

"SISTEMAS DE TESTE DE MEMBRANAS PARA O RIM ARTIFICIAL"A.J.M. Logarezzi¹ e A.C. Habert²

RESUMO -- Um sistema de diálise (SD) e um sistema de ultrafiltração (SUF) foram construídos no laboratório de Permeação através de Membranas (COPPE-UFRJ) para medidas de permeabilidade difusiva, rejeição e permeabilidade hidráulica de membranas poliméricas.

Os sistemas (SD e SUF) funcionam dentro dos limites fisiológicos do sangue e das condições operacionais dos tratamentos clínicos (hemodiálise e hemofiltração), permitindo ainda medidas das propriedades de transporte, com a atuação isolada de cada força motriz (gradiente de concentração e gradiente transmembrânico de pressão).

Os equipamentos foram calibrados e os testes padronizados, para simulações sanguíneas através de soluções binárias de "moléculas pequenas" (uréia, creatinina, sucrose), "moléculas médias" (inulina, dextrina) e "moléculas grandes" (albumina bovina). As análises foram feitas por refratometria diferencial, tanto no SD (contínua) como no SUF (por injeção).

As membranas CUPROPHAN (celulose regenerada) e RP-AN69 (poliacrilonitrila) foram caracterizadas pelo SD e SUF e a comparação dos resultados obtidos com os da literatura revelou satisfatória adequação destes sistemas de teste, para a caracterização de membranas com vistas à aplicação no rim artificial.

INTRODUÇÃO

Dentre as diversas maneiras¹⁻¹⁶ para se caracterizar membranas poliméricas para aplicação no rim artificial, em estágios preliminares de desenvolvimento, uma das mais utilizadas é a medida da permeabilidade difusiva, da rejeição e da permeabilidade hidráulica¹⁷.

Este trabalho apresenta o desenvolvimento de dois sistemas de teste de membranas, capazes de medir estas propriedades, que possuem duas importantes características: a) as forças motrizes dos processos de diálise e de ultrafiltração — gradiente de concentração e gradiente transmembrânico de pressão — atuam independentemente uma da outra; e b) os testes de diálise e de ultrafiltração são simulações, em escala laboratorial, dos tratamentos clínicos, hemodiálise e hemofiltração.

Assim, no sistema de diálise (SD), a permeabilidade difusi

¹ Deptº de Engenharia de Materiais
Universidade Federal de São Carlos
Caixa Postal 676
13560 - São Carlos - SP

² Programa de Engenharia Química
COPPE/UFRJ
Caixa Postal 68502
21944 - Rio de Janeiro - RJ

//Trabalho recebido em 13/12/88 e aceito em 24/04/89//

va pode ser medida a níveis desprezíveis de pressão transmembrânica. Por outro lado, no sistema de ultrafiltração (SUF), a rejeição e a permeabilidade hidráulica podem ser medidas a níveis desprezíveis de gradiente de concentração.

Além disso, os SD e SUF podem funcionar dentro dos limites fisiológicos do sangue e das condições operacionais dos tratamentos clínicos. Para tal, os sistemas de teste permitem o controle de importantes variáveis de operação, como vazão, pressão, temperatura, volume, concentração, etc, do dialisado (solução-teste) e do dialisante.

FUNDAMENTOS DOS PROCESSOS

Os processos nos quais atuam as membranas artificiais nos tratamentos clínicos mais empregados são a diálise e a ultrafiltração.

Hemodiálise - A diálise do sangue pode, em princípio, ser entendida como um processo que, separando por meio de uma membrana seletiva o sangue e uma solução dialisante, ambos circulando, extrai água e alguns solutos (toxinas) do plasma sanguíneo, mantendo reguladas as concentrações de importantes eletrólitos, além de proteínas e células. Aqui, as forças motrizes básicas são os gradientes de concentração dos diversos solutos plasmáticos. Um esquema do funcionamento da hemodiálise está representado na figura 1.a.

Hemofiltração - A ultrafiltração do sangue pode, basicamente, ser entendida como um processo que coloca o sangue, em circulação, em contato com uma membrana seletiva e extrai, por meio de um gradiente de pressão, água e alguns solutos do plasma sanguíneo, restando as proteínas e as células. Aqui, a regulação das concentrações dos eletrólitos e do volume é feita através de uma solução de reposição, injetada num ponto posterior do circuito sanguíneo. Um esquema do funcionamento da hemofiltração está representado na figura 1.b.

CONSIDERAÇÕES TEÓRICAS

Quando uma solução binária atravessa uma membrana, o transporte convectivo através da mesma é medido pelo fluxo volumétrico do solvente (J_v), causado por um gradiente de pressão hidrostática (ΔP) e um gradiente de pressão osmótica ($\Delta \pi$), estabelecidos entre as faces da membrana. Assim, para um arranjo em que a pressão hidrostática é maior no compartimento mais concentrado (ultrafiltração), o fluxo volumétrico através da membrana é dado por

$$J_v = L_p (\Delta P - \Delta \pi_o) \quad (1)$$

onde L_p é a permeabilidade hidráulica ou coeficiente de filtração e $\Delta \pi_o$ é o gradiente efetivo de pressão osmótica, proporcional ao valor (ideal) de Vant'Hoff, $\Delta \pi$. Assim

$$\Delta \pi_o = \sigma \Delta \pi = \sigma R_g T \Delta C \quad (2)$$

onde σ é o coeficiente de reflexão, R_g a constante universal dos gases, T a temperatura e C o gradiente de concentração do soluto entre as faces da membrana^{18,19}. O coeficiente de reflexão varia

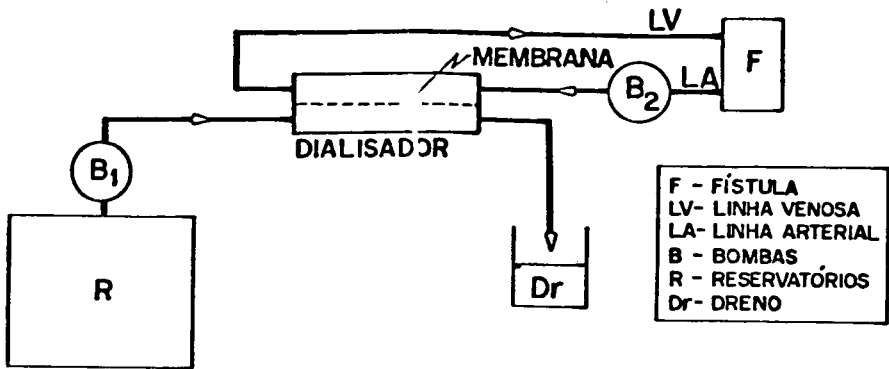


FIG. 1.a.) Esquema do funcionamento da hemodiálise.

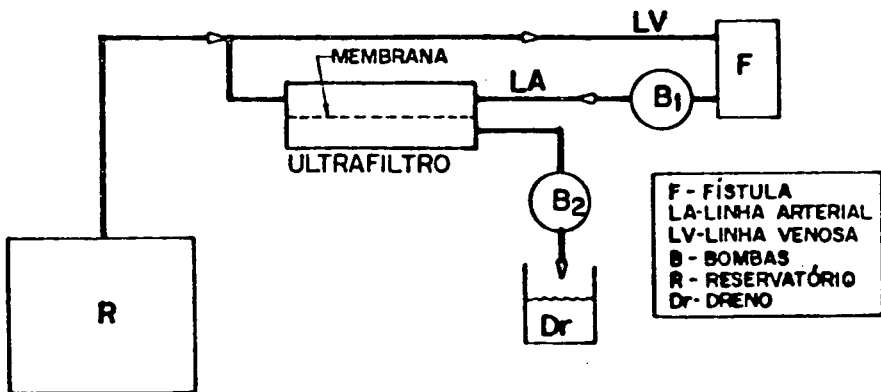


FIG. 1.b.) Esquema do funcionamento da hemofiltração.

entre zero e a unidade e é uma característica intrínseca do par membrana-soluto. Uma membrana totalmente impermeável, em relação a um dado soluto, teria $\sigma=1$, e uma totalmente permeável, $\sigma=0$.

Uma característica similar ao coeficiente de reflexão é a rejeição (R). Tal parâmetro indica a quantidade de soluto retida, em relação à da carga, e pode assim ser definido

$$R = \frac{C_c - C_u}{C_c} \quad (3)$$

onde C_u é a concentração do ultrafiltrado e C_c é a concentração da carga. A rejeição não é um parâmetro intrínseco como o coeficiente de reflexão, mas se aproxima do valor de σ , para altos valores de fluxo J_v ¹⁷. O inverso do conceito de rejeição é representado pelo coeficiente de transmissão ("sieving"), $\delta=1-R$.

A equação 3 só é válida para soluções diluídas, onde o transporte difusivo possa ser desprezado, pois, a rigor, o fluxo de soluto é composto de uma parcela convectiva e uma difusiva, como na equação

$$J_s = \bar{C} (1-\sigma) J_v + w \Delta \pi \quad (4)$$

onde J_s é o fluxo do soluto através da membrana, \bar{C} é a concentração média do soluto através da espessura da membrana e w é chamado coeficiente de permeabilidade difusiva.

Para altos valores de J_v , a equação 4 pode ser considerada como

$$J_s = \bar{C} (1-R) J_v + w \Delta \pi \quad (5)$$

sendo o termo $(1-R)$ uma correção que leva em conta a seletividade da membrana. Assim, para baixos valores de C_c , os gradientes de concentração e de pressão osmótica tornam-se desprezíveis, experimentando-se então um processo praticamente convectivo, no qual pode-se medir a rejeição.

A equação 5 pode também ser expressa em termos do gradiente de concentração, ΔC , como segue

$$J_s = \bar{C} (1-R) J_v + P \Delta C \quad (6)$$

onde P é a permeabilidade difusiva do soluto na membrana¹⁷.

Em condições experimentais onde não haja fluxo volumétrico resultante ($J_v=0$), o fluxo de soluto pode ser expresso, a partir da equação 6, em

$$J_s = P \Delta C \quad (7)$$

De um balanço de massa do sistema, resulta que o fluxo J_s representa a quantidade de soluto que atravessa uma unidade de área da membrana, em cada unidade de tempo. Assim

$$J_s = - \frac{1}{A} \frac{d}{dt} (V_s C_s) \quad (8)$$

onde A é a área de troca da membrana, V_s o volume da solução do lado mais concentrado e C_s a concentração do soluto neste mesmo lado. O sinal negativo é devido à diminuição da massa de soluto ($V_s C_s$) neste lado.

Se não houver variação do volume V_s com o tempo, substituindo-se a equação 8 na 7, pode-se escrever

$$V_s \frac{dC_s}{dt} = - P A (C_s - C_D) \quad (9)$$

onde o subíndice s refere-se ao soluto no lado da solução teste (mais concentrada) e o subíndice D refere-se ao soluto no lado da solução dialisante (menos concentrada).

Pela maneira como foi expresso o fluxo de soluto, as concentrações devem ser constantes ao longo da área da membrana. Além disso, para ser válida a equação 9 e considerando-se a definição de permeabilidade difusiva, as resistências à transferência de massa, em ambas as faces da membrana, devido à presença de camadas limites, devem ser desprezíveis.

PROJETO, MONTAGEM E FUNCIONAMENTO

Sistema de Diálise - O processo de diálise se dá propriamente numa célula construída em acrílico, a partir da figura 2 (inspirada no modelo de HUANG²⁰), através de uma amostra plana, com área de troca (hexagonal) de 42 cm². A célula foi testada termica e hidrodinamicamente.

Os líquidos que passam pelas câmaras simétricas da célula, tomando contato cada um com uma face da membrana (amostra), são chamados solução-teste e dialisante. A solução-teste é uma solução binária (sangue simulado) de um dos solutos plasmáticos em água ($C_s < 0,15M$) e o dialisante é água pura.

Os líquidos circulam à temperatura de $37,0 \pm 0,5^\circ C$ e a uma pressão diferencial nula (± 1 mmHg). As vazões são de cerca de 500 ml/min para o dialisante e de 200 ml/min para a solução-teste. A transferência de volume entre os circuitos é desprezível e, ao longo de uma corrida (de 1 a 4 horas), a concentração da solução-teste decai da ordem de 10% de seu valor inicial. Os demais componentes do SD, figura 3, são para estabelecer e controlar estas condições.

A análise (contínua) do decaimento da concentração é feita por refratometria diferencial, a uma vazão (apenas 2,5 ml/min) que não afeta o processo de diálise.

Como os circuitos são recirculantes

$$m = V_s C_s + V_D C_D \quad (10)$$

onde m é a massa total de soluto presente no sistema. A partir deste balanço e da integração da equação 9

$$\ln \frac{C_s (V_s + V_o) - m}{V_D (C_{s_o} - C_{D_o})} = -PA \frac{V_s + V_D}{V_s V_D} t \quad (11)$$

e assim os dados são processados para a obtenção da permeabilidade de difusiva (P). Na equação 11, C_{s_o} e C_{D_o} representam a concentração inicial do soluto, na solução e no dialisante.

Sistema de Ultrafiltração - O processo de ultrafiltração se dá numa célula da Amicon, modelo 52, representada na figura 4, através de uma amostra plana e circular, apoiada sobre uma placa porosa. Nestas condições a área de troca efetiva para o processo (A) é de 12,5 cm².

A célula é carregada com apenas um líquido que é submetido a uma pressão da ordem de 500 mmHg, mantendo-se sempre a agitação na região próxima à membrana (amostra). Este líquido pode ser água pura, para se medir a permeabilidade hidráulica L_p , ou uma solução binária (sangue simulado) de um dos solutos plasmáticos em água ($C_c \approx 0,5$ g/l), quando se deseja medir a rejeição R.

A célula é mantida a $37,00 \pm 0,50^\circ\text{C}$ e a coleta do ultrafiltrado (C_u), bem como a leitura do volume ultrafiltrado (ΔV) com anotação do tempo correspondente (Δt), são efetuadas após o processo atingir o regime estacionário. Para isto, o SUF conta com uma série de outros elementos, como mostra a figura 5. Neste sistema, uma corrida demora cerca de 1 hora, devido ao estabelecimento do regime.

Para a medida da permeabilidade hidráulica, como a carga é água pura, o gradiente efetivo de pressão osmótica é nulo ($\Delta\pi_o = 0$) e a equação 1 pode fornecer L_p :

$$L_p = \frac{J_v}{\Delta P} = \frac{\Delta V}{A \Delta t \Delta P} \quad (12)$$

Por outro, a rejeição R pode ser conhecida pelo uso da equação 3, medindo-se as concentrações (C_c e C_u) através refratometria diferencial, por injeção das amostras, colhidas para análise posterior.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os sistemas SD e SUF foram calibrados para a análise individual da concentração de cada soluto. Para o SD, por ser análise contínua, as condições operacionais de teste foram mantidas, fornecendo curvas de calibração, para a faixa de decaimento de interesse, com fator de correlação médio de 0,9999. E correlações da mesma ordem foram encontradas na calibração do SUF, na qual foram adotadas condições de análise independentes, por ser análise posterior, via injeção.

Em seguida, foram testadas as propriedades de transporte (P, R e L_p) de duas membranas comerciais: a RP-AN69, de poliacrilonitrila, utilizada em hemofiltração e hemodiálise e a CUPROPHAN, de celulose regenerada, utilizada em hemodiálise. Para tal, escolheram-se solutos das faixas chamadas: "moléculas pequenas" (uréia,

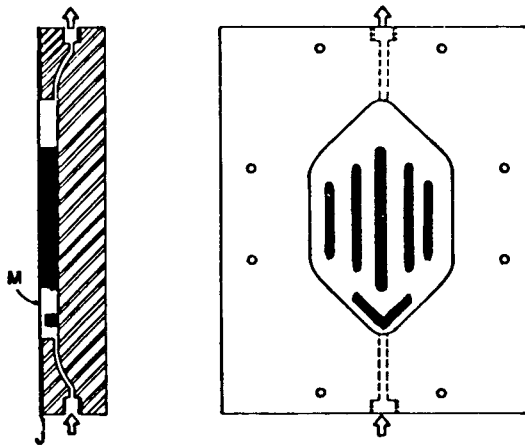


FIG. 2 - Corte central e vista de topo de uma metade da célula de diálise, em acrílico. No corte central, estão também representadas a membrana (M) e a junta (J). As setas indicam a direção do escoamento.

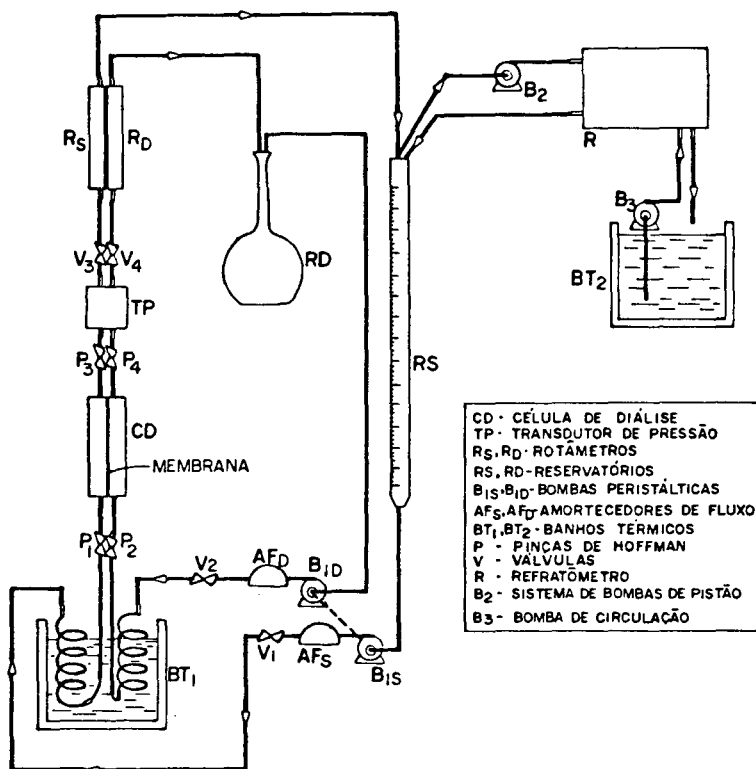


FIG. 3 - Esquema simplificado do sistema de diálise (SD), incluindo o sistema de análise contínua. Os circuitos de ligação entre os componentes do esquema são tubos de silicone e também os demais materiais contactados pelos líquidos são inertes (aço inox, vidro, safira e polipropileno). Nas condições de operação, o volume morto do circuito da solução-teste é de 266 ml e o do dialisante 274 ml.

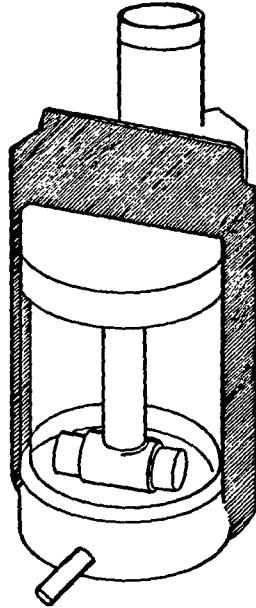


FIG. 4 - Vista da célula de ultrafiltração.

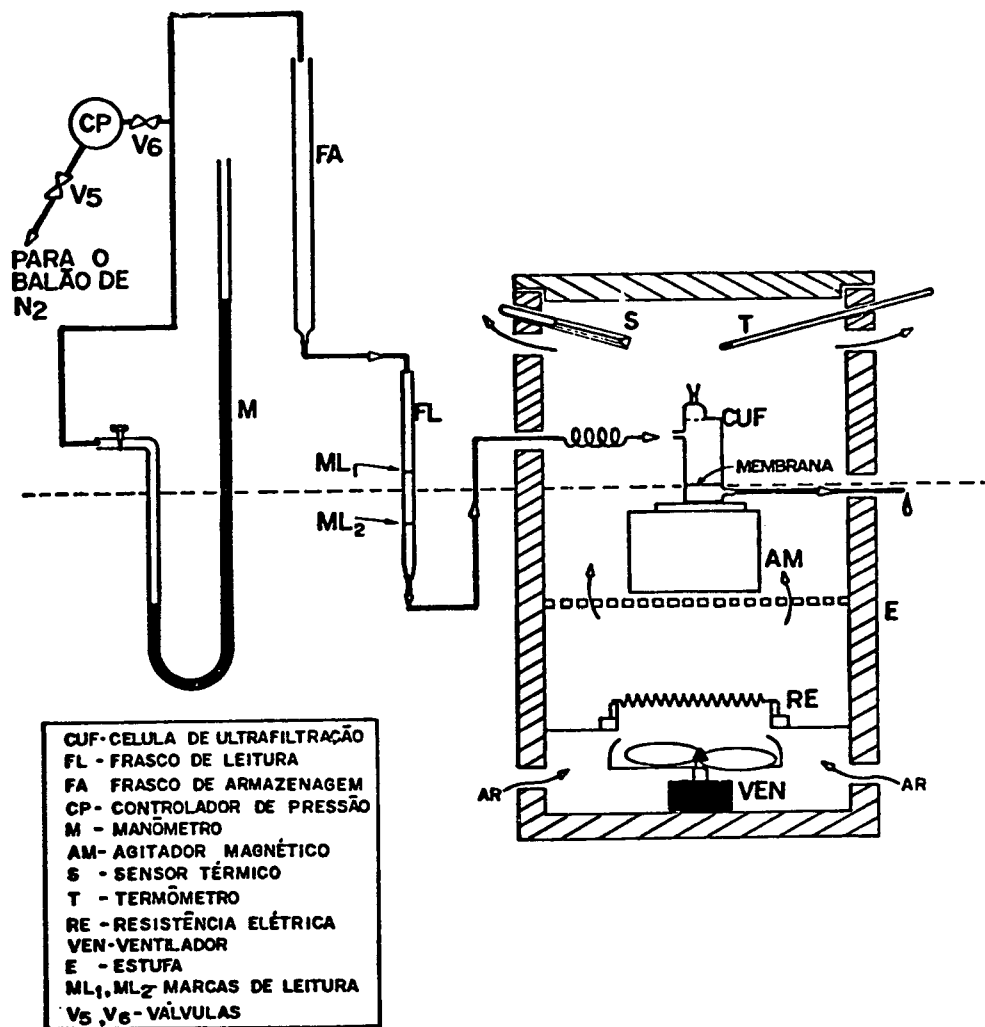


FIG. 5 - Esquema simplificado do sistema de ultrafiltração (SUF). Os materiais de contacto com o líquido são todos inertes (vidro, silicone, borracha natural, nylon, vidro sinterizado e acrílico), bem como o gás de pressurização, nitrogénio.

TABELA 1 - Resultados dos testes das propriedades de transporte das membranas comerciais RP-AN69 e CUPROPHAN. Os valores da permeabilidade difusiva P, da rejeição R e a permeabilidade hidráulica L_p foram obtidos nos sistemas de diálise SD e de ultrafiltração SUF e na literatura, (*) referência 17.

SOLUTO	PM (dáltons)	$10^4 P$ (cm/s)				R (%)				$10^7 L_p$ (ml/cm ² .s.mm Hg)			
		RP-AN69		CUPROPHAN		RP-AN69		CUPROPHAN		RP-AN69		CUPROPHAN	
		SD	*	SD	*	SUF	*	SUF	*	SUF	*	SUF	*
Uréia	60,1	5,6	13,2	5,6	11,5								
Creatinina	113,1	4,3	9,04	3,5	5,82								
Sucrose	342,3	2,4	4,41	1,6	1,76								
Inulina	5.200	0,8	0,85	0,2	0,12	34		49					
Dextrina	10.300	0,5	0,55	0,1		53		80					
Albumina	69.000	<0,015		<0,015		95		98					
Água pura										7,2	8,43	0,8	0,66

creatinina, sucrose), "moléculas médias" (inulina, dextrina) e "moléculas grandes" (albumina bovina). Estes resultados estão na tabela 1, listados ao lado de resultados da literatura.

Verificou-se que os resultados obtidos nos SD e SUF são da mesma ordem de grandeza, para o mesmo par soluto-membrana, e ainda que, com o aumento do peso molecular PM, o comportamento das propriedades também é semelhante àquele apresentado pela literatura, para a mesma membrana.

Apesar de não discrepantes, a maioria dos resultados da literatura apresenta valores claramente diferentes daqueles encontrados nos sistemas de testes desenvolvidos neste trabalho. Tal diferença pode ser atribuída ao fato de que as mesmas membranas avaliadas no trabalho de KLEIN¹⁷, apresentaram espessuras diferentes das aqui avaliadas. Outra diferença relevante é a utilização de solução salina fisiológica como solvente, enquanto neste trabalho empregou-se água. Esta condição é facilmente adaptável.

CONCLUSÃO

Membranas poliméricas podem ser caracterizadas, para a aplicação no rim artificial, através de suas propriedades de transporte: permeabilidade difusiva, rejeição e permeabilidade hidráulica.

Para a medição experimental destas propriedades, deve-se levar em conta as características operacionais dos processos clínicos, hemodiálise e hemofiltração, incluindo os limites fisiológicos do sangue. Soluções binárias podem ser utilizadas nos primeiros estágios de uma pesquisa de desenvolvimento de membranas para esta aplicação. Outro fator a ser considerado é o isolamento das forças motrizes.

As equações 4, 12 e 13 representam satisfatoriamente os processos ocorridos nos sistemas de teste aqui desenvolvidos. A equação 12 mostrou-se descrever o processo dialítico do SD com um fator de ajuste médio de 0,9999.

Assim, os sistemas de teste desenvolvidos neste trabalho (SD e SUF) apresentaram desempenhos satisfatórios para as medidas de interesse desta aplicação. E por terem sido os primeiros desenvolvidos no Brasil, despontam como ferramentas muito úteis na pesquisa nacional de desenvolvimento de membranas poliméricas para aplicação no rim artificial.

BIBLIOGRAFIA

1. MUIR, W.M.; COURTNEY, J.M. e GRAY, R.A. - "Hemodialysis Membranes" em BLACK, M.M. (Ed.) - "Developments in Biomedical Engineering", Crane, Rossak & Co., New York (1972).
2. FARREL, P.C. e BABB, A.L. - "Estimation of the Permeability of Cellulosic Membranes from Solute Dimensions and Diffusivities", J. Biomed. Mater. Res., 7, 275 (1973).
3. PITTS, T.; MACKEY, M. e BARBOUR, G.L. - "'in vitro' Permeability Studies of Peritoneal (P), Cuprophane (C) and Polycarbonate (PCM) Membranes", Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs, 24, 150 (1978).
4. SMITH, K.A.; COLTON, C.K.; MERRIL, E.W. e EVANS, L.B. - "Convective Transport in a Batch Dialyzer: Determination of True Membrane Permeability from a Single Measurement", Chem. Eng. Progr. Symp. Series, 64(84), 45 (1968).
5. BABB, A.L.; MAURER, C.J.; FRY, D.L.; POPOVICH, R.P. e MCKEE, R.E. - "The Determination of Membrane Permeabilities and Solute Diffusivities with Applications to Hemodialysis", Chem. Eng. Progr. Symp. Series, 64(84): 59 (1968).
6. IKENBERRY, L.D.; YASUDA, H.K. e CLARK, H.G. - "Characterization of Membrane Materials for Hemodialysis", Chem. Eng. Progr. Symp. Series, 64(84): 69 (1968).
7. KLEIN, E.; WENDT, R.P.; BRESLER, E.H.; HOLLAND, F.F.; SERINO, R.M. e VILLA, H. - "Sieving Properties of Hemodialysis Membranes", J. Membrane Science, 5, 23 (1979).
8. HOLLAND JR., F.F.; KLEIN, E.; WENOT, R.P. e EBERLE, K. - "Rejection of Solutes by Hemodialysis/Hemofiltration Membranes", Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs, 24, 662 (1978).
9. JAFFRIN, M.Y.; BUTRUILLE, Y.; GRANGER, A. e VANTARD, G. - "Factors Governing Hemofiltration (HF) in a Paralell Plate Exchanger with Highly Permeable Membranes", Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs, 24, 448 (1978).
10. DORSON JR., W.J.; PIZZICONI, V.B.; FERDMAN, e SITZO, C.N. - "Quantitation of Membrane - Protein - Solute Interactions During Ultrafiltration", Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs, 24, 155 (1978).
11. GUNNARSSON, B.; ASABA, H.; BERGSTROM, J.; KIIBUS, A. e SODERBORG, B. - "Method for Hemodynamic Studies of Paralell Flow Dialyzers", Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs, 24, 502 (1978).
12. MARKLE, R.A.; FALB, R.D. e LEININGER, R.I. - "Development of Improved Membranes for Artificial Kidney Dialysis", Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs, 10 (1964).
13. FRITZINGER, B.K.; BRAUMAN, S.K. e LYMAN, D.J. - "Membrane Characteristics, Permeability Parameters, and Frictional Coefficients for Cuprophane", J. Biomed. Mater. Res., 5, 3 (1971).
14. GREEN, D.M.; ANTWILER, G.D.; MONCRIEK, J.W.; DECHERD, J.F. e POPOVICH, R.P. - "Measurement of the Coefficient Spectrum

- of Cuprophane and RP69 Membranes: Applications to Middle Molecule Removal Via Ultrafiltration", Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs, 22, 627 (1976).
15. WEBER, D.C.; MRAVA, G.L.; KON, T. e NOSE, Y. - "The Envelope Artificial Kidney: Phase I. Membrane Evaluation", Chem. Eng. Progr. Symp. Series, 64(84): 73 (1968).
 16. DORSON, W. e MARKOVITZ, M. - "A Pulsating Ultrafiltration Artificial Kidney", 64(84): 85 (1968).
 17. KLEIN, E. (Chairman) - "Evaluation of Hemodialyzers and Dialysis Membranes" - uma publicação do U.S. DEPARTMENT OF HEALTH, EDUCATION AND WELFARE (1977).
 18. BRUCE, K.F.; SHARON, K.B. e LYMAN, D.J. - "Membrane Characteristics, Permeability Parameters, and Frictional Coefficients for Cuprophane*", J. Biomed. Mater. Res., 5, 3 (1971).
 19. WENDT, R.P.; KLEIN, E.; BRESLER, E.H.; HOLLAND, F.F.; SERINO, R.M. e VILLA, H. - "Sieving Properties of Hemodialysis Membranes", J. Membrane Sci., 5, 23 (1979).
 20. HUANG, R.Y.M. e JARVIS, N.R. - "Ionically Crosslinked Hydrophilic Polymer Membranes: Synthesis and Measurement of Transport Properties", J. Polym. Sci. Symp., 41, 117 (1973).

MEMBRANE TEST SYSTEMS FOR ARTIFICIAL KIDNEY

ABSTRACT -- A dialysis system (SD) and a ultrafiltration system (SUF) were constructed at the Membrane Laboratory (COPPE-UFRJ) to measure diffusive permeability, rejection and hydraulic permeability of polymeric membranes.

The systems (SD and SUF) work in the blood physiological limits and in the working conditions of the clinical treatment (hemodialysis and hemofiltration), affording measures of the transport properties with isolated action of each driving force (concentration gradient and pressure transmembrane gradient).

The apparatus were calibrated and the tests were standardized to blood simulations with binary solutions of "small molecules" (urea, creatinine, sucrose), "middle molecules" (inulin, dextran) and "large molecules" (bovine serum albumin). The assays were carried out by differential refractometry, on the SD (continuous) and on the SUF (by injection).

The CUPROPHAN (regenerated cellulose) and the RP-AN69 (polyacrylonitrile) membranes were characterized by SD and SUF and the comparison of the results with the literature had shown satisfactory fitness of these test systems to characterize membranes for artificial kidney application.