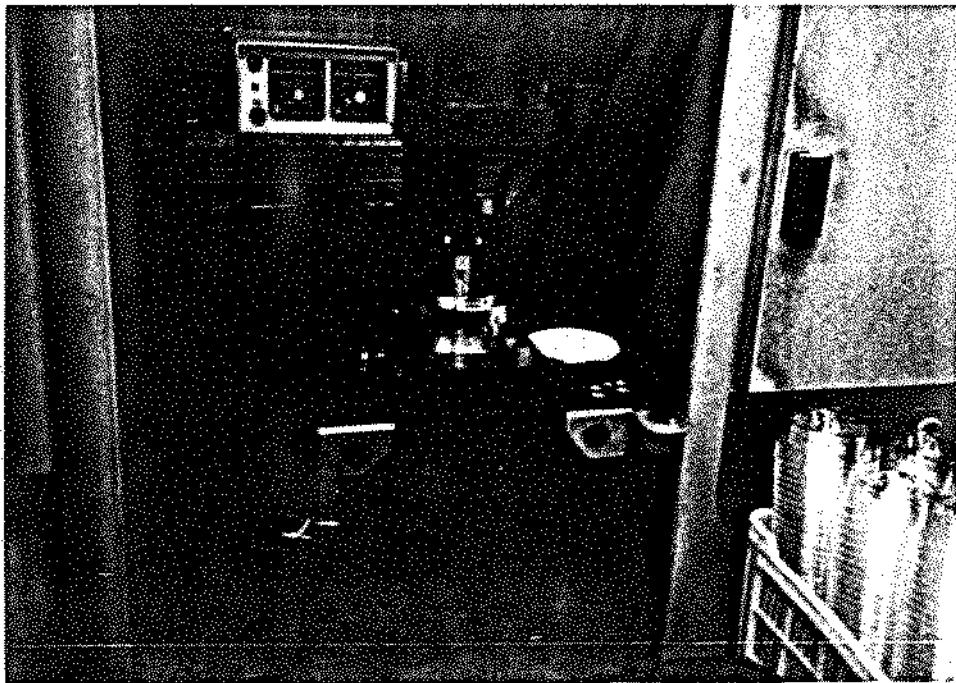
- Gás óxido de etileno + dióxido de carbono para esterilização.

Vide figuras 3.15 e 3.162.





FIGURAS 3.15 E 3.16  
PROTOTIPOS DO CONE DESCARTAVEL



FIBURA 3.17  
PRENSA MECANICA PARA TERMOMOLDAGEM

### 3.3.2-PROTOTIPO DA CENTRIFUGA

A centrífuga foi construída de acordo com as normas propostas no capítulo anterior e com base na figura 3.3.

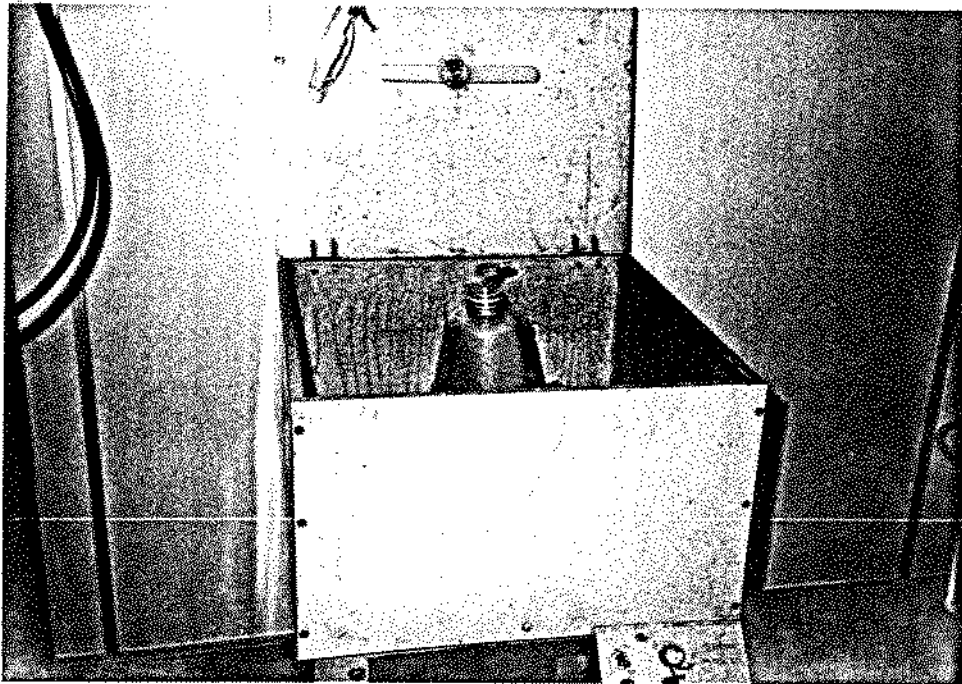
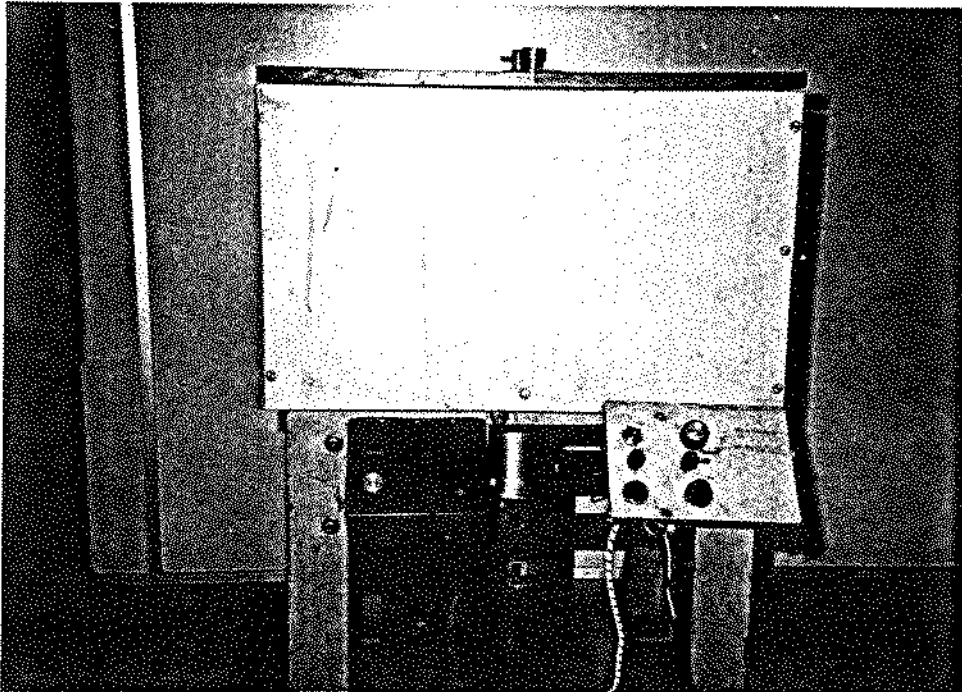
Os materiais utilizados para fabricação foram:

- Chapas de policloreto de vinila verde com espessura de 13mm para fabricação da caixa.
- Chapa acrílica cristal com espessura de 1" para fabricação da tampa superior.
- Tarugo de alumínio para usinagem da fixação inferior do cone.
- Armação de alumínio para a base da caixa.

A caixa foi soldada com PVC e fixada com parafusos para evitar riscos de rompimento em altas rotações.

O sistema eletrônico utilizado para controle e indicação de rotações teve, como base, os circuitos já utilizados nos equipamentos da Macchi Engenharia Biomédica com as adaptações necessárias ao motor utilizado.

Vide figuras 3.17 . 3.18 .



FIGURAS 3.17 E 3.18  
PROTOTIPO DA CENTRIFUGA

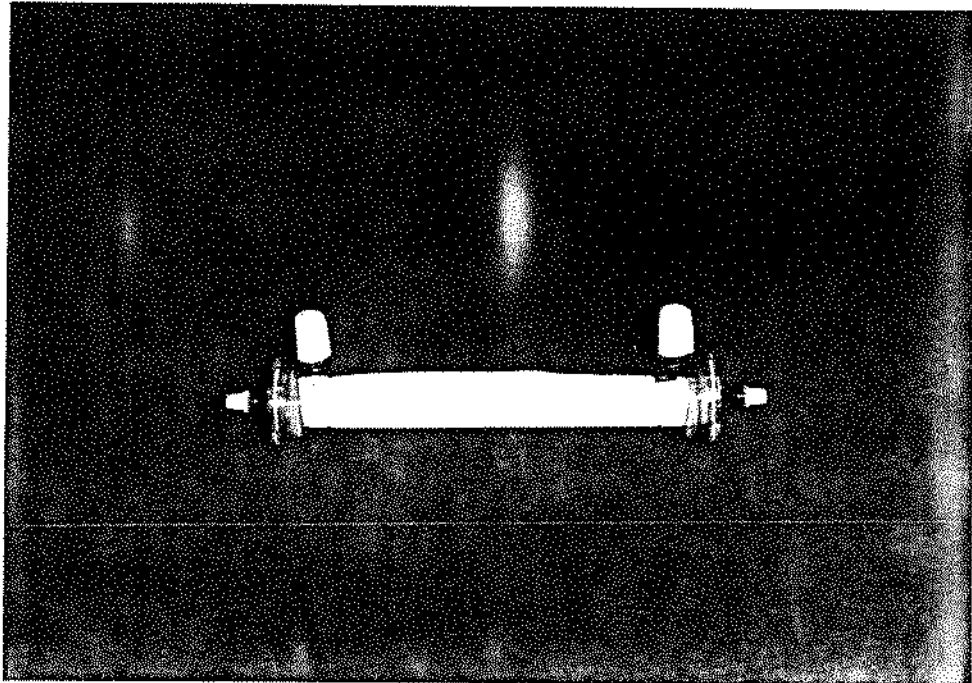
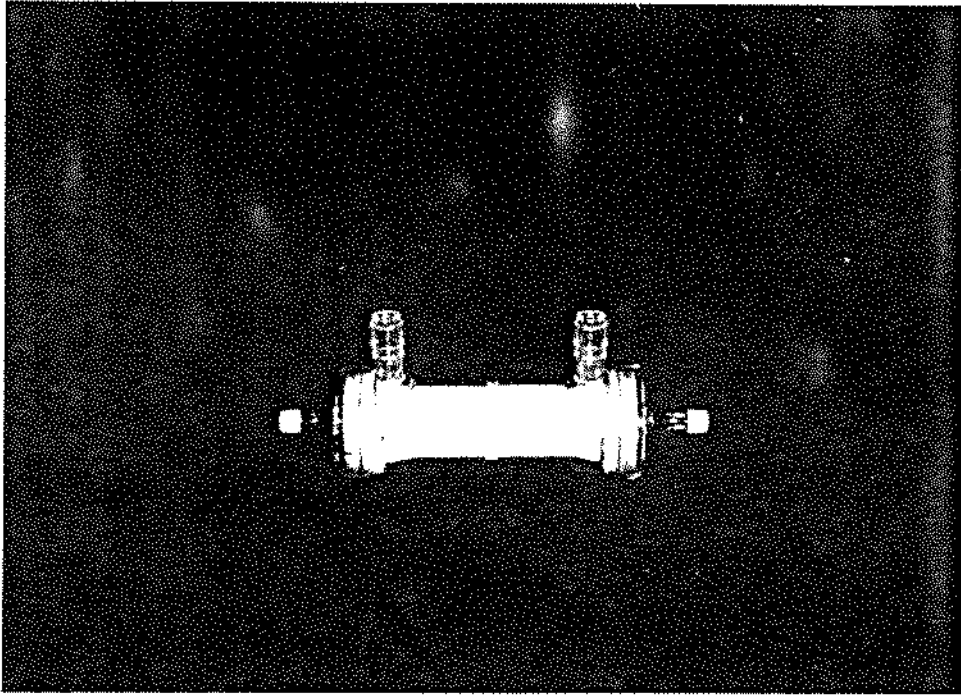
### 3.4 - PROTOTIPOS DO SISTEMA POR MEMBRANA

O sistema foi desenvolvido de acordo com dados do capítulo anterior.

Os materiais utilizados para fabricação dos protótipos foram:

Policarbonato	-	Carcaca
Resina Epoxilica	-	Encapsulamento
Poli-etileno	-	Fibras Ocas
Poli-etileno Glicol 400	-	Solução Surfactante
Alcool Isopropilico	-	Solução Surfactante
Policloreto de Vinila	-	Tubos
Oxido de Etileno	-	Esterilização

Vide figs 3.19 e 3.20.



FIGURAS 3.19 E 3.20  
PROTOTIPOS DO DISPOSITIVO DE MEMBRANAS

## 3.5 - METODOLOGIA DE ESTUDO - TESTES E AVALIAÇÕES

### 3.5.1 METODOLOGIA DE ESTUDO

Existem diferentes classes de profissionais no campo da membranologia e cada uma tende a ver as coisas de um ponto de vista diferente.

A categorização dos grupos é subjetiva, desde que não existe uma unanimidade dentro de cada círculo, e muitas sobreposições podem ocorrer contudo, mesmo com estas dificuldades, é possível distinguir 4 tipos de abordagens: a empírica, a fenomenológica, a dinâmica dos fluidos e a estrutural.

Pela visão empírica a "performance" e a estabilidade de uma membrana são otimizadas pela execução e avaliação de experimentos.

A abordagem fenomenológica se baseia na análise quantitativa do transporte de materiais, usando modelos matemáticos.

A dinâmica dos fluidos não é relacionada, primariamente, com membranas, mas com os eventos envolvidos com a interface entre a membrana e o meio externo.

O foco da abordagem estrutural é enfaticamente sobre a membrana propriamente dita.<sup>28</sup>

A base do sistema proposto é empírica, pois devido a ausência de fornecedores nacionais de fibras ocas microporosas e do alto custo para tentar fabricar estas fibras, o desenvolvimento foi efetuado com fibras importadas, sendo impossível efetuar midanças estruturais.

Para definição das características do dispositivo, foram estudados aspectos de dinâmica dos fluidos, conforme apresentado no capítulo 3.

Foram, também, estudados alguns modelos matemáticos de transferência de massa, que parecem não prognosticar fluxos experimentais reais, algumas vezes por varios graus de magnitude, Porter ( 1972, 1979 ) e Blatt Et Al ( 1970 ) presenciaram vários casos onde as taxas de fluxo através da membrana em relação a turbulência, foram muito maiores que o esperado.

Consultas na literatura desta área nos últimos 15 anos indicaram que tubos finos e/ou sistemas operando sob altas condições de cisalhamento apresentaram maiores desvios que outros sistemas.

Portanto, como o sangue não é um fluido newtoniano e o diâmetro das fibras ocas é muito pequeno, a possibilidade de erros com estes modelos é muito grande.

Os modelos estudados serão apresentados a seguir:

### VELOCIDADE DA CAMADA LIMITE

"Camadas limite" desenvolvem-se quando um fluido escoar por uma superfície sólida, porosa ou não. O atrito entre a parede e o líquido próximo à parede irá provocar um retardamento do fluxo junto à parede, enquanto ocorre uma aceleração das camadas de fluxo no centro do canal. A camada limite da velocidade aumenta em espessura à medida que o fluido escoar, atingindo uma constante no final do canal<sup>13</sup>. O comprimento  $L_v$  necessário para atingir esta constante, ou seja, para o desenvolvimento do fluido inteiramente laminar é dado por:

$$L_v = B \cdot d_h \cdot Re \quad \text{onde:}$$

$B$  = constante entre 0,029-0,05

$d_h$  = diâmetro hidráulico

$Re$  = número de Reynolds

### AVALIAÇÃO DO COEFICIENTE DE MASSA

Algumas relações qualitativas correlacionando o coeficiente de transferência de massa às propriedades físicas, dimensões das fibras e parâmetros de operação são encontradas na literatura. Nenhuma é totalmente satisfatória e estão sendo continuamente revisadas. Nessas circunstâncias, onde nenhuma teoria boa existe, a análise dimensional é uma ferramenta eficaz. Usando o teorema  $\pi$  ou por analogia com transferência de calor, pode-se obter uma correlação geral<sup>13</sup>:

$$S_h = A \cdot (Re)^a \cdot (Sc)^b \quad \text{onde:}$$

$$S_h = \text{número de Sherwood} = \frac{k \cdot d_h}{D}$$

$$Re = \text{número de Reynolds} = \frac{d_h \cdot V_m}{\nu}$$

$$Sc = \text{número de Schmidt} = \frac{\nu}{D_m}$$

$d_h$  = diâmetro hidráulico

$$d_h = 4 \cdot \left( \frac{\text{Seção transversal disponível para fluxo}}{\text{Perímetro úmidecido}} \right)$$



O número de Sherwood é a relação entre as dimensões do canal e a espessura das camadas limite.

O número de Reynolds é a medição do estado de turbulência de um sistema. Em geral, valores inferiores a 1800 são considerados como fluxo laminar e valores maiores que 4000 como fluxo turbulento.

O número de Schmidt é a medida adimensional da razão da transferência do momento com a transferência de massa.

$\alpha$  e  $\beta$  são constantes determinadas pelo estado de desenvolvimento das características de velocidade e concentração ao longo das fibras.

A constante  $A$ , geralmente reflete variações das propriedades físicas.

Para fluxos laminares, a equação pode ser reescrita como:

$$S_n = A \cdot (Re)^\alpha \cdot (Sc)^\beta \cdot (dh/L)^\omega$$

Em resumo, os seguintes modelos podem ser utilizadas para determinar o fluxo.

- Para fluxo turbulento, quando  $Re > 4000$ :

$$S_n = 0,023 \cdot (Re)^{0,8} \cdot (Sc)^{0,33}$$

- Para fluxo laminar, quando  $Re < 1800$ :

$$S_n = 1,86 \cdot (Re)^{0,33} \cdot (Sc)^{0,33} \cdot (dh/L)^{0,33} \quad \text{ou}$$

$$S_n = 0,664 \cdot (Re)^{0,5} \cdot (Sc)^{0,33} \cdot (dh/L)^{0,5}$$

## MODELO DE RESISTENCIA

O modelo apresentado anteriormente não descreve inteiramente o comportamento pressão-fluxo observado durante processos de ultrafiltração. Um meio é utilizar o conceito de resistências em série comumente utilizado em transferência de calor.

A equação pode ser escrita como:

$$J = \frac{A \cdot P}{n} \quad \text{onde:}$$

J = fluxo de permeabilidade (Volume/tempo).

A = coeficiente de permeabilidade da membrana (relativo aos itens característicos de cada membrana).

A/n = pode também ser escrito como 1/R<sub>m</sub>, onde:

R<sub>m</sub> = é a resistência intrínseca da membrana determinada com água pura quando P = P<sub>t</sub>.

Portanto,

$$J = \frac{P_t}{R_m}$$

Se houver significativo depósito nas paredes da membrana devido a interações membrana-soluto, a resistência intrínseca da membrana será alterada. Como a agregação geralmente ocorre devido a interações físico-químicas, R<sub>e</sub>, a resistência da camada agregada não será afetada por parâmetros de operação e é englobada com a resistência intrínseca da membrana como R'<sub>m</sub>, onde:

$$R'_m = R_m + R_e$$

Assim, a equação pode ser reescrita para fluidos constituídos por macromoléculas ou colóides como:

$$J = \frac{P_t}{R'_m + R_p} \quad \text{onde:}$$

R<sub>p</sub> = é a resistência da camada de polarização. Consiste de duas resistências R<sub>p1</sub> devido à camada de gel polarizado, e R<sub>p2</sub> devido à camada da borda associada. R<sub>p</sub> será função da pressão aplicada.

$$R_p = \emptyset \cdot P_T$$

Definido o modelo de resistência como:

$$J = \frac{P_t}{R'_m + \emptyset \cdot P_T} \quad \text{onde:}$$

$\emptyset$  = será uma função das variáveis que afetam a transferência de massa do sistema.

## O EFEITO "PINCH" TUBULAR

Uma razão para que o fluxo experimental seja maior que o fluxo prognosticado é a de que a difusão retrógrada da superfície da membrana para o fluxo principal é maior do que a esperada, e é controlada por outras forças além dos gradientes de concentração. Vários autores têm discutido situações onde sob altas velocidades longitudinais ocorre uma separação de camada limite para formar uma esteira.

Porter (1972), que presenciou várias vezes fluxos paradoxos, diz que a elevação do fluxo durante a ultrafiltração de suspensões coloidais é devido ao efeito "Pinch" tubular. Este fenômeno foi primeiramente observado por Surge e Silberg (1956) trabalhando com suspensões diluídas de esferas rígidas. À medida que as partículas fluíam pelo tubo, elas aparentemente foram migrando da parede do tubo para o eixo do tubo. As esferas foram regularmente espaçadas em correntes paralelas ao eixo do tubo. A figura 5.1 mostra o fenômeno.<sup>13</sup>

Este fenômeno, onde partículas coloidais migram da parede de tubos, tem sido observado experimentalmente com várias outras suspensões coloidais tais como carbono, poliestireno, óleos de silicone, etc. em vários meios.

Várias análises matemáticas deste fenômeno têm surgido e, embora baseadas em diferentes premissas, eventualmente resultam em expressões similares para a velocidade de migração radial. Elas têm a seguinte forma geral:

$$V_{RM} = F (V, Re, (r_p/R)^a, r/R) \quad \text{onde:}$$

$V_{RM}$  = velocidade de migração radial.

$V$  = velocidade média do fluido principal no tubo.

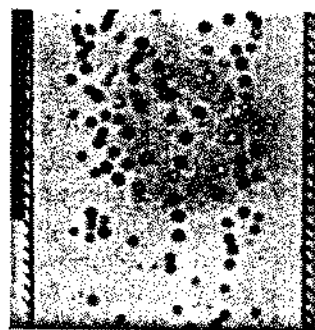
$Re$  = número de Reynolds.

$r_p$  = raio da partícula.

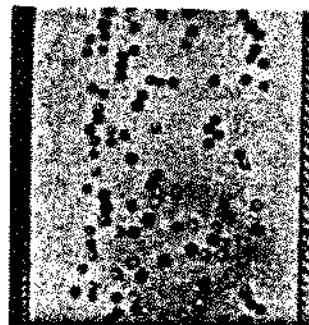
$R$  = raio do tubo.

$r$  = posição radial da partícula no tubo.

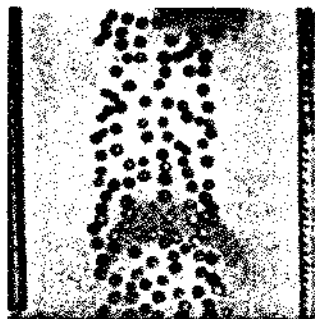
$a$  = constante cujos valores variam de 2,84 a 4.



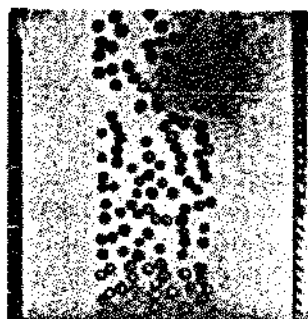
(a)



(b)



(c)



(d)

FIGURA 3.21  
EFEITO "PINCH" TUBULAR  
De Munir-13

### 3.5.2 PROTOCOLO DE TESTE

O protocolo a seguir foi utilizado como base para realização dos testes:

1. OBJETIVO: Aumentar o hematócrito do sangue, sem retirar constituintes sanguíneos como Eritrócitos, Plaquetas e Proteínas Plasmáticas, por processo de filtração através de uma membrana com porosidade controlada. Extrair do sangue substâncias como: Hemoglobina Livre, Anticoagulantes, Restos Celulares e Fatores de Coagulação Ativados.

#### 2. MATERIAL E METODOS:

O teste deverá ser realizado com sangue bovino ou sangue humano diluído e heparinizado, remanescente no circuito extracorpóreo, após uma cirurgia cardíaca.

#### EQUIFAMENTOS:

1. Módulo com bomba peristáltica
2. Equipos
3. Bomba de Vácuo
4. Vacuômetro
5. Hemoconcentrador
6. Frasco para coleta da solução filtrada
7. Dialisador Capilar

#### METODO:

O sangue deverá circular pelo interior das fibras do hemoconcentrador.

A solução filtrada do sangue, será coletada em um frasco e deve ser homogeneizada antes de enviada para análise.

Se necessário, esta solução deve ser ultrafiltrada, utilizando-se um Dialisador Capilar, para a obtenção de amostras com maior concentração de proteínas.

3. LABORATORIO: A análise laboratorial deverá ser efetuada com amostras dos seguintes materiais:

- A. Sangue antes da filtração.
- B. Sangue após a filtração.
- C. Ultrafiltrado.

Devem ser efetuados os seguintes exames:

Amostras A ,B e C (sangue antes e após a filtração).

- Hemograma
- Contagem de Plaquetas
- Hemoglobina Livre Plasmática
- Bioquímica Automática
- Proteínas Totais e Frações
- Coagulograma

### 3.5.3 TESTES E AVALIAÇÕES

Como foi citado anteriormente, os protótipos do sistema por centrifugação não foram testados com sangue. Somente foram avaliados quanto ao seu desempenho mecânico, revelando a necessidade de melhorar a resistência do descartável e de reduzir o ruído da centrífuga.

Os testes mais detalhados foram efetuados com o sistema por membranas. Portanto este capítulo relatará os testes e avaliações realizados com este sistema.

Foram realizados 7 testes:

Nos quatro primeiros, constatou-se a viabilidade do sistema, mas a fibra utilizada não possuía as características adequadas para que o processo fosse realizado rapidamente.

Foram testados mais 2 tipos de fibras uma no 5º teste e outra no 6º e 7º.

Somente no 1º teste utilizamos sangue bovino, passando então a utilizar sangue humano diluído, recolhido após o término de cirurgias com CEC.

Todas as fibras receberam tratamento de hidrofilição. A princípio o tratamento foi efetuado com uma solução preparada com álcool isopropílico e água. E posteriormente com solução álcool isopropílico + polipropileno glicol.

Em alguns testes o sangue concentrado foi novamente diluído com ringer lactato, e reconcentrado. Deste modo tivemos mais dados para análise.

A esterilização nos 4 primeiros testes foi feita por raios gama e nos 3 últimos por gás óxido de etileno.

## IV- RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentados os resultados obtidos nos 7 testes realizados com o sistema de concentração de sangue por membrana.

### 1º TESTE

LOCAL: LABORATORIO DE PESQUISAS DA MACCHI ENGENHARIA BIOMEDICA LTDA.

Objetivo: Avaliar a possibilidade de concentrar o sangue, utilizando um dispositivo com membranas submetidas à tratamento de hidrofilição.

#### Características do Dispositivo:

Membrana: Fibras ocas de polipropileno tipo I (as mesmas que são utilizadas em oxigenadores de sangue)

Tratamento: Hidrofilição com álcool isopropílico.

Area efetiva da membrana: 0,1 m<sup>2</sup>

#### Materiais e Equipamentos Utilizados:

- Sangue Bovino Fresco Heparinizado Diluido
- Modulo com bomba Peristáltica
- Tubos de PVC
- Bomba de Vácuo
- Vacuômetro
- Centrífuga para Determinação do Hematócrito

#### Método de Teste:

Quantidade de Sangue diluido com solução salina - 6 l  
Fluxo de Sangue pelo interior das fibras - 500 ml/min.  
Vácuo na parte externa às fibras - 400 mmHg  
Tempo de teste - 2 horas  
Hematócrito do sangue diluido - 18%

#### Resultados:

Hematócrito do sangue após 2 horas - 32%  
Hematócrito da solução retirada do sangue - 12%



## 2º TESTE

LOCAL: LABORATORIO DE PESQUISAS DA MACCHI ENGENHARIA BIOMEDICA LTDA.

Objetivo: Analisar qualitativamente às substâncias contidas na solução retirada do sangue.

Dispositivo: O mesmo do Teste nº 1.

Materiais e Equipamentos: Os mesmos do Teste nº 1 + equipamentos de análise laboratorial. E substituindo o sangue bovino por sangue humano.

Método: Idem ao Teste nº 1, com envio do sangue concentrado e da solução retirada do sangue para análise, no laboratório do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia com tempo de 3 horas.

### Resultados:

#### Sangue Concentrado:

Hemácias -	5.900.000	nº/ul
Leucócitos -	6.800	nº/ul
Plaquetas -	Agregação	nº/ul
Hemoglobina -	18	mg/dl
Potássio -	2,3	mEq/l
Hematócrito -	55%	

#### Solução Retirada de Sangue:

Hemácias -	0	nº/ul
Leucócitos -	0	nº/ul
Plaquetas -	0	nº/ul
Hemoglobina livre -	0,1	mg/dl
Potássio -	1,7	mEq/l
Heparina -	+	
Hematócrito -	0	

### 3º TESTE

LOCAL: INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

Objetivo: Analisar quantitativamente os constituintes sanguíneos contidos no sangue diluído, no sangue concentrada na solução retirada e na solução retirada concentrada.

Dispositivo: A área efetiva da membrana foi aumentada para 1 m<sup>2</sup>.

Materiais e Equipamentos: Idem ao 2º Teste + Hemodialisador.

#### Métodos:

Quantidade de Sangue Diluído - 1 l

Fluxo de Sangue - 300 ml/min.

Tempo - 5 minutos

Volume ultrafiltrado - 650 ml

Resultados:

	SD	SC	SR	SRC
HEMATOCRITO %	10.5	38.5	0	0
HEMACIAS nº/ul	694.000	3.150.000	0	0
LEUCOCITOS nº/ul	3.100	11.650	-	-
PLAQUETAS nº/ul	38.000	135.000	-	-
HEMOGLOBINA LIVRE mg/dl	28.0	87.3	58.6	-
GLICOSE mg/dl	199	173	-	122
UREIA mg/dl	20	20	-	12
CREATININA mg/dl	0.7	0.7	-	0.6
ACIDO URICO mg/dl	1.7	1,7	-	1.3
COLESTEROL mg/dl	24	88	-	2.9
TRIGLICERIDES mg/dl	12.9	15.5	-	8.35
PROTEINAS TOTAIS g/dl	INF. A 0.4	INF. A 0.4	-	INDETECTAVEL

Sangue Diluido - SD

Sangue Concentrado - SC

Solução Retirada - SR

Solução Retirada Concentrada - SRC

#### 4º TESTE

LOCAL: INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

Objetivo: Avaliar a permeabilidade da membrana a proteínas.

Dispositivo: Idem ao anterior.

Material e Equipamentos: Idem ao anterior.

Método: Idem ao 3º Teste com rediluição do sangue concentrado e nova concentração.

#### Resultados:

	SD1	SC1	SR1	SR2
PROTEINAS TOTAIS gr/dl	1,5	1,7	0,6	0,9
ALBUMINA gr/dl	1,1	1,3	0,3	0,7
GLOBULINA gr/dl	0,4	0,4	0,3	0,2

Sangue diluido inicial - SDI

Sangue concentrado inicial - SCI

Solução retirada após a 1ª concentração - SR1

Solução retirada após a 2ª concentração - SR2

## 5º TESTE

LOCAL: INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

OBJETIVO: Avaliar o desempenho de um protótipo construído com fibras ocas do tipo 2.

Dispositivo: Construído com fibras ocas tipo 2.

Materiais e Equipamentos: Idem aos testes anteriores

### Método:

Quantidade de Sangue Diluído - 770ml

Fluxo de Sangue - 300ml

Tempo - 6 minutos

Volume ultrafiltrado - 400 ml

Resultados:

	SD1	SC1	SR1	SR2
HEMATOCRITO %	20	55	0	0
HEMACIAS nº/ul	2.660.000	5.920.000	0	0
PLAQUETAS nº/ul	22.000	9.500	-	-
HEMOGLOBINA LIVRE mg/dl	-	-	29.2	46.4
GLICOSE mg/dl	182	159	167	89
UREIA mg/dl	2.7	2.7	2.4	13
CREATININA mg/dl	1.0	0.6	0.8	0.5
ACIDO URICO mg/dl	1.1	0.8	1.1	0.6
PROTEINAS TOTAIS g/dl	1.4	1.7	0.6	1.4
ALBUMINA g/dl	1.1	1.1	0.3	1.0
GLOBULINAS g/dl	0.3	0.6	0.3	0.4

SD1 - Sangue diluido inicial

SC1 - Sangue após 1ª concentração

SR1 - Solução retirada após a 1ª concentração

SR2 - Solução retirada após a 2ª concentração

## 6º TESTE

LOCAL: INSTITUTO DANTE FAZZANESE DE CARDIOLOGIA

OBJETIVO: Avaliar o desempenho de um protótipo construído com fibras ocas com porosidade = 72,2%

DISPOSITIVO: Construído com fibras ocas tipo 3

MATERIAIS E EQUIPAMENTOS: Idem ao anterior sem a bomba de vácuo

### METODO

Quantidade de sangue diluído - 440 ml

Fluxo de sangue - 300 ml/min

Tempo - 2 minutos

Volume ultrafiltrado - 150 ml

### RESULTADOS:

#### TEMPO DE COAGULAÇÃO ATIVADA:

Sangue diluído - 360 s

Sangue concentrado - 310 s

	SD1	SC1	SR1	SD2	SC2	SR2
HEMATOCRITO %	22	32	0	9	29	0
HEMÁCIAS nº/ul	-	-	-	-	-	-
PLAQUETAS nº/ul	88.000	131.000	-	46.000	60.000	0
HEMOGLOBINA LIVRE mg/dl	33.0	42	12.1	12.0	26.4	15
GLICOSE mg/dl	262	269	254	63	103	141
UREIA mg/dl	38	25	22	30	31	16
CREATININA mg/dl	0.7	0.7	0.7	0.8	0.8	0.5
ACIDO URICO mg/dl	3.5	2.5	3.6	0.9	1.3	1.8
PROTEINAS TOTAIS g/dl	3.9	3.8	1.4	0.9	1.8	1.2
ALBUMINA g/dl	2.7	2.6	1.0	0.5	1.1	1.0
GLOBULINAS g/dl	1.2	1.2	0.4	0.4	0.7	0.2

SD1 - Sangue diluido inicial

SC1 - Sangue após a 1ª concentração

SR1 - Solução retirada após a 1ª concentração

SD2 - Sangue rediluido

SC2 - Sangue após a 2ª concentração

SR2 - Solução retirada após a 2ª concentração



## 7º TESTE

LOCAL: INSTITUTO DANTE PAZZANESSE DE CARDIOLOGIA

OBJETIVO: Avaliar até que nível de concentração o dispositivo pode atuar sem hemolisar o sangue.

DISPOSITIVO: Construídas com fibras ocas do tipo 3

MATERIAIS E EQUIPAMENTOS: Idem ao anterior

METODO: São analisadas amostras do sangue concentrado e da solução retirada a intervalos de aprox. 2 minutos.

Volume inicial - 1.000 ml

Volume ultrafiltrado após a 1ª concentração - 450 ml

Volume ultrafiltrado após a 2ª concentração - 100 ml

Volume ultrafiltrado após a 3ª concentração - 80 ml

### RESULTADOS:

	Htc%	PLAQ/mm <sup>3</sup>	Fe g/dl	Hb plasm.mg/dl	PROT. TOT.g/dl
SD1	25.5	57.000	295	5.9	1.4
SC1	48.0	79.000	264	8.5	1.0
SC2	60.5	126.000	261	15.8	1.0
SC3	73.5	107.000	MI	79.8	--
SR1	0	0	177	10.6	QI
SR2	0	0	222	11.7	QI
SR3	0	1.000	460	57.8	--

MI - Material Insuficiente

QI - Quantidade Indetectável pelo Método

-- - Não Realizado

SD1 - Sangue diluído

SC1 - Sangue concentrado 1

SC2 - Sangue concentrado 2

SC3 - Sangue concentrado 3

SR1 - Solução retirada 1

SR2 - Solução retirada 2

SR3 - Solução retirada 3

O quadro abaixo apresenta as relações e variações existentes entre o sangue de diferentes concentrações e o sangue inicial com o objetivo de facilitar a análise dos resultados obtidos.

	Htc%	PLAQ/mm <sup>3</sup>	Fe g/dl	Hb plasm.mg/dl	PROT. TOT.g/dl
SC1/SD1	1.88	1.38	0.84	1.44	0.71
SC2/SD1	2.31	2.21	0.88	2.67	0.71
SC3/SD1	2.88	1.87	-	13.52	-
SC1-SD1	22.5	22000	- 31	2.6	- 0.4
SC2-SD1	35	69000	- 34	9.9	- 0.4
SC3-SD1	48	50000	-	73.9	-

## V- DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Os testes realizados seguiram o protocolo descrito no capítulo anterior, mas não houve uma definição prévia sobre o tipo da fibra. Portanto, conforme foram sendo obtidos os resultados dos testes, fomos definindo o tipo da fibra e o modo de operação.

O sangue bovino foi substituído a partir do 2º teste por sangue humano, pois o sangue obtido de animais, além de possuir algumas características diferentes do sangue humano, é colhido no momento do abate e não possui uniformidade quanto à hemólise, quantidade de proteínas, agregação plaquetária etc. A quantidade de anticoagulantes também tem alterações, pois o sangue colhido em abates necessita de maiores quantidades de heparina. Devemos considerar que as observações acima são mais críticas no caso da coleta ser realizada pelos próprios funcionários do abate e não por profissionais especializados.

Para obtermos uma maior aproximação com nossos objetivos, passamos a utilizar o sangue residual no circuito de CEC no final de cirurgias, estando este diluído e já submetido à agressão do sistema.

O número de fibras dos dispositivos foi aumentado a partir do terceiro teste para 2555 fibras, elevando a área efetiva da membrana para  $1 \text{ m}^2$ . Com o aumento do número de fibras temos uma seção transversal maior, reduzindo assim, o gradiente de pressão no dispositivo. Com menores gradientes de pressão temos uma menor agressão aos constituintes sanguíneos, principalmente às hemácias, que são rompidas quando submetidas a grandes variações de pressão.

O aumento da área efetiva associada à utilização da fibra tipo 3 permitiu que a ultrafiltração fosse realizada a uma velocidade de 90 ml/min sem a utilização de bombas de vácuo.

Os resultados apresentam a ausência de hemácias e plaquetas na solução retirada e o aumento da concentração destes elementos no sangue concentrado, indicando a impermeabilidade da membrana a estes constituintes sanguíneos. Estes dados são muito importantes, pois como o nosso objetivo é de concentrar e recuperar o sangue, não poderia haver passagem de elementos importantes do sangue pela membrana, com conseqüente perda pela solução retirada.

Analisando a hemoglobina livre plasmática, notamos sua presença nas soluções retiradas do sangue indicando a passagem pela membrana. Notamos, também, que mesmo atravessando a membrana, a hemoglobina livre plasmática tem suas concentrações aumentadas no sangue concentrado.

Pelos resultados do 7º teste, observamos que a hemoglobina livre plasmática no sangue concentrado tem grande aumento a partir da concentração a hematócritos superiores a 60%. Isto não representa um problema para o sistema proposto, pois não pretendemos concentrar o sangue a níveis de hematócritos superiores aos fisiológicos.

Acreditamos que pequenos aumentos na hemoglobina livre no sangue concentrado não ofereçam riscos ao paciente e que a quantidade de hemoglobina livre que seria administrada ao paciente se o sangue não fosse concentrado, seria significativamente maior que a quantidade administrada no sangue concentrado a hematócritos inferiores a 50%.

O sistema apresentado quando utilizado para concentrações a hematócritos até 50%, apresenta um grau de hemólise inferior ao apresentados pelos dispositivos testados no trabalho "Blood Conservation in Cardiac Operations", onde a hemoglobina livre plasmática atinge níveis superiores a 200 mg/dl.

No 2º teste detectou-se a presença de heparina na solução retirada, indicando a permeabilidade da membrana a esta substância. Esta análise não foi realizada nos testes posteriores por falta de kits próprios para análise de heparina, mas pudemos observar a redução de aproximadamente 50 segundos nos tempos de coagulação ativada (TCA), medidos com equipamentos e tubos produzidos pela Fanem, comprovando a remoção da heparina.

A membrana apresentou-se permeável a substâncias como glicose, uréia, creatinina e ácido úrico sem, no entanto, sofrerem reduções significativas em suas quantidades no sangue concentrado.

A fibra adotada mostrou-se permeável às proteínas que apresentaram pequenas variações no sangue concentrado. A permeabilidade à albumina foi maior do que à globulina, provavelmente devido à menor dimensão da albumina.

Para obter uma confirmação dos dados e para remover maiores quantidades de substâncias "nocivas", em alguns testes o sangue foi rediluído após a primeira concentração e concentrado novamente.

Os resultados obtidos mostraram que após a segunda concentração a membrana permanece impermeável a hemácias e plaquetas. a remoção de proteínas é mais acentuada com a rediluição. assim como a remoção de hemoglobina livre também é aumentada. Analisando o sangue concentrado após a rediluição, observamos que este apresenta ótimas condições de ser reinfundido no paciente.

Admitindo um volume residual após CEC de 1 litro e a necessidade de dobrar o hematócrito, podemos calcular, com base nos resultados obtidos, um tempo de processo de aproximadamente 6 minutos. É importante observar que o processo torna-se mais lento quanto maior for a concentração atingida.

O sistema utilizado será de fácil utilização principalmente para profissionais das áreas de circulação extracorpórea e hemodiálise.

Fazendo uma comparação entre o sistema testado e o sistema por centrifugação, notamos que o primeiro tem a desvantagem de não remover totalmente heparina e hemoglobina livre, mas apresenta a vantagem de não remover em excesso substâncias importantes como proteínas, plaquetas, eletrólitos, etc.

A vantagem do sistema de centrifugação é a possibilidade de sua utilização em outras aplicações, tais como, separação de componentes no banco de sangue, coleta seletiva de elementos do sangue que permitem doações de maiores quantidades de constituintes específicos.

As grandes vantagens do sistema de membranas são o seu baixo custo e a simplicidade do processo.

Nos resultados apresentados não foram avaliados os fatores de coagulação ativados por falta de material para a análise.

Devido ao alto custo de realização dos testes, algumas conclusões foram tomadas a partir de resultados únicos, sendo aconselhável a realização de mais testes para uma avaliação estatística.

## VI- CONCLUSÕES FINAIS

De acordo com os testes realizados no sistema por membranas, podemos concluir que:

1. O sistema pode concentrar rapidamente e satisfatoriamente o sangue.
2. O sangue concentrado não perde células e plaquetas e tem reduções pequenas nos níveis de proteínas e eletrólitos.
3. O sistema remove hemoglobina livre plasmática evitando que o sangue concentrado tenha altas concentrações desta substância.
4. O sistema remove heparina.
5. O sangue não deve ser concentrado a hematócritos superiores a 60%, para evitar hemólise.
6. O sistema é de fácil operação.
7. O processo é realizado durante 5 a 10 minutos.
8. O sistema por membrana tem um custo muito mais baixo que o sistema por centrifugação.

## VII - POSSÍVEIS DESENVOLVIMENTOS DECORRENTES DESTE TRABALHO

Técnicas de centrifugação e técnicas de membranas podem ser desenvolvidas e aplicadas em diversos segmentos da área médica.

Como principais desenvolvimentos decorrentes deste trabalho apresento os seguintes processos:

### 1. PLASMAFERESE

Refere-se a procedimentos de separação e remoção de plasma do sangue total, onde o plasma é removido e substituído por fluidos.

Em algumas técnicas terapêuticas o plasma pode ser tratado e reintroduzido nos pacientes. A Plasmaferese pode ser utilizada terapêuticamente preparativamente para obter plasma de doadores normais para uso em transfusões ou para fracionamento de componentes.

A Plasmaferese pode ser utilizada para tratamento das seguintes doenças:

- Miastenia Gravis
- Lupus Sistêmica
- Síndrome de Goodpasture
- Síndrome de Guillain Barré
- Artrite Reumatóide
- Hipercolesterolemia
- Glomerulonefrite Progressiva
- Rejeição a Transplante Vascular Renal
- Mieloma
- Pênfigo
- Vasculites
- Hipertireoidismo
- Intoxicações Exógenas

### 2. REMOÇÃO DE LEUCOCITOS

Para tratamento de pacientes com Leucemia Mieloide Crônica ou Leucemia Linfocítica Crônica.

### 3. REMOÇÃO DE PLAQUETAS

Para tratamentos de pacientes com Trombocitopenia.

### 4. COLETA DE PLAQUETAS

Quantidades adequadas terapêuticamente podem ser obtidas de um único doador, para tratamento de Síndromes Trombotônicas Hemorrágicas.

Vide referências bibliográficas de desenvolvimentos futuros.



VIII - APENDICE 1  
ANALISE ECONOMICA  
CENTRIFUGACAO x MEMBRANA

CENTRIFUGACAO

- Equipamentos não descartáveis:

Centrífuga - US\$ 35.000,00

- Descartáveis:

Cone - US\$ 250,00

Tubos - US\$ 120,00

Reservatório sangue - US\$ 40,00

---

total - US\$ 410,00

MEMBRANA

Não necessita de equipamentos não descartáveis.

- Descartáveis:

Dispositivo - US\$ 50,00

Tubos - US\$ 20,00

---

US\$ 70,00

CONCLUSÃO

O sistema de membrana tem menor custo, pois além de não exigir um investimento inicial de aprox. US\$ 35.000,00 em equipamento, tem uma vantagem de US\$ 340,00 nos descartáveis.

## IX - APENDICE 2

### ESTERILIZAÇÃO

De forma ampla, os métodos de esterilização tem por finalidade remover, destruir ou inativar todas as formas de vida presentes no material considerado, ou seja, a esterilização provoca uma perda irreversível da capacidade de reprodução dos microorganismos no ambiente considerado. No entanto, não provoca a inativação total das enzimas celulares, toxinas, etc..(01)

Os diversos métodos de esterilização são classificados em:

METODOS FISICOS		
CALOR	SECO	FLAMBAGEM
		AR QUENTE
	UMIDO	PRESSÃO NORMAL
		ALTA PRESSÃO
RADIOÇÕES	IONIZANTES	
	NÃO IONIZANTES	
METODOS QUIMICOS		
LIQUIDOS		
GASES E VAPORES		

Outra consideração importante é a interrupção do efeito esterilizante no final do processo, ou seja, o agente ou condição esterilizante deve atuar eficientemente durante o processo, de modo que, não deve haver ação residual quando a esterilização termina, ou se houver, deve estar dentro dos padrões normais admitidos.

## ESTERILIZAÇÃO POR ÓXIDO DE ETILENO:

O gás esterilizante ideal deve apresentar: atividade intensa e rápida contra bactérias, esporos e vírus, se possível à pressão atmosférica; ter inércia total quanto ao material a esterilizar; possuir bom coeficiente de difusão, que confira penetração fácil e completa eliminação após a esterilização; não ser inflamável; ser facilmente armazenado e manipulado; ser ativo na ausência de umidade; ser econômico e de fácil obtenção.

Apenas o óxido de etileno aproxima-se das condições ideais: facilmente obtido, liberado em estado puro, não se polimeriza sobre as superfícies de contato e é rapidamente eliminado por simples aeração.

### Propriedades Físicas e Químicas do Óxido de Etileno

O óxido de etileno é um dos produtos químicos de maior volume de produção nos E.U.A. É utilizado como intermediário na produção de vários produtos industriais. É consumido em grande escala na produção de etileno glicol, acrilonitrila e etanolamina e como intermediário para fibras de poliéster, filmes, embalagens e outras aplicações.

### Misturas Esterilizantes

Devido às suas propriedades físicas e químicas (Tabela 9.1) o óxido de etileno, puro oferece pequena margem de segurança, exceto quando existir um controle perfeito por parte dos operadores, no manuseio do gás. Para contornar esta dificuldade, normalmente utiliza-se como esterilizante, misturas de óxido de etileno e um gás inerte: gás carbônico (CO<sub>2</sub>) e diclorodifluormetano (Freon). As misturas disponíveis são:

- a. Carboxide
- b. Oxifume-20
- c. Oxifume-30
- d. Oxifume-12

TABELA 9.1

PROPRIEDADES FÍSICAS E QUÍMICAS DO ÓXIDO DE ETILENO

- Ponto de ebulição	10.7 °C
- Potencial de corrosão	Não corrosivo
- Limites de inflamabilidade:	
Mínimo	3%
Máximo	100%
- Ponto de fulgor	-17.7 °C
- Limite de odor:	
Mínimo	320 ppm
Máximo	700 ppm
- Reatividade	Muito reativo
- Solubilidade em água	Solúvel
- Volatilidade	Muito volátil
- Densidade específica do líquido	0.871
- Densidade do vapor (ar = 1.0)	1.49
- Fórmula C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O	H <sub>2</sub> C
	0
	H <sub>2</sub> C

## ESTERILIZAÇÃO POR RAIOS GAMA:

O fato de que a radiação destrói microorganismos, é conhecido desde 1896. Desde 1950 e mais intensamente a partir de 1970, a esterilização vem sendo usada cada vez mais na esterilização e na preservação de produtos médicos e de matérias primas.

O material radioativo empregado neste processo é o cobalto-60. Ele emite um tipo de radiação idêntico ao RAIO-X. E tal como o RAIO-X, a radiação gama não provoca o aparecimento e nem deixa resíduos radioativos.

Os microorganismos são mortos pela destruição de uma molécula vital ou pela ação de compostos que resultam da ação da radiação.

Os materiais podem ser processados em suas embalagens finais, praticamente sem restrições. A única restrição eventual está nas dimensões da embalagem que deverá adaptar-se àquelas do irradiador.

A sensibilidade dos diversos microorganismos à radiação não é uniforme. Os germes mais sensíveis à ação dos raios gama são, de maneira geral, os fungos, seguidos em ordem crescente de resistência à radiação, pelas bactérias gram-negativas, gram-positivas, anaeróbicas e pelos vírus.

O material irradia uma dose de radiação que depende da finalidade do tratamento, variando de 0,4 Megarad a 2,5 Megarad. O acompanhamento do processo se faz com a colocação de dosímetros junto com o material.

Qualquer germe é sensível a uma dose letal de radiação. O problema geral é o de compatibilizar a dose necessária com a tolerância dos diferentes materiais à radiação.

A radiação pode afetar a estrutura de determinados materiais, tais como: resinas epoxilicas, poliacetais, materiais celulósicos, poliacetais etc.

X - APENDICE 3

BIOCOMPATIBILIDADE

A Biocompatibilidade de um produto como o separador de sangue construído com fibras ocas é influenciado por muitos fatores. Vide figura 10.1.

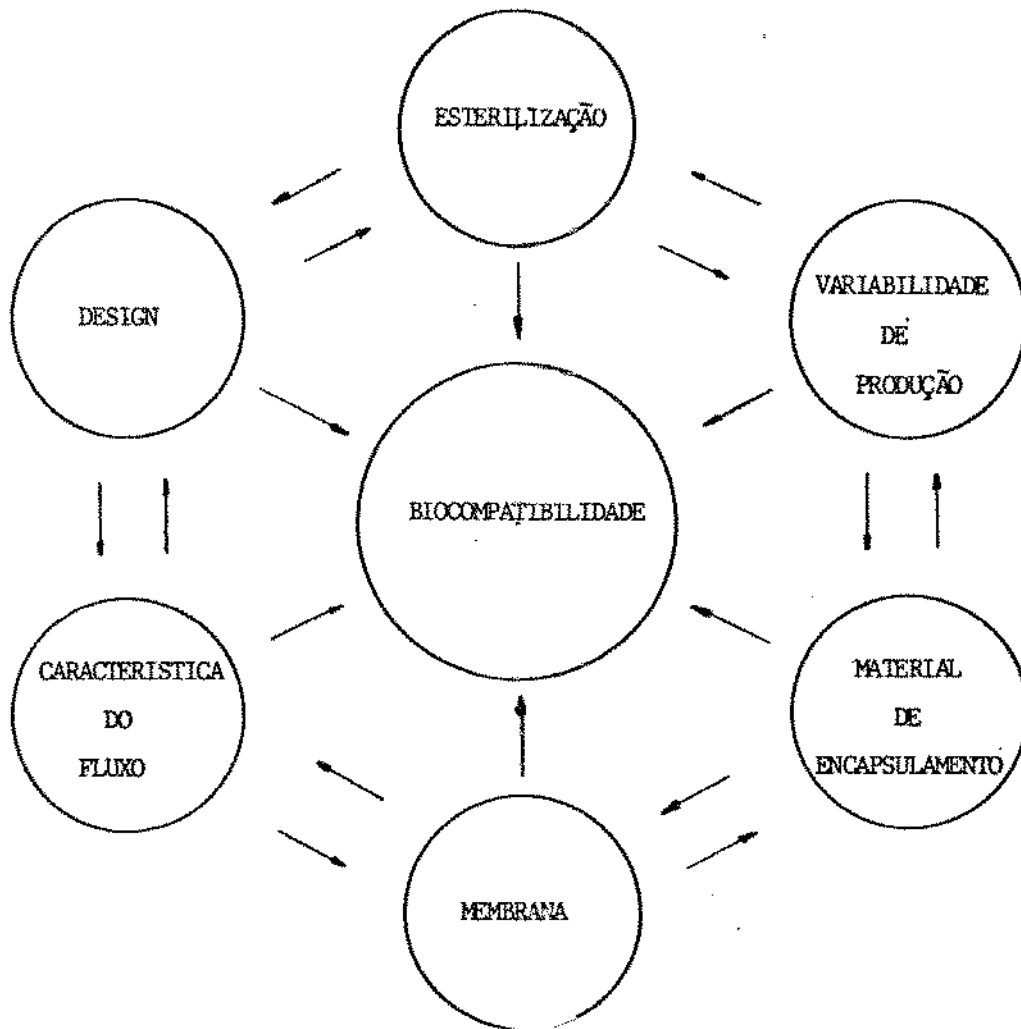


FIG. 10.1  
FATORES QUE INFLUENCIAM A BIOCOMPATIBILIDADE

A definição dos parâmetros de Biocompatibilidade de importância clínica é polêmica.

Geralmente existe uma grande distância entre os parâmetros medidos no laboratório e seus significados em termos de sintomas clínicos.

São apresentados a seguir os parâmetros mais comumente analisados:

### 1. Trombogenicidade

Constitui-se em um dos pontos mais importantes para análise da Biocompatibilidade.

Os fatores que influenciam a trombogenicidade e a ativação de plaquetas são: energia livre na superfície de contato, carga superficial, composição química e morfologia dos materiais e influências reológicas.

Os parâmetros clínicos que caracterizam a Biocompatibilidade são: volume de sangue, consumo de heparina e ativação e contagem de plaquetas.

### 2. Ativação de Leucócitos

Os parâmetros avaliados são: degranulação de leucócitos, síntese e liberação da interleucina 1, metabolismo de oxidação leucocitária durante a fagocitose e agregação leucocitária.

### 3. Ativação de Complementos

São analisados os níveis de complementos C3a e C5a.<sup>17,47</sup>

## XII-REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Apostilla del Curso sobre Equipamento para Esterilización para IMSS. Baumer São Paulo.
2. Apostila sobre Técnicas de Filtração. Millipore. São Paulo.
3. Auto Trans BT 795/A. Catálogo da Dideco S.P.A. Mirandola, Italia.
4. BELL, William. The Hematology of Autotransfusions. *Surgery*, Baltimore, p. 693 - 697. Apr. 1978.
5. Blood Conservation Systems. Catálogo da American Bentley, EUA. 1984.
6. BLUEMLE Jr., Lewis W. Early Days of Hemofiltration. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, v. 33, p. 54-56. 1987.
7. BOLDT, Joachim, KLING, Dieter, BORMANN, Bennovon et al. Blood conservation on cardiac operations. Cell separation versus hemofiltration. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Giessen, v. 97, n. 6, p. 832-840. Jun. 1989.
8. BRICKLEY, Jeanne M., KALSHOVEN, J. Dixie, WILDS, Suzanne L. et al. A comparison of two methods of post-bypass hemoconcentration. *The Journal of Extra-Corporeal Technology*, Charleston, v. 14, n. 5, p. 431-436. 1982.
9. BROWN, Richard I. The physics of continuous flow centrifugal cell separation. *Artificial Organs*, New York, v. 13, n.1, p. 4-20, Feb. 1969.
10. BRUCK, Stephen D. *Blood compatible synthetic polymers - An introduction*. Springfield: Charles C. Thomas, chp. 1: Macromolecules, chp. 3: Interactions of materials with blood.
11. BURTON, A.C. *Fisiologia e biofisica da circulação*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1977, p. 45-56.
12. CALLAHAN, Robert W. Novel uses of microporous membranes: a case study. In: *AIChE Symposium Series*. Membrane Materials and Processes. Separations Products Division. Hoechst Celanese Corporation, Charlotte, v. 84, n. 261, p. 54-63.
13. CHERYAN, Munir. *Ultrafiltration Handbook*. Lancaster: Technomic Publishing Company, Inc., 1986. 369 p. chp. 4: Modelling of ultrafiltration processes, p. 73-123.



14. CS-10 Hemoconcentrador. Características Técnicas e Instruções de uso. Catálogo da Macchi Engenharia Biomédica Ltda. São Paulo.
15. DAS, P.C. The march of haemapheresis-cell separators. *The International Journal of Artificial Organs*, v.11. n. 1. p. 6-8, 1988.
16. D'ELIA, Nancy A., DAHURON, Lise, CUSSLER, E.L. Liquid-liquid extractions with microporous hollow fibers. *Journal of Membrane Science*, Amsterdam, v. 29. p. 309-319, 1986.
17. Development and Properties of Cuprophane Membranes. Catálogo da Enka AG Product Group Membrane, Wuppertal, Alemanha, Apr. 1985.
18. DING, L.H., JAFFRIN, M.Y., GUPTA, B.B. A model of hemolysis in membrane plasmapheresis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, Compiègne Cedex, v. 32, p. 330-333, 1986.
19. DRUMHELLER, P.D., VAN WIE, B.J., PETERSEN, J.N. et al. The effects of RPM and recycle on separation efficiency in a clinical blood cell centrifuge. *Journal of Biomechanical Engineering*, Transactions of the ASME [S.l.], v. 109, p. 324-329, Nov. 1987.
20. EWIN, J.V. Haase. Autotransfusion: new hope for combat wounded. *Asian Defense Journal*, [S.l.], p. 100-102, Sept. 1986.
21. FRANK, Peter H. Transfusion of blood lest in surgery. *Real Estate*, Dallas, Aug. 1987.
22. GALEMBECK, F., PIRES, A.T.N. Osmosedimentation methods: preparative and analytical applications. *Separation and Purification Methods*, v. 15, n. 2, p. 97-126, 1986.
23. GENETET, B., MANNONI, P. *La Transfusion*. Edición Revolucionária, Habana, Cuba, 1980.
24. Haemonetics 30-S. Catálogo da Haemonetics Corporation, EUA.
25. HOPECK, J.M., LANE, R.S., SCHROEDER, J.W. Oxygenator volume control by parallel ultrafiltration to remove plasma water. *The Journal of Extra - Corporeal Technology*, Topeka, Kansas, v. 13. n. 6, p. 267-271, 1981.
26. HORIUCHI, T., MALCHESKY, P.S., USAMI, M. et al. Effect of plasma solute - membrane interaction on mean pore diameter. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, Cleveland, v. 32. p. 429-434, 1986.

27. KATAOKA, Kazunori. Molecular design of materials for cell separation. *Artificial Organs*, Tokyo, v. 12, n. 6, p. 511-513, 1988.
28. KESTING, Robert E. *Synthetic polymeric membranes*, 2<sup>nd</sup> Ed., Irvine, California: John Wiley & Sons, 1985.
29. KRONFOL, Nouhad O., LAU, Alan H., COLON-RIVERA, Jose et al. Effect of CAVH membrane types on drug-sieving coefficients and clearances. *Trans Am Soc Artific Intern Organs*, Chicago, v. 32, p. 85-87, 1986.
30. LERCHE, Dietmar, BILSING, Rainer. Separation of red blood cells at high volume concentration under low centrifugal accelerations. *Biorheology, USA*, v. 25, n. 1/2, p. 245-252, 1988.
31. LEYFOLDT, John K., FRIGON, Ronald P. and HEDERSON, Lee W. Macromolecular charge affects hemofilter solute sieving. *Trans Am Soc Artific Intern Organs*, San Diego, v. 32, p. 384-387, 1986.
32. LUCKENBACH, Jeffrey, ELLISON, Norio, CONAHAN III, Thomas J. et al. External hemoconcentration. a fourth variation of autologous blood transfusion. *The Journal of Extracorporeal Technology*, Philadelphia, v. 12, n. 5, p. 123-125, 1980.
33. MALCHESKY, Paul S. Applying filtration and separation techniques for improved health. In: International Technical Conference on Filtration and Separation, Ocean City, Mar. 1988.
34. MALCHESKY, Paul S. Membranes in Artificial Organs. In: Fifth Annual Membrane Technology / Planning Conference, p. 391-396, 1987.
35. MALCHESKY, P.S., WOJCICKI, J., NOSE, Y. Advances in blood component separation and plasma treatment for therapeutics. *Journal of Parenteral Science and Technology*, Cleveland, v. 37, n. 1, p. 2-4, Jan./Fev. 1983.
36. MALCHESKY, P.S., NOSE, Y. Control in Plasmapheresis. In: \_\_\_\_\_, *Control Aspects of Biomedical Engineering*. Pergamon Press, cap. 3, item 3.2, p. 111-122, 1987.
37. MUJAIS, S.K. New Membranes: The Promise of Ingenuity. *The International Journal of Artificial Organs*, Chicago, v. 11, n. 4, p. 219-222, 1988.
38. NUNES, S.P., WINKLER - HECHENLEITNER, A.A., GALEMBECK, F. A. New Centrifugal Ultrafiltration Device. *Separation Science and Technology*, Campinas, 21 (8), p. 823-830, 1988.

39. PELLELY. William B. Cost - effectiveness of blood conservation. *The Journal of Extra-Corporeal Technology*, 1980, Vol.12, nº 6, p. 148-151.
40. Pheresis Disposable Products. Catálogo da Dideco. Mirandola, Itália.
41. Polyolefin Hollow Fiber Membranes. Catálogo da Mitsubishi Rayon. New York.
42. Progress BT 790/A. Catálogo da empresa Dideco. Mirandola, Itália.
43. QI, Zhang, CUSSLER, E.L. Hollow fiber gas membranes. *AIChE Journal*, [S.1.], v. 31, n. 9, p. 1548-1553, sept. 1985.
44. QI, Zhang, CUSSLER, E.L. Microporous hollow fibers for gas absorption. II. Mass transfer across the membrane. *Journal of Membrane Science*, Amsterdam, v. 23, p. 333-45, 1985.
45. RANDERSON, D. H. BLUMENSTEIN, M., SAMTLEBEN, W. et al. Comparison of membrane filtration properties with fresh and stored blood. *Artificial Organs*, v. 5, p.105-109, 1981, supplement.
46. REUL Jr.. George J., SOLIS, R. Thomas, GREENBERG, S. Donald et al. Experience with autotransfusion in the surgical management of trauma. *Surgery (Autotransfusion and plasma)*, Houston, v. 76, n. 4, p. 547-555, oct. 1974.
47. RONCO, C., FERIANI, M., CHIARAMONTE, S. et al. Biocompatibility of synthetic membranes and blood-membrane interaction. *The International Journal of Artificial Organs*, v. 10, n. 3, p. 205, 1987.
48. SAKAI, K., MURIOI, T., OZAWA, K. et al. Extraction of solute-free water from blood by membrane distillation. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, Tokyo, v. 32, p. 397-400, 1986.
49. SARADA, T., SAWYER, L.C., OSTLER, M.I. Three dimensional structure of celgard microporous membranes. *Journal of Membrane Science*, Amsterdam, v. 15, p. 97-113, 1983.
50. SCHAFF. Hartzee V., JEROME, M. and BRAWLEY, Robert K. Autotransfusion in Cardiac Surgical Patients after Operation Surgery. Baltimore, April 1978, p. 713-718.
51. Sistemas BioPack - Catálogo dos Laboratórios Halex & Istor Ltda. Goiânia.

52. SIWIEC. Jerzy. In vitro characteristics of blood collected for reinfusion. In: *Symposium on Vascular Graft Surgery and Autotransfusion*, 1985, Moscow, apr. 18, 1985.
53. SKALAK. Richard, CHIEN. Shu. *Handbook of biogineering*. New York: McGraw Hill Book Company, 1987.
54. VAN WIE, B.J., SOFER, S.S. Experimental Considerations for the Centrifugal Separation of Blood Cell Components. *The International Journal of Artificial Organs*, v. 9, n. 1, p.49-58, 1986.
55. VAN WIE, B.J., SOFER, S.S. Stagemwise separation to improve continuous centrifugal blood cell separators. *The International Journal of Artificial Organs, Hemapheresis, Pullman*, v. 8, n.1, p. 49-54, 1985.
56. VIEIRA. Francisco Lacaz. Transporte através de membranas. p. 1-21.

- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS DE DESENVOLVIMENTOS FUTUROS:

57. ABE, Y., BABA, M., BABA, T. et al. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy by plasma filtration. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, Hirosaki, v. 32, p. 486-489, 1986.
58. BUSNACH, Ghil, BRANDO, Bruno, DAL COL, Augusta et al. HDL-cholesterol sparing and Apo-B removal in recycled cascade plasmafiltration. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, Milano, v. 32, p. 168-170, 1986.
59. GURLAND, H. J., DAU, P.C., LYSAGHT, M.J. et al. Clinical plasmapheresis - who needs it? *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, Panel Conference, [S.l.], v. 29, p. 774-781, 1983.
60. GURLAND, H. J., SAMTLEBEN, W., BLUMENSTEIN, M. et al. Clinical Applications of macromolecular separations. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, Munich, v. 27, p. 356-363, 1981.
61. HOWARD, Randy L., TATUM, Kathy, CHAN, Laurence et al. Performance of plasmapheresis by nephrologists: a survey. *Dialysis & Transplantation*, Denver, v. 19, n. 9, p. 484-485, sept. 1990.
62. KOCHINKE, F., BAEYER, H.V., SCHWANER, I. et al. Comparison of plasma fractionation filters and filtration techniques in the clinical practice of LDL-apheresis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, Berlin, v. 32, p. 388-391, 1986.
63. KUTSUMI, Yasunori, FUJIWARA, Ryuichi, TAMAI, Toshitaka et al. Long-term repetitive plasmapheresis in hypercholesterolemic rabbits. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, Fukui Prefecture, v. 32, p. 163-167, 1986.
64. NOSE, Y., GURLAND, H.J., KLEIN, H.G. et al. Plasmapheresis and Cytapheresis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, Panel Conference, [S.l.], v. 28, p. 631-638, 1982.
65. OMOKAWA, Susumu, MALCHESKY, Paul S., SAKAMOTO, Hiroyuki et al. Changes in Interleukin-1 during membrane plasmapheresis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, Cleveland, v. 32, p. 392-396, 1986.
66. RANDERSON, David H., BLUMENSTEIN, Matthias, HABERSETZER, Rupert et al. Mass transfer in membrane plasma exchange. *International Society of Artificial Organs*, v. 6, n. 1, p. 43-49, feb. 1982.
67. SAKURAI, Hidehiko, OZAWA, Kikuo, TAKESAWA, Shingo et al. Design of a plasma separator using ceramic membranes. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, Tokyo, v. 32, p. 410-413, 1986.

68. SAMTLEBEN, W., BLUMENSTEIN, M., LIEBL, L. et al. Membrane plasma separation for treatment of immunologically mediated diseases. *Trans Am Soc Artif Organs*, Munich, v. 26, p. 12-16, 1980.
69. SATO, H., MALCHESKY, P.S., MATSUBARA, S. et al. Characteristics of plasma separators (PS) with hydrophobic hollow fiber membranes. Abstracts, Cleveland, p. 65.
70. SCHINDHELM, K., ROBERTS, C.G., FARRELL, P.C. Mass transfer characteristics of plasma filtration membranes. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, Kensington, v.27, p. 554-558, 1981.
71. STOLTZ, J.F., SCHOONEMAN, F., STREIFF, F. et al. Membrane filtration plasmapheresis. France, p. 69.