

Marcelo Peixer Corbellini

**ESTUDO EXPERIMENTAL DO DESEMPENHO DE UM NOVO FILTRO DE  
VEIA CAVA INFERIOR**

Dissertação submetida ao Programa  
de Pós Graduação em Engenharia  
Mecânica da Universidade Federal de  
Santa Catarina para a obtenção do  
Grau de Mestre em Engenharia  
Mecânica

Orientador: Prof. Dr. Amir Antônio  
Martins de Oliveira Jr.

Coorientador: Prof. Dr. Fernando  
Marcelo Pereira

Florianópolis  
2012

Corbellini, Marcelo Peixer

Estudo experimental do desempenho de um novo filtro de veia cava inferior [dissertação] / Marcelo Peixer Corbellini ; orientador, Amir Antônio Martins de Oliveira Jr. ; co-orientador, Fernando Marcelo Pereira. - Florianópolis, SC, 2012.

iii p. ; 21cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro Tecnológico. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica.

Inclui referências

1. Engenharia Mecânica. 2. Engenharia Biomecânica. 3. Filtros de veia cava inferior. 4. Embolia pulmonar. 5. Testes de validação. I. de Oliveira Jr., Amir Antônio Martins. II. Pereira, Fernando Marcelo. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica. IV. Título.

Marcelo Peixer Corbellini

**ESTUDO EXPERIMENTAL DAS CARACTERÍSTICAS DE DESEMPENHO DE  
UM NOVO FILTRO DE VEIA CAVA INFERIOR**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de “Mestre”, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós Graduação em Engenharia Mecânica.

Florianópolis, 29 de novembro de 2012.

---

Prof. Júlio César Passos, Dr.  
Coordenador do Curso

**Banca Examinadora:**

---

Prof. Amir Antônio Martins de Oliveira Jr., PhD.  
Orientador  
Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

---

Prof. Dr. Fernando Marcelo Pereira  
Coorientador  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS

---

Prof. Dr. Gilberto do Nascimento Galego  
Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

---

Prof. Dr. Marcos Pinotti Barbosa  
Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

---

Prof. Dr. Carlos Rodrigo de Mello Roesler  
Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

Dedico este trabalho à Daniela, aos meus pais César e Olívia e ao meu irmão, Adriano.



## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, que se expressa em todas as formas da Natureza, de maneira tão bela e perfeita.

Agradeço à Daniela Baumgarten, minha companheira amada, pelo contínuo incentivo e suporte, tão importantes para a superação desta etapa.

Aos meus pais César e Olívia e meu irmão Adriano, por serem exemplos de vida e terem dado o seu melhor na minha formação humana.

Ao Prof. Amir Oliveira pela orientação e ânimo frente a esta nova empreitada. Agradeço pela confiança depositada no meu trabalho.

Ao Prof. Fernando Pereira, pelo interesse e disponibilidade. Agradeço pela prontidão e bom humor de sempre.

Um agradecimento à empresa Biokyra Pesquisa e Desenvolvimento, pelo auxílio administrativo e financeiro dedicados a este projeto. À sua equipe de trabalho, Renata e Caetano pela prontidão. Agradeço especialmente ao Isaías Masiero e Charles Facchini pela confiança colocada no meu trabalho, dada importância do desenvolvimento deste projeto.

Aos alunos de iniciação científica envolvidos nas atividades do projeto: André Amâncio, Arthur Ribeiro, Fábio Xavier e André Gesing pelo comprometimento apresentado diante das minhas solicitações. Agradeço pelo convívio do dia-a-dia e espírito de grupo cativado ao longo do tempo.

Aos colegas do LabCET: Roberto, Renzo, Luis, Marcos, Moser, Ricardo, Nury e Miyake pelas boas conversas, estudos e partilha de experiências.

Agradeço a todos que contribuíram de alguma forma para a elaboração deste trabalho, mas que principalmente me deram a valiosa oportunidade de aprender e tornar-me um pouco melhor.



O triunfo é filho daqueles que podem porque  
querem.

(Délia Steinberg Guzmán, 2000).



## RESUMO

Filtros de veia cava (FVC) são dispositivos médicos implantáveis utilizados na prevenção do tromboembolismo pulmonar (TEP). Este evento é uma desordem potencialmente fatal que ocorre em consequência do desprendimento e migração de um ou mais coágulos sanguíneos (trombos) formados no sistema venoso quando estes obstruem artérias pulmonares. Os filtros de veia cava inferior são empregados em cirurgias minimamente invasivas, ou seja, o filtro é alojado em um cateter que é conduzido por um vaso sanguíneo até a porção inferior da veia cava. O dispositivo consiste em uma estrutura cônica de hastes metálicas que se fixa na parede da veia através de sua base e tem a função de capturar coágulos sanguíneos e evitar sua chegada aos vasos pulmonares. O estudo apresentado neste trabalho é parte do processo de desenvolvimento de um novo filtro de veia cava criado pela empresa Biokyra Pesquisa e Desenvolvimento, onde foram conduzidos experimentos *in vitro* dos protótipos desenvolvidos. Os testes permitiram a avaliação de quatro fatores fisiológicos simulados: diâmetro da veia cava, vazão sanguínea e diâmetro e comprimento dos coágulos, através de testes de eficiência de captura e medição da pressão diferencial. A eficiência de captura é definida como a razão entre os coágulos inseridos no sistema circulatório simulado e os coágulos capturados pelo filtro e a pressão diferencial é a medida do aumento da pressão hidrostática referente à captura de coágulos pelos filtros de veia cava. Os resultados mostraram forte influência do comprimento dos trombos na eficiência de captura e considerável variação entre os diferentes filtros testados. As distintas geometrias dos filtros influenciaram os resultados de eficiência o que foi sistematicamente confirmado com testes dos variados parâmetros construtivos dos protótipos. Os experimentos permitiram a comparação entre filtros de veia cava comerciais e qualificaram os protótipos desenvolvidos para as etapas seguintes da validação dos dispositivos.

Palavras-chaves: filtros de veia cava, embolia pulmonar, eficiência de captura, pressão diferencial.



## ABSTRACT

Vena cava filters (VCF) are implantable medical devices used in the prevention of the pulmonary thromboembolism (PE). This kind of event is a potentially deadly disorder which occurs in consequence of the dislodgement and migration of one or more blood clots (thrombi) formed in the deep venous system, when the clots obstruct pulmonary arteries. Inferior vena cava filters are employed in minimally invasive intervention, where the filter is housed in a catheter which is conducted through a blood vessel until the inferior portion of the vena cava. The device consists of a conical structure of metal rods fixed on the wall of the vein through its base and serves to capture blood clots preventing them of reaching the pulmonary vessels. The study presented in this paper is part of the product development process of a new vena cava filter designed by Biokyra Research and Development, where experiments were conducted for the *in vitro* evaluation of the developed prototypes. The test allowed evaluation of four simulated physiological factors: diameter of the vena cava, blood flow and the diameter and length of the clots by testing clot trapping efficacy and differential pressure measurement. The clot trapping efficacy is defined as the ratio of the inserted clots in the circulatory system and the simulated clot captured by the filter and the differential pressure is a measure of the increase in hydrostatic pressure caused by the clot capture in the vena cava filters. The results showed a strong influence of the length of thrombi in the clot trapping efficacy and considerable variation between the tested filters. The different geometries of the filters affected the results that were systematically confirmed with tests of various construction parameters of the prototypes. The experiments allowed comparison between vena cava filters and commercial prototypes and qualified the filters for the next stages validation tests.

Keywords: vena cava filters, pulmonary embolism, clot trapping efficacy, differential pressure.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Esquema do sistema circulatório humano. ....	29
Figura 2 – Válvulas venosas dos membros inferiores.....	31
Figura 3 – Anatomia abdominal. Setas indicam veia cava inferior e veias Ilíacas. ....	32
Figura 4 - Curva de vazão na veia cava inferior e na aorta com indivíduos em repouso. a) Porção supra-renal. b) Porção infra-renal. ....	34
Figura 5 – Curva de vazão da porção atrial da veia cava inferior. ....	35
Figura 6 – Viscosidade em função do hematócrito para o sangue.....	38
Figura 7 – Raíz quadrada da taxa de cisalhamento ajustada à viscosidade do plasma versus taxa de cisalhamento de dados viscométricos do sangue.....	39
Figura 8 – Cilindro circular submetido às pressões internas e externas (a) Dimensões e cargas (b) Variação da seção em função da pressão transmural. ....	42
Figura 9 – Velocidade e pressão na saída e entrada do coração e principais vasos sanguíneos do organismo humano. ....	43
Figura 10 – Desenho esquemático do sistema venoso. ....	44
Figura 11 – Processos do desenvolvimento do TEP. ....	46
Figura 12 - Filtros de veia cava comerciais. ....	48
Figura 13 - (a) Esquema da circulação venosa e posição onde o filtro de veia cava é implantado. (b) Vista de um filtro de veia cava comercial implantado.....	49
Figura 14 – Modelo geral de um sistema de experimentos. ....	53
Figura 15 – Desenho esquemático da bancada para testes de filtros de veia cava. ....	56
Figura 16 - Conexão do modelo de veia cava. ....	57
Figura 17 – Sistema de inserção de trombos. ....	58
Figura 18 – Foto dos filtros de veia cava utilizados nos experimentos. ....	59
Figura 19 - Desenho esquemático de uma configuração construtiva de filtro de veia cava. ....	60
Figura 20 – Imagem fotográfica das configurações construtivas de 4 e 12 hastes e comprimento da seção de captura de 60 mm.....	61
Figura 21 – Imagem do recipiente de coleta e tubos de vidro para moldagem de trombos. ....	62
Figura 22 – Imagem dos coágulos sanguíneos obtidos para os testes com filtros de veia cava. ....	62
Figura 23 – Imagem dos trombos capturados em um protótipo de filtro de veia cava. ....	63

Figura 24 – Eficiência de captura dos filtros de veia cava K1, K2, OP e GT. Cada condição experimental está descrita no eixo horizontal como: Diâmetro do modelo/Vazão/Diâmetro do trombo/Fator comprimento. .....	69
Figura 25 – Gráficos dos efeitos principais dos parâmetros experimentais na reposta eficiência de captura. ....	72
Figura 26 – Esquema dos espaçamentos entre hastes de filtros de veia cava implantados em modelos de 22 e 28 mm. Vista da seção transversal do modelo. ....	74
Figura 27 – Trombos capturados no filtro GT. a) Trombos 3 x 6 mm. b) trombos 3 x 21 mm. ....	76
Figura 28 – Eficiência de captura dos filtros K1, K2, GT, OP e BR para trombos 3x6, 3x11, 3x16 e 3 x 21 mm. ....	78
Figura 29 – Eficiência de captura sequencial para os filtros de veia cava K1, K2, GT, OP e BR. ....	80
Figura 30 - Eficiência de captura condicionada para os filtros K1, K2, GT, OP e BR, com trombos de 3 x 21 mm. ....	81
Figura 31 – Gráfico da pressão diferencial versus 10 trombos capturados para os filtros de veia cava K1, K2, GT, OP e BR para trombos de 5 x 35 mm. ....	82
Figura 32 - Gráfico da pressão diferencial versus 35 trombos capturados para os filtros de veia cava K1, K2, GT, OP e BR para trombos de 5 x 35 mm. ....	83
Figura 33 – Trombos 5 x 35 mm capturados nos testes eficiência de captura sequencial e pressão diferencial: (a) Trombos capturados no filtro OP. (b) Trombos capturados no filtro K2. ....	85
Figura 34 – Eficiência de captura para as configurações construtivas de 4, 8 e 12 hastes, com 45 e 60 mm para os trombos de 11 e 21 mm de comprimento. ....	88
Figura 35 – Gráfico da pressão diferencial versus numero de trombos capturados para as configurações construtivas com 4, 8 e 12 hastes e 45 e 60 mm usando trombos de 5 x 35 mm. ....	90
Figura 36 – Gráfico da pressão diferencial versus numero de trombos capturados para as configurações construtivas com 4, 8 e 12 hastes e 45 e 60 mm para trombos 5 x 35 mm. ....	91



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características construtivas dos filtros de veia cava testados...	60
Tabela 2– Planejamento de experimentos: projeto fatorial para ensaios de filtros de veia cava.....	66
Tabela 3 – Condições experimentais e eficiência de captura dos filtros de veia cava K1, K2, OP e GT. ....	68
Tabela 4 – Análise estatística do projeto fatorial com filtros de veia cava. Os valores P e o efeito dos fatores são apresentados para cada filtro. O efeito é calculado a partir das médias das respostas em cada nível do fator.....	70
Tabela 5 – Valores da razão de chance calculada para a captura de trombos com filtros de veia cava. ....	71
Tabela 6 – Comparativo da eficiência de captura com trombos de diâmetro 3 mm e comprimento 21 mm.....	79
Tabela 7 – Efeitos dos fatores utilizados no estudo paramétrico das configurações construtivas de filtros de veia cava. ....	89



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

### Alfabeto Latino

°C – graus Celsius

ANOVA – análise de variância (*analysis of variance*)

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BR – filtro de veia cava Braile Biomédica

cm – centímetros

cm<sup>2</sup> – centímetros quadrados

cmH<sub>2</sub>O – centímetros de coluna d'água

Co – cobalto

cP – centiPoise

Cr – cromo

EP – embolia pulmonar

EUA – Estados Unidos da América

Fe – ferro

FVC – filtro de veia cava

g/cm<sup>3</sup> – gramas por centímetro cúbico

GT – filtro de veia cava Günther Tulip

h – horas

H<sub>0</sub> – hipótese nula do método do valor P

H<sub>1</sub> – hipótese alternativa do método do valor P

K<sub>c</sub> – constante de proporcionalidade da relação de Casson

K1 – filtro de veia cava (protótipo 1)

K2 – filtro de veia cava (protótipo 2)

lpm – litros por minuto

mm – milímetros

mmH<sub>2</sub>O – milímetros de coluna d'água

$m^3$	– metro cúbico	
Mo	– molibdênio	
MRI	– imagem por ressonância magnética	
$N.s/m^2$	– Newton vezes segundo por metro quadrado	
ns	– não significativa	
Ni	– níquel	
OP	– filtro de veia cava Optease	
P	– valor P	
Pa	– Pascal	
Pa.s	– Pascal vezes segundo	[mmHg]
$p_e$	– pressão externa da veia	[mmHg]
$p_i$	– pressão interna da veia	
Re	– número de Reynolds	
$Re_c$	– número de Reynolds crítico	
s	– segundos	
SUS	– Sistema Único de Saúde	
TEP	– tromboembolismo pulmonar	
TVP	– trombose venosa profunda	
VCI	– veia cava inferior	
$D$	– diâmetro da seção cilíndrica	[m]
$L$	– comprimento da seção cilíndrica	[m]
$Q$	– vazão mássica do fluido	[m <sup>3</sup> /s]
$R$	– raio da seção transversal cilíndrica	[m]
$v$	– velocidade média do escoamento	[m/s]
V	– volts	

## Alfabeto Grego

$\dot{\gamma}$ – taxa de cisalhamento do sangue	[1/s]
$\tau_y$ – tensão de escoamento do sangue	[N/m <sup>2</sup> ]
$\Delta p_t$ – diferença da pressão interna e externa da veia	[mmHg]
$\Delta p$ – diferença de pressão da seção cilíndrica	[Pa]
$\mu$ – viscosidade dinâmica do fluido	[Pa.s]
$\mu_p$ – viscosidade dinâmica do plasma sanguíneo	[Pa.s]
$\eta$ – eficiência de captura	[%]
$\rho$ – massa específica	[kg/m <sup>3</sup> ]
$\tau$ – tensão de cisalhamento do sangue	[N/m <sup>2</sup> ]



# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>25</b>
<b>1.1 CONTEXTO E MOTIVAÇÃO</b>	<b>25</b>
<b>1.2 OBJETIVOS</b>	<b>27</b>
1.1.1 OBJETIVO GERAL	27
1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
<b>1.4 ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO</b>	<b>28</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>29</b>
<b>2.1 O SISTEMA CIRCULATORIO</b>	<b>29</b>
<b>2.2 A VEIA CAVA INFERIOR</b>	<b>31</b>
<b>2.3 MECÂNICA DOS FLUIDOS NO SISTEMA CIRCULATORIO</b>	<b>36</b>
2.3.1 O SANGUE	36
2.3.2 ESCOAMENTOS EM VASOS SANGUÍNEOS	37
2.3.3 ESCOAMENTOS NO SISTEMA VENOSO	41
<b>2.4 TROMBOEMBOLISMO PULMONAR</b>	<b>45</b>
2.4.1 CONCEITO	45
2.4.2 DESENVOLVIMENTO DO TEP	45
2.4.3 TRATAMENTO	47
<b>2.5 FILTROS DE VEIA CAVA</b>	<b>47</b>
2.5.1 HISTÓRICO E CARACTERÍSTICAS	47
2.5.2 TESTES <i>IN VITRO</i> DE FILTROS DE VEIA CAVA	50
<b>2.6 PROJETO E ANÁLISE DE EXPERIMENTOS</b>	<b>53</b>
2.6.1 MÉTODO DO VALOR P	54
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>56</b>
<b>3.1 BANCADA DE EXPERIMENTOS PARA FILTROS DE VEIA CAVA</b>	<b>56</b>
3.1.1 SISTEMA DE CIRCULAÇÃO	56
3.1.2 MODELO DE VEIA CAVA	57
3.1.3 SISTEMA DE INSERÇÃO DE TROMBOS	58
3.1.4 SISTEMA DE MEDIÇÃO DE PRESSÃO	58
3.1.5 FILTROS DE VEIA CAVA COMERCIAIS E PROTÓTIPOS	59
<b>3.2 BANCADA DE TESTES PARA ESTUDO PARAMÉTRICO</b>	<b>59</b>
<b>3.3 OBTENÇÃO DE TROMBOS SANGUÍNEOS</b>	<b>60</b>
<b>3.4 METODOLOGIAS DE TESTES</b>	<b>63</b>
3.4.1 TESTES DE EFICIÊNCIA DE CAPTURA	63
3.4.2 TESTES DE MEDIÇÃO DE PRESSÃO DIFERENCIAL	64
<b>3.5 PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL</b>	<b>65</b>

3.5.1 INFLUÊNCIA DOS PARÂMETROS EXPERIMENTAIS NA EFICIÊNCIA DE CAPTURA DE FILTROS DE VEIA CAVA	65
3.5.2 INFLUÊNCIA DO COMPRIMENTO DOS TROMBOS NA EFICIÊNCIA DE CAPTURA	65
3.5.3 ESTUDO PARAMÉTRICO DAS CARACTERÍSTICAS CONSTRUTIVAS DE FILTROS DE VEIA CAVA	66

---

## **4 RESULTADOS**

---

<b>4.1 INFLUÊNCIA DOS PARÂMETROS EXPERIMENTAIS DA EFICIÊNCIA DE CAPTURA DE FILTROS DE VEIA CAVA</b>	<b>67</b>
4.1.1 EFICIÊNCIA DE CAPTURA	67
4.1.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA DA EFICIÊNCIA DE CAPTURA	70
4.1.3 DISCUSSÃO DE RESULTADOS	73
<b>4.2 INFLUÊNCIA DO COMPRIMENTO DOS TROMBOS NA EFICIÊNCIA DE CAPTURA</b>	<b>77</b>
4.2.1 EFICIÊNCIA DE CAPTURA	77
4.2.2 EFICIÊNCIA DE CAPTURA SEQUENCIAL	79
4.2.3 EFICIÊNCIA DE CAPTURA CONDICIONADA	80
4.2.4 PRESSÃO DIFERENCIAL	81
4.2.5 DISCUSSÃO DE RESULTADOS	83
<b>4.3 ESTUDO PARAMÉTRICO DAS CARACTERÍSTICAS CONSTRUTIVAS DE FILTROS DE VEIA CAVA</b>	<b>87</b>
4.3.1 EFICIÊNCIA DE CAPTURA	87
4.3.2 PRESSÃO DIFERENCIAL	89
4.3.3 DISCUSSÃO DE RESULTADOS	90

---

## **5 CONCLUSÕES E SUGESTÕES**

---

<b>5.1 CONCLUSÕES</b>	<b>94</b>
<b>5.2 SUGESTÕES</b>	<b>95</b>

---

## **REFERÊNCIAS**

---

---

## **APÊNDICE A – PROJETO E ANÁLISE DE EXPERIMENTOS**

---

---

## **APÊNDICE B – CALIBRAÇÃO DA BOMBA CIRCULATÓRIA**

---

---

## **ANEXO A – SOFTWARE DE CONTROLE DA BOMBA**

---

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 CONTEXTO E MOTIVAÇÃO

As doenças do sistema vascular são umas das principais causas de morte registradas nos dias atuais. A associação entre óbitos e estes tipos de doenças está principalmente relacionada à exposição da população a fatores de risco comuns como o sedentarismo, altos níveis de stress e maus hábitos alimentares.

A trombose venosa profunda (TVP) é uma doença vascular grave, definida como a obstrução do fluxo sanguíneo pela formação de um coágulo sanguíneo originado no sistema venoso profundo. Esta condição é geralmente resultado de complicações de processos pós-operatórios de grandes cirurgias, traumas e imobilizações prolongadas dos membros inferiores, além de fatores de risco comportamentais e condições hereditárias. A TVP torna-se especialmente grave quando evolui para o tromboembolismo pulmonar (TEP). Este tipo de doença é uma desordem potencialmente fatal que ocorre em consequência do desprendimento e migração de um ou mais coágulos sanguíneos formados no sistema venoso ao ponto de causar obstrução de artérias pulmonares.

O número de óbitos de TEP registrados no Brasil em 2010 foi de aproximadamente cinco mil e a taxa de mortalidade, segundo dados do DATASUS, atingiu 21,9% (BRASIL, 2012). Estima-se ainda que 75% dos casos não são identificados devido à dificuldade no diagnóstico (MESQUITA, 1998). Nos EUA, aproximadamente 500 mil casos de embolia pulmonar são registrados a cada ano o que resulta no registro de mais de 200 mil óbitos (DISMUKE, 1986; HORLANDER, 2003). Esses números tornam o TEP uma importante doença vascular.

A prevenção padrão do TEP é feita com o uso de anticoagulantes. No entanto, em uma parte dos casos de TVP, o paciente não pode ser submetido a esse tratamento por restrições médicas ou então não responde ao uso dos medicamentos. Nesses casos, o método preventivo mais indicado é a utilização dos filtros de veia cava. Filtros de veia cava (FVC) são dispositivos médicos implantáveis empregados em cirurgias minimamente invasivas, ou seja, onde o filtro é alojado em um cateter que é conduzido por um vaso sanguíneo até a porção inferior da veia cava. O dispositivo, depois de implantado, tem a função de capturar coágulos sanguíneos, através da interrupção da veia, e evitar sua chegada aos vasos sanguíneos pulmonares.

A interrupção da veia cava para prevenção do TEP é uma técnica cirúrgica utilizada desde anos anteriores ao isolamento dos anticoagulantes (heparina). No entanto, somente na década de 1950 e 1960 é que o conceito

da interrupção parcial da veia cava, onde se deseja manter o fluxo sanguíneo, foi introduzido e posteriormente evoluiu para os filtros de veia cava.

Desde então, diversos filtros de veia cava foram desenvolvidos e lançados no mercado. Porém, ao longo dos anos, o conceito básico do dispositivo tem se mantido o mesmo: uma estrutura cônica de hastes metálicas que se fixa na parede da veia através de sua base, logo após o implante endovascular. Apesar da variedade de filtros disponíveis no mercado entende-se que o filtro de veia cava ideal ainda não foi desenvolvido. Diversos estudos apontam falhas nos filtros, como ruptura da veia, pós-trombose e fratura do dispositivo (ATHANASOULIS, 1993; KAUFMAN, 2009; KINNEY, 2003; THE PREPIC STUDY GROUP, 2005). Tal situação abre oportunidades para o desenvolvimento de novos projetos de FVC's.

O lançamento de um produto médico deve atender um rigoroso processo de desenvolvimento. Os órgãos regulatórios se tornam mais severos com o crescimento do mercado e a questão ética relacionada ao uso dos produtos exige a comprovação de sua eficiência em extensos estudos preliminares.

Especificamente na área de dispositivos endovasculares, são adicionadas novas fases ao desenvolvimento de produto além das etapas usuais de projeto informacional, conceitual e detalhado. Durante o projeto detalhado são estabelecidas etapas de testes *in vitro* (testes em bancada de laboratório), *in vivo* (testes com modelos animais) e, dependendo dos resultados prévios, estudos clínicos (em humanos). Cada fase de teste determina o avanço das etapas posteriores do processo de desenvolvimento.

Os testes *in vitro* com filtros de veia cava permitem o estudo dos fatores relacionados à função do produto. A avaliação dos filtros é feita mediante a obtenção de suas características de desempenho, expresso em dois importantes parâmetros, medidos em simulação de condições fisiológicas em laboratório: a eficiência de captura de trombos e a pressão diferencial. A eficiência de captura é a razão na qual os filtros capturam trombos sujeitos à interferência do filtro e a pressão diferencial é a medida do aumento da pressão hidrostática da corrente sanguínea causada pela captura de trombos pelo filtro. O conhecimento destas duas propriedades em variadas condições experimentais permite o entendimento da interação entre filtros e trombos o que pode contribuir na melhora do projeto destes dispositivos médicos.

Os testes *in vitro* são também justificados pela diminuição do número de modelos experimentais utilizados posteriormente em estudos *in vivo* e estudos clínicos. Além deste fator, a comparação sistemática entre diferentes protótipos ou produtos já colocados no mercado só pode ser realizada em condições controladas de laboratório. Em especial, os estudos clínicos, têm limitações devido às numerosas variáveis clínicas que diferem dentre os pacientes e o complicado acompanhamento dos indivíduos, os quais

geralmente tem saúde altamente comprometida (BECKER; PHILBRICK; SELBY, 1998).

O mercado de filtros de veia cava nos EUA apresenta crescimento de 11% ao ano e atingiu 167 mil unidades comercializadas em 2007 com um volume financeiro de US\$ 190 milhões (SMOUSE; JOHAR, 2010). O Ministério da Saúde coloca o filtro de veia cava na lista de produtos médicos estratégicos para o Sistema Único de Saúde – SUS, embora o mercado brasileiro de FVC's esteja estimado em 2.200 unidades comercializadas, sendo apenas 6% destes dispositivos fabricados por uma empresa brasileira.

A legislação de produtos médicos, regulada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), vêm sofrendo alterações de modo a regular, de acordo com normativas nacionais, a entrada de produtos médicos importados, o que gera importantes oportunidades para o desenvolvimento de um novo filtro de veia cava brasileiro.

O estudo apresentado neste trabalho é parte do processo de desenvolvimento de um novo filtro de veia cava desenvolvido pela empresa Biokyra Pesquisa e Desenvolvimento em parceria com os Departamentos de Engenharia Mecânica e de Cirurgia da Universidade Federal de Santa Catarina e de Engenharia Mecânica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Foram conduzidos experimentos para o conhecimento da influência das variáveis envolvidas na aplicação do filtro e comparação com três dos principais filtros de veia cava utilizados no mercado de dispositivos endovasculares.

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo Geral

O objetivo geral dessa dissertação é medir experimentalmente as características de desempenho de filtros de veia cava em condições fisiológicas simuladas (testes *in vitro*) a fim de qualificar protótipos em desenvolvimento para testes *in vivo*.

### 1.1.2 Objetivos Específicos

- i. Construir uma bancada experimental para testes das características tecnológicas de filtros de veia cava;
- ii. Estudar a influência de parâmetros fisiológicos simulados na eficiência de captura de trombos de filtros de veia cava comerciais e protótipos em desenvolvimento;
- iii. Medir a pressão diferencial gerada pela oclusão do escoamento ocasionada pela captura de trombos em filtros de veia cava;

iv. Estudar a influência de parâmetros de construção de filtros de veia cava na eficiência de captura e na pressão diferencial gerada pela captura de trombos em protótipos de filtros de veia cava;

v. Selecionar um protótipo de filtro de veia cava de melhores características para a continuação do desenvolvimento com os testes *in vivo*.

#### 1.4 ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO

Esta dissertação está dividida em cinco capítulos. O presente capítulo introdutório contextualiza o tema proposto e apresenta os objetivos e contribuições pretendidas. O Capítulo 2 traz uma breve descrição de alguns fundamentos da fisiologia e anatomia do sistema circulatório, além de uma breve abordagem da mecânica da circulação humana. Em seguida, é apresentada uma revisão da literatura com alguns trabalhos relevantes para o tema proposto. O Capítulo 3 apresenta uma descrição da bancada experimental construída para a realização dos testes, seu funcionamento e o procedimento experimental adotado. No Capítulo 4 são apresentados os resultados dos testes experimentais, sua análise e discussões. O capítulo está dividido em três seções principais: influência dos parâmetros experimentais na eficiência de captura de filtros de veia cava, estudo comparativo de filtros de veia cava e influência dos parâmetros construtivos de filtros de veia cava no desempenho dos filtros. Nestes temas individuais serão abordados a eficiência de captura dos filtros de veia cava, a pressão diferencial causada pela captura de trombos sanguíneos, a influência dos parâmetros experimentais nos resultados e os mecanismos de interação dos trombos com os filtros.

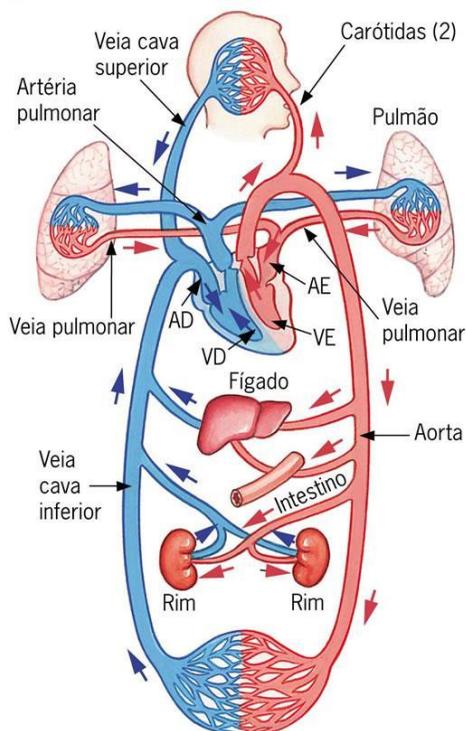
Por fim, o Capítulo 5 traz as conclusões obtidas ao longo deste trabalho e sugestões para futuras pesquisas sobre tema.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 O SISTEMA CIRCULATÓRIO

A função da circulação sanguínea é atender às necessidades dos tecidos pelo transporte de nutrientes, gases e produtos de excreção para descarte, conduzir hormônios de uma parte do corpo à outra e de forma geral, manter um ambiente apropriado em todos os líquidos dos tecidos do corpo para as condições ótimas de sobrevivência e de funcionamento das células (GUYTON; HALL, 2002). Um esquema geral da circulação sanguínea está mostrado na Figura 1.

Figura 1 – Esquema do sistema circulatório humano.



Fonte: Silverthorn, 2010.

Os condutos de sangue do sistema circulatório são os vasos sanguíneos que podem ser classificados em: artérias, arteríolas, capilares, vênulas e veias. As artérias transportam o sangue para os tecidos sob alta pressão e são

responsáveis por manter a pressão sanguínea durante o ciclo cardíaco. Débito cardíaco é o volume de sangue ejetado pelos ventrículos do coração por unidade de tempo. As arteríolas são os menores ramos do sistema arterial, através das quais o sangue é direcionado para os capilares. Os capilares têm função de troca de líquido, nutrientes, gases, eletrólitos e hormônios entre o sangue e os fluidos dos tecidos. As vênulas coletam o sangue dos capilares e gradualmente estas se unem, formando veias com calibre progressivamente maiores. As veias são condutos para o transporte do sangue dos tecidos de volta ao coração.

Além da distinção funcional, os vasos sanguíneos se diferenciam também pela capacidade de pulsação e pressão de sangue transportado, além da composição histológica. As artérias e arteríolas são compostas em maior parte por camadas espessas de tecido muscular liso além de tecido conjuntivo e fibroso. Contudo, as veias apresentam menores espessuras de parede e proporções similares dos tipos de tecidos que as constituem (SILVERTHORN, 2010).

A circulação arterial e a circulação venosa são fisicamente diferentes. A queda de pressão ao longo da circulação arterial, sobretudo nos capilares, reduz a pressão venosa quase à pressão atmosférica. Contudo, as veias não exercem grande resistência à passagem do sangue e com apenas uma pequena diferença de pressão o sangue percorre o sistema venoso. O retorno venoso é também auxiliado por mecanismos de ação muscular, variação da pressão abdominal e variação da pressão intrapleurial (respiração) (AIRES, 2007). Estes mecanismos são amparados pela presença das válvulas venosas que atuam como válvulas de retenção nas veias, impedindo o fluxo retrógrado (em direção aos capilares) e mantendo o fluxo anterógrado (na direção do coração), como mostrado na Figura 2.

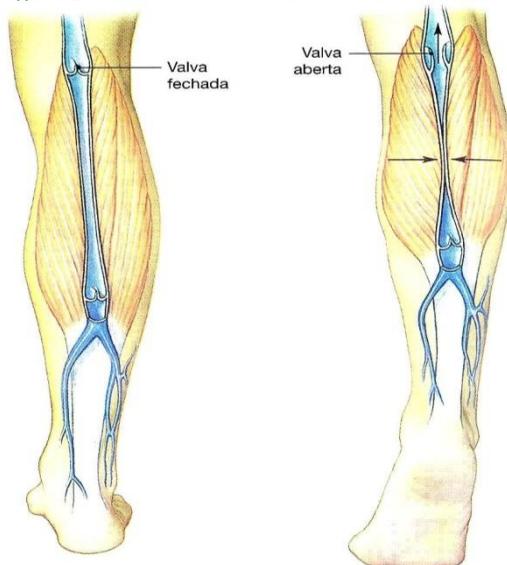
A complacência das veias do corpo humano, ou seja, sua elasticidade volumétrica, induz importantes fenômenos fisiológicos relacionados ao fluxo sanguíneo. A pequena diferença entre as pressões interna e externa das veias permite alteração da seção transversal circular da veia desde formatos elípticos até a oclusão podendo causar limitações na vazão de sangue da veia. Da mesma maneira, o fluxo venoso sofre pequenas oscilações devido à pulsatilidade do fluxo, resultante dos movimentos contrativos alternados do coração e variações de pressões abdominais resultantes do ciclo respiratório. Além dessa variação dimensional em função das diferentes situações fisiológicas, é natural uma razoável mudança de forma e tamanho quando o vaso sanguíneo é comparado entre indivíduos.

## 2.2 A VEIA CAVA INFERIOR

A apresentação dos resultados desta seção tem caráter informativo e objetivam o embasamento da definição das condições a serem reproduzidas em laboratório. As peculiaridades do sistema venoso, bem como explicação do funcionamento do sistema serão apresentadas na seção 2.3 que trata da parte relacionada à mecânica do escoamento sanguíneo.

A veia cava inferior (VCI), também conhecida como veia cava posterior, é a maior veia do corpo humano e conduz o sangue venoso (rico em  $\text{CO}_2$ ) dos membros inferiores para o átrio direito do coração. Esta veia é formada pela junção das veias ilíacas direita e esquerda, e se estende até a junção do átrio direito do coração (Figura 3). À medida que esta veia ascende a partir das ilíacas, ela se anexa à aorta e atravessa o diafragma abdominal na altura do fígado, onde se ramificam as veias hepáticas. Ao contrário das veias periféricas do corpo humano, a veia cava inferior não possui válvulas venosas.

Figura 2 – Válvulas venosas dos membros inferiores.

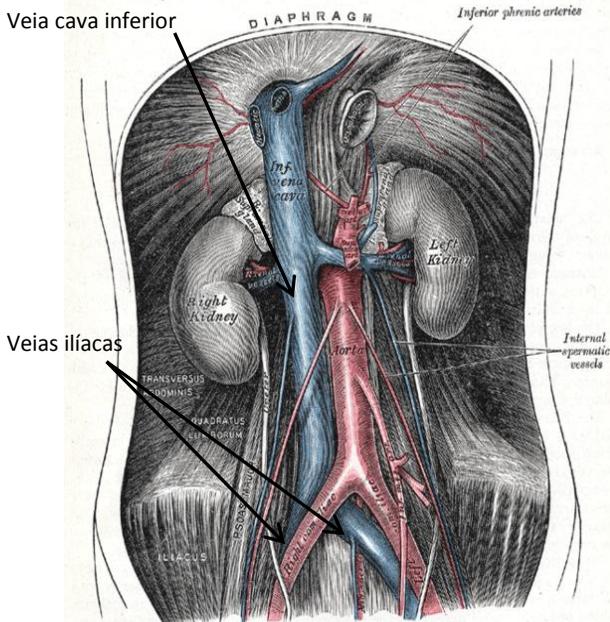


Fonte: Silverthorn, 2010.

Cheng, Herfkens e Taylor (2003) investigaram a área da seção transversal da veia cava inferior, nas porções infra-renal (abaixo das veias renais) e supra-renal (acima das veias renais) de 11 indivíduos saudáveis em situações de repouso e exercício. Através da análise de imagem por ressonância magnética (MRI), foram observados aumentos significativos da

área da seção da veia cava dos indivíduos em exercício, passando de  $2,3 \pm 0,9$   $\text{cm}^2$  para  $2,5 \pm 1,4$   $\text{cm}^2$  na porção supra-renal e de  $2,8 \pm 0,4$   $\text{cm}^2$  para  $3,2 \pm 0,7$   $\text{cm}^2$  na porção infra-renal devido à maior vazão e pressão do sangue nestas situações. Os valores medidos representam a média de um ciclo cardíaco e foram corrigidos para compensar a variação em função do ciclo respiratório.

Figura 3 – Anatomia abdominal. Setas indicam veia cava inferior e veias íliacas.



Fonte: Netter, 2006.

O diâmetro da veia cava inferior foi avaliado no trabalho de Kosiak, Swieton e Piskunowicz (2007) em um grupo de 52 indivíduos saudáveis (29 mulheres e 23 homens) com idade entre 20 e 25 anos. Utilizou-se a técnica de imagem por ultrassonografia para investigar a relação do diâmetro da veia com a quantidade de fluido presente no organismo humano. O diâmetro médio obtido foi de  $1,87 \pm 0,26$  cm. A área da seção transversal resulta em  $2,75 \pm 0,05$   $\text{cm}^2$ . O valor representa o diâmetro máximo medido durante um ciclo respiratório. Este estudo, entretanto, tem amostra de indivíduos com intervalo de idade restrito.

O trabalho realizado por Tan e Teh (2010) envolveu 125 pacientes com idade entre 18 e 88 anos (80 homens e 45 mulheres). Um equipamento de

ultrassom foi utilizado para medir o diâmetro da veia cava inferior dos pacientes em repouso, durante inspiração profunda. A média para todos os pacientes durante inspiração foi de 1,91 cm (seção 2,86 cm<sup>2</sup>) com intervalo de medida de 0,83 a 3,39 cm.

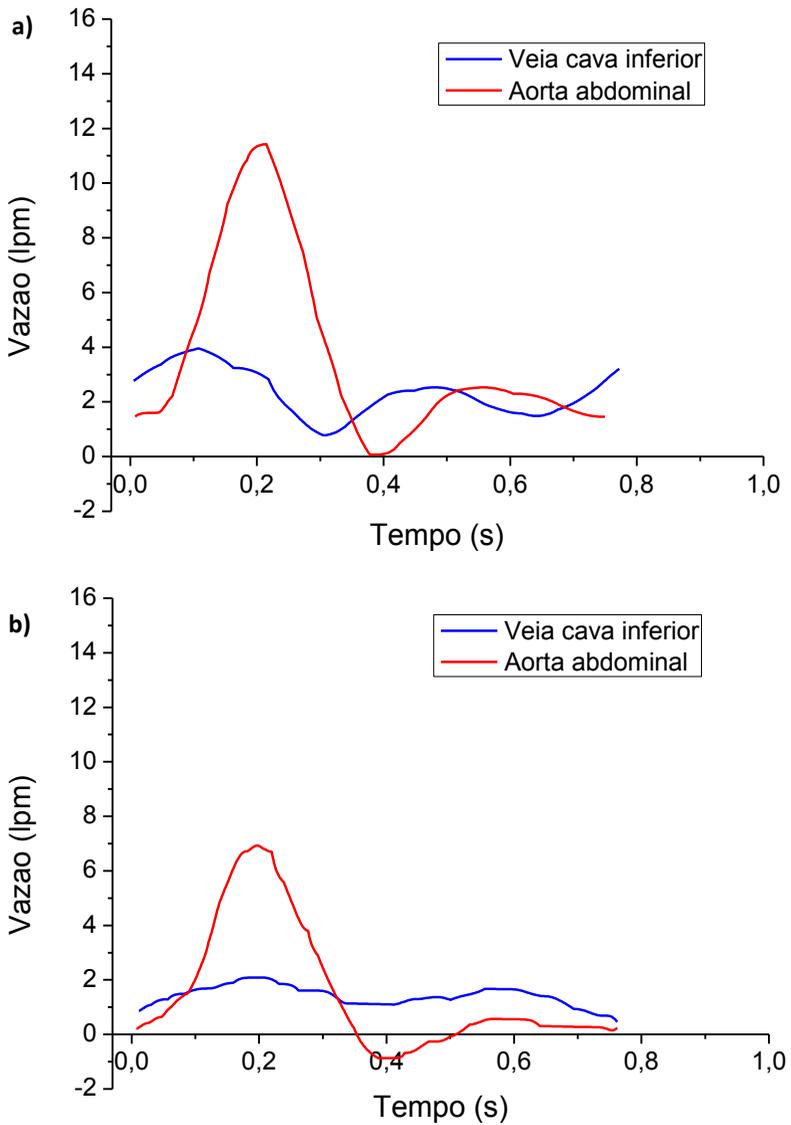
A comparação dos três estudos mostra concordância dos valores medidos para as situações de repouso (2,8 cm<sup>2</sup>; 2,75 cm<sup>2</sup>; 2,86 cm<sup>2</sup>, respectivamente) embora diferentes técnicas tenham sido utilizadas para determinação das dimensões da veia. É notável, entretanto, o grande desvio encontrado para o estudo com maior número de pacientes, o que sugere variação em função da diferença entre indivíduos.

Além do diâmetro, os parâmetros relacionados ao fluxo sanguíneo tal como vazão de sangue e formato de onda de vazão também são importantes na reprodução das condições fisiológicas em laboratório. A fisiologia do sistema circulatório venoso sofre influência de diversos fatores do organismo humano, sendo os principais: contração do miocárdio, sucção cardíaca, respiração, contração muscular e pressão hidrostática (MOHIADDIN, 1990). A interferência de todas estas variáveis torna difícil o estabelecimento de um valor referência das vazões mássicas e formatos de onda dos escoamentos sanguíneos com técnicas não invasivas. Diferentes trabalhos foram publicados com resultados complementares que podem esclarecer os parâmetros necessários à definição de condições experimentais para testes com filtros de veia cava.

Thompson e McVeigh (2003) utilizaram um equipamento de ressonância magnética para estimar o fluxo sanguíneo em diversos vasos, dentre eles, a veia cava inferior, na porção infra-renal. O resultado encontrado foi vazão máxima de 3,0 lpm para um indivíduo saudável. Este valor foi medido em repouso, durante uma manobra de Valsalva, que consiste na expiração forçada contra o nariz e boca fechados. A unidade de vazão mássica lpm (litros por minuto) corresponde à  $1,67 \times 10^{-5} \text{ m}^3/\text{s}$  na unidade de vazão mássica do SI (Sistema Internacional de Unidades). A utilização deste parâmetro fora do padrão do SI justifica-se pela adequação à unidade mais largamente utilizada na literatura da área específica deste trabalho.

No trabalho de Cheng, Herfkens e Taylor (2003) foram estudadas, da mesma forma que o diâmetro, a vazão sanguínea e o formato de onda da veia cava e da aorta em suas porções infra-renal e supra-renal. A média das vazões medidas para a veia cava inferior na porção infra-renal foram de  $1,2 \pm 0,5$  lpm com os indivíduos em repouso e  $5,3 \pm 0,9$  lpm em situação de exercício. Na porção supra-renal os resultados foram de  $2,0 \pm 0,5$  lpm em repouso e  $6,5 \pm 1,4$  lpm em exercício. As medidas foram feitas na fase da expiração do ciclo respiratório. Os gráficos dos formatos de onda da vazão na veia cava estão apresentados na Figura 4. Observa-se diferença nas curvas de vazão entre as

Figura 4 - Curva de vazão na veia cava inferior e na aorta com indivíduos em repouso. a) Porção supra-renal. b) Porção infra-renal.



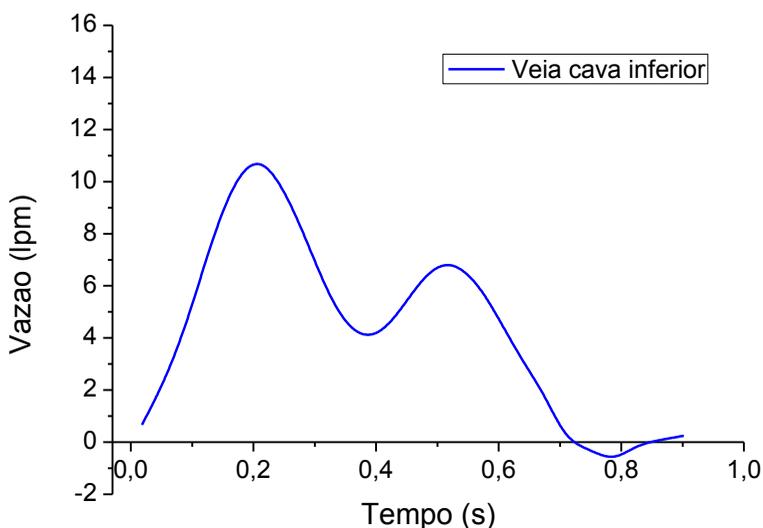
Fonte: Adaptado de Cheng, Herfkens e Taylor (2003).

porções da veia cava, sendo que a porção infra-renal apresenta menor pulsatilidade em comparação à porção supra-renal da veia cava inferior. O mesmo comportamento é notado para a aorta.

Markl et al. (2010) determinaram as curvas de vazão da veia cava inferior com uma técnica avançada de mapeamento de velocidades por ressonância magnética em um grupo de 4 indivíduos. A porção da veia cava inferior investigada, neste caso, é o plano da veia cava inferior mais próximo do coração na ligação com o átrio direito (supra-renal).

O gráfico da onda de vazão está apresentado na Figura 5.

Figura 5 – Curva de vazão da porção atrial da veia cava inferior.



Fonte: Adaptado Markl et al., 2010.

A curva de vazão apresentada na Figura 5 mostra grande pulsatilidade da veia nesta porção com dois picos bem definidos referentes à sístole cardíaca. Sístole é o período de contração das câmaras cardíacas. O pico de vazão medido neste estudo foi de 10,8 lpm. A região onde foram coletados os dados, por ser muito próxima da válvula cardíaca, sofre forte influência do efeito de sucção do músculo cardíaco, o que justifica a grande pulsatilidade e vazão dessa porção da veia. Pela lei de conservação da massa, a quantidade de sangue admitido pelo coração através da veia cava, deve ser a mesma quantidade de sangue bombeada para a aorta, que é o vaso sanguíneo que carrega o sangue provindo do coração. De fato, o valor do pico de vazão para a aorta (supra-renal) apresentado na Figura 4 coincide com o valor de pico para

a veia cava medido por Markl et al (2010). Observa-se também a ocorrência de um pequeno escoamento de retorno no fim do ciclo.

Ao comparar os dados de vazão coletados nos estudos da veia cava inferior fica clara a dependência da vazão absoluta da veia em função do ponto onde foram realizadas as medidas assim como a pulsatilidade ou o formato da onda de vazão do sangue. A diferença de vazão se dá pela contribuição do fluxo sanguíneo provindo de outras veias que descarregam na veia cava inferior (veias renais, veia porta, veias hepáticas). A diferença da pulsatilidade pode ser explicada pela ação de sucção dos movimentos contrativos do coração (sístole e diástole), como já comentado, que é propagada no sentido retrógrado em direção à porção infra-renal da veia cava inferior e perde intensidade quando se afasta do coração.

Os estudos apresentados foram realizados, em um intervalo de tempo do ciclo respiratório. Sabe-se, no entanto, que o ciclo respiratório tem ação sobre o fluxo sanguíneo em função da alteração da pressão intra-abdominal (pressão transmural) e consequente compressão da veia cava o que acelera o sangue em direção ao coração de forma cíclica e gera algum tipo de pulsatilidade na veia. A determinação do retorno venoso é, no entanto, dominada pelos efeitos cardíacos (MOHIADDIN, 1990).

Markou et al. (2003) determinaram a pressão na veia cava inferior e veia cava superior a fim de estabelecer relação com a pressão intra-abdominal. A pesquisa foi realizada em 150 indivíduos onde a média foi de  $20,16 \pm 0,8$  cmH<sub>2</sub>O. A pressão na veia cava, segundo mostra o estudo, não apresenta grandes variações como observado nos valores de vazão.

## 2.3 MECÂNICA DOS FLUIDOS NO SISTEMA CIRCULATÓRIO

### 2.3.1 O sangue

O sangue é composto por uma fase aquosa (plasma) e uma fase celular sólida formada por glóbulos vermelhos (eritrócitos), glóbulos brancos (leucócitos) e plaquetas (trombócitos). Os eritrócitos são as células envolvidas no transporte de oxigênio e dióxido de carbono para o organismo; os leucócitos são as células envolvidas basicamente na fagocitose e respostas imunológicas enquanto os trombócitos estão associados à coagulação sanguínea. A fase celular compõe 40 a 45% do volume de sangue e está suspensa no plasma que consiste em uma solução aquosa de proteínas, eletrólitos, hormônios e nutrientes. Ao volume de glóbulos vermelhos ou eritrócitos encontrados no sangue dá-se o nome de hematócrito. O hematócrito de um homem adulto saudável varia entre 42 e 45%.

A densidade do sangue é ligeiramente mais alta do que a da água ( $1,06 \text{ g/cm}^3$ ) principalmente pela maior densidade dos glóbulos vermelhos em

comparação a densidade do plasma (fase aquosa). Um ser humano adulto tem no seu organismo de 4,5 a 6 l de sangue.

A viscosidade do sangue é uma das características que altera significativamente seu comportamento fluidodinâmico através das artérias e veias. A viscosidade do sangue está entre 0,003 a 0,006 N.s/m<sup>2</sup> ou 3 a 6 cP (centiPoise). O sangue apresenta comportamento não Newtoniano sob condições de baixa taxa de cisalhamento (<100 s<sup>-1</sup>), o que significa que sua viscosidade não é constante em relação à variação da taxa da tensão de cisalhamento a qual é submetido. Ademais, a viscosidade do sangue é dependente da temperatura e do percentual em volume dos glóbulos vermelhos que o compõem. A variação da viscosidade de acordo com o hematócrito está apresentada na Figura 6. A dependência da viscosidade com a temperatura não tem grande relevância já que o organismo humano mantém-se em homeostase, ou seja, é regulado para manter-se a 37 °C.

### 2.3.2 Escoamentos em vasos sanguíneos

O escoamento do sangue no sistema circulatório pode ser avaliado com modelos que assumem regime permanente a fim de se obter importantes indicações sobre os aspectos do fluxo sanguíneo. Os modelos para o regime permanente evitam a complexidade do movimento da interface entre o sangue e as paredes dos vasos sanguíneos, já que artérias e veias se distendem em resposta à pulsação da pressão sanguínea.

O modelo mais simples para o escoamento do sangue em um vaso sanguíneo é o de escoamento causado por gradiente de pressão em regime permanente, totalmente desenvolvido, para um fluido Newtoniano através de um tubo cilíndrico reto de seção constante. Este tipo de escoamento é denominado escoamento de Poiseuille e apresenta solução analítica a partir das equações de Navier-Stokes. O modelo de Poiseuille, contudo, é apenas uma referência para o entendimento dos fenômenos relacionados ao escoamento do sangue nos vasos sanguíneos. A equação que relaciona a vazão de um fluido com a queda de pressão para este modelo é denominada equação de Poiseuille e é dada por:

$$Q = \frac{\pi R^4 (\Delta p)}{8\mu L} \quad (1)$$

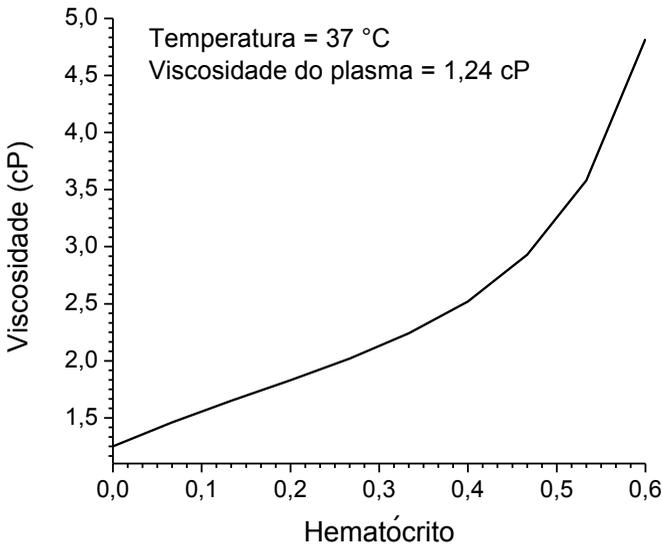
onde  $Q$  é a vazão volumétrica de fluido,  $R$  é o raio da seção transversal analisada,  $\Delta p$  é a diferença de pressão da seção,  $\mu$  é a viscosidade dinâmica do fluido e  $L$  é o comprimento da seção.

A dependência da viscosidade com a taxa de cisalhamento, entretanto, sugere que o sangue seja tratado como um fluido não-Newtoniano. A relação constitutiva proposta por Casson apresenta esta abordagem (Equação 2),

$$\sqrt{\tau} = \sqrt{\tau_y} + K_c \sqrt{\dot{\gamma}} \quad (2)$$

onde,  $\tau$  é a tensão de cisalhamento,  $\tau_y$  é a tensão de escoamento do sangue,  $\dot{\gamma}$  é a taxa de cisalhamento e  $K_c$  é uma constante de proporcionalidade (que é ajustada para faixas da taxa de cisalhamento). A relação das raízes quadradas da tensão de cisalhamento e da taxa de cisalhamento para um fluido de Casson é apresentada na Figura 7. A relação entre tensão e taxa de cisalhamento de um fluido de Casson difere de um comportamento linear e caracteriza o comportamento não Newtoniano. A equação de Casson permite a introdução do termo relativo às propriedades reológicas do sangue na equação de Hagen-Poiseuille.

Figura 6 – Viscosidade em função do hematócrito para o sangue.



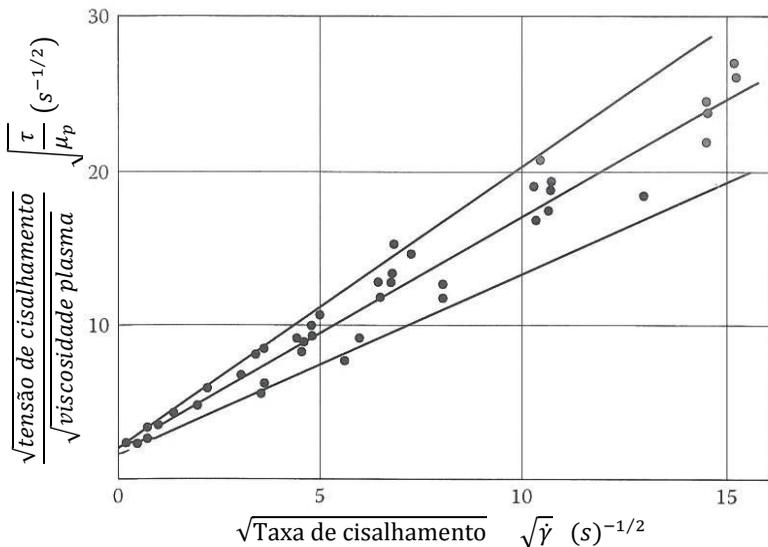
Fonte: Adaptado de Waite e Fine (2007).

Assumindo o modelo de Casson na equação de conservação da quantidade de movimento linear é possível obter a seguinte solução analítica

para a vazão em função dos parâmetros do problema (CHANDRAN; YOGANATHAN; STANLEY, 2007):

$$Q = \frac{\pi R^4 \Delta p}{8K_c L} \left[ 1 - \frac{1}{21} \left( \frac{2\tau_y}{(\Delta p/L)_R} \right)^4 + \frac{4}{3} \left( \frac{2\tau_y}{(\Delta p/L)_R} \right) - \frac{16}{7} \left( \frac{2\tau_y}{(\Delta p/L)_R} \right)^{1/2} \right] \quad (3)$$

Figura 7 – Raiz quadrada da taxa de cisalhamento ajustada à viscosidade do plasma versus taxa de cisalhamento de dados viscométricos do sangue.



Fonte: Adaptado de Whitmore, R.L. *apud* Chandran; Yoganathan; Rittgers, (2007).

Este modelo pode ser aplicado para a grande variedade de vasos sanguíneos e taxas de cisalhamento encontradas no organismo humano (altas e baixas vazões). Entretanto, a viscosidade do sangue, a altas taxas de cisalhamento ( $>100 \text{ s}^{-1}$ ), aproxima-se de um valor constante (WAITE; FINE, 2007). Assim, o escoamento do sangue em vasos sanguíneos de grande calibre, onde taxas de cisalhamento altas são esperadas durante a sístole cardíaca, pode ser aproximado pela descrição Newtoniana.

Além da propriedade reológica do sangue, outros aspectos devem ser considerados para a utilização dos modelos matemáticos derivados dos escoamentos em regime permanente. Em particular, o número de Reynolds

pode ser usado para determinar a transição para turbulência. O número de Reynolds,  $Re$ , é um número adimensional definido para a massa específica  $\rho$ , viscosidade dinâmica  $\mu$ , velocidade média do escoamento  $v$  e o diâmetro da seção cilíndrica  $D$ , por:

$$Re = \frac{\rho v D}{\mu} \quad (4)$$

Em regime permanente em tubos cilíndricos, para o número de Reynolds crítico,  $Re_c$ , que determina o limite de transição do regime laminar para turbulento, adota-se o valor de 2100. Na aorta humana, números de Reynolds máximos em torno de 1500 são observados durante a sístole cardíaca, número bastante abaixo do valor crítico de 2100, o que torna razoável a hipótese de regime laminar para o escoamento sanguíneo. A aorta é o vaso onde são registradas as maiores velocidades do sangue no corpo humano. A análise do número de Reynolds no sistema circulatório permite assim a utilização das equações de Poiseuille, à medida que estas assumem regime laminar para a descrição do escoamento sanguíneo.

A superfície interior dos vasos sanguíneos em contato com o sangue é constituída por uma camada de células endoteliais firmemente dispostas no interior das paredes dos vasos, o que torna passível a utilização da condição de não deslizamento assumida para formulação da Equação 3. Na Mecânica dos Fluidos, a condição de não deslizamento implica que o fluido em contato com a parede da superfície pela qual o fluido escoar, tenha a mesma velocidade que a parede. Da mesma forma, a condição de tubo cilíndrico e axissimetria podem ser utilizadas para a maioria das artérias da circulação sistêmica. Por outro lado, as veias e artérias pulmonares têm seções predominantemente elípticas, o que não atende às condições admitidas anteriormente.

Apesar das importantes indicações obtidas com os modelos simplificados, algumas limitações destes modelos são impostas por detalhes específicos do sistema circulatório:

- O fluxo sanguíneo é caracteristicamente pulsado no sistema circulatório. A atuação do coração impõe esta condição ao sistema vascular que oscila entre as fases sistólica e diastólica do coração. Embora algumas veias apresentem mínima pulsação devido à ação do coração, como é o caso da veia cava inferior na porção infra-renal, os modelos de regime permanente não são válidos para a maior parte do sistema circulatório, em função da violação da condição de regime permanente.
- A pulsação da pressão sanguínea também causa a distensão dos vasos sanguíneos, que se comportam como um material visco-elástico. A interação entre o sangue e as paredes distensíveis dos

vasos é um fator importante, pois viola a condição de paredes rígidas utilizadas para os modelos matemáticos mais simples.

- O escoamento sanguíneo sofre diversas interferências à medida que percorre os segmentos dos vasos adjacentes ao coração, como curvas e ramificações, o que não permite seu desenvolvimento pleno. Em cada local onde a seção transversal do vaso se difere do segmento original o escoamento sofre alteração. Portanto a adoção da condição de escoamento plenamente desenvolvido também apresenta limitações em alguns estudos.

A fim de introduzir conceitos mais adaptados ao entendimento do tema deste trabalho, escoamentos em vasos colapsáveis para regime pulsado serão brevemente apresentados nas próximas seções, que caracterizam o escoamento em veias.

### 2.3.3 Escoamentos no sistema venoso

As veias contêm, normalmente, 80% do volume de sangue do sistema circulatório. Conforme já citado, as veias se diferenciam das artérias por sua composição histológica e anatômica, o que confere propriedades mecânicas elásticas às veias. Logo, a característica mais importante do sistema venoso é a sua complacência ou a capacidade de distensão em função das variações de pressão interna ( $p_i$ ) e externa das veias ( $p_e$ ) que pode inclusive levar o vaso a colapsar (Figura 8). A esta variação é dado o nome de pressão transmural ( $\Delta p_t = p_i - p_e$ ). A pressão interna é gerada pelo deslocamento do sangue em função da ação muscular sobre a circulação venosa e pelo bombeamento cardíaco. A pressão externa varia em função do ciclo respiratório, movimentação do diafragma e ação muscular.

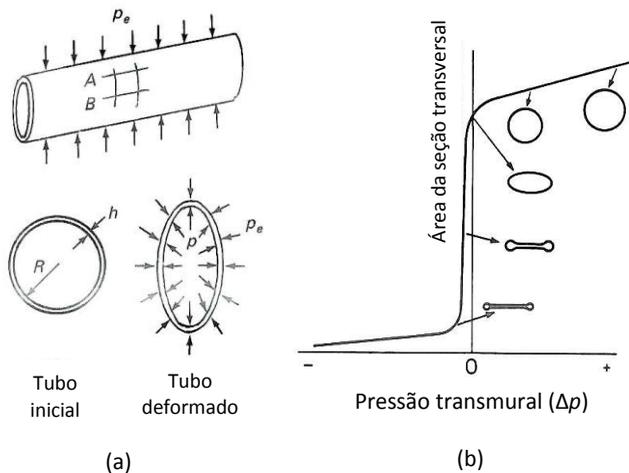
A pressão interna das veias, em geral, diminui ao longo do comprimento devido à perda de carga ao longo do vaso. A pressão diminui desde a entrada até a saída da seção em análise (caso a pressão externa se mantenha constante). Diante desta situação, três eventos podem acontecer:

- |    |                              |                            |
|----|------------------------------|----------------------------|
| a. | $\Delta p_t > 0$ na entrada, | $\Delta p_t > 0$ na saída, |
| b. | $\Delta p_t > 0$ na entrada, | $\Delta p_t < 0$ na saída, |
| c. | $\Delta p_t < 0$ na entrada, | $\Delta p_t < 0$ na saída. |

No caso (a) a veia não sofre alteração, o escoamento sanguíneo ocorrerá normalmente e os princípios físicos discutidos na seção anterior podem ser aplicados. No caso (c) haverá grande redução do escoamento e a veia irá colapsar. No caso (b) uma sequência de eventos predomina para definir o escoamento: a veia colapsa na saída, o escoamento é interrompido e

a pressão vai à zero, a seção adquire um  $\Delta p_t$  igual ao da entrada e as condições de (a) prevalecem e o fluxo se inicia novamente. Mas quando o escoamento é iniciado, a pressão cai ao longo do vaso e a saída colapsa novamente. Isso pode levar a um fenômeno dinâmico de regime permanente intermitente. Observa-se, na realidade, que o escoamento sanguíneo (vazão) é determinado pelo colapso na saída do vaso, ou pela área da seção da veia. O fenômeno descrito no caso (b) pode ser chamado de “fenômeno cachoeira” (*waterfall phenomenon*) (FUNG, 1997).

Figura 8 – Cilindro circular submetido às pressões internas e externas (a) Dimensões e cargas (b) Variação da seção em função da pressão transmural.



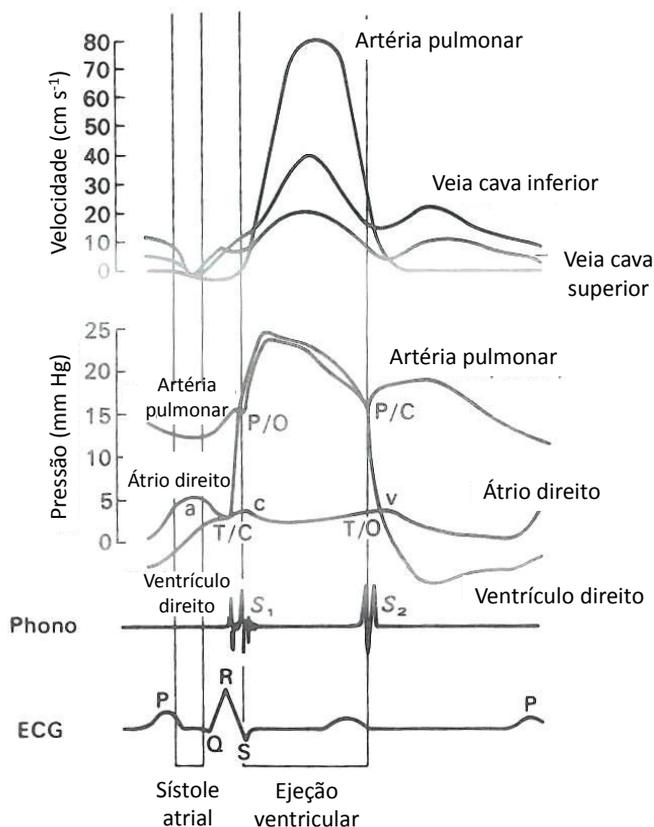
Fonte: Fung (1997).

Dada à importância do fenômeno descrito, é pertinente a localização de sua ocorrência no sistema venoso e a dependência de fatores como diâmetro e formato da seção do vaso (fatores relacionados à razão dimensional entre o diâmetro da veia e de um glóbulo vermelho), a tensão na parede do vaso (condição do vaso após a constrição causado por  $\Delta p_t < 0$ ) e a condição externa à veia (presença de órgãos e/ou fluidos circundantes). A veia cava inferior é um vaso extenso de seção larga, com formato predominantemente elíptico.

O escoamento sanguíneo nas veias apresenta pulsação em função de vários fatores, dentre eles a ação do coração e a ação transiente dos músculos sobre as veias (Figura 9). A ação muscular age principalmente nas condições do contorno da veia na periferia do sistema venoso (capilares, vênulas e veias)

enquanto o bombeamento cardíaco age no fim do sistema (veia cava inferior) pela ação de sucção. Além disso, outros fatores afetam as pressões internas e externas das veias, como visto anteriormente. Como mostrado na Figura 10, se o sistema venoso for idealizado em um sistema de tubos, então o átrio direito do coração controla a condição no fim do sistema em  $x = L$ , os capilares controlam a pressão em  $x = O$  e os músculos, fluidos corporais e os órgãos circundantes aos vasos controlam a pressão externa às veias.

Figura 9 – Velocidade e pressão na saída e entrada do coração e principais vasos sanguíneos do organismo humano.

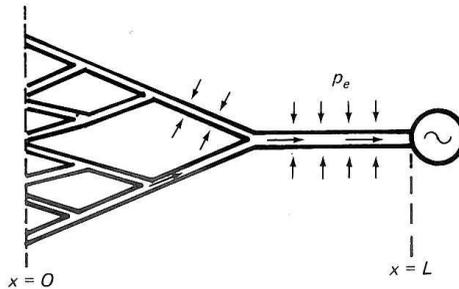


Fonte: Adaptado de Wexler et al. (1968).

A ação muscular pode ser indireta, como ocorre com os músculos abdominais do diafragma no controle da pressão externa à veia cava ou pode ser direta, no caso das vênulas e veias dos músculos dos braços e pernas. Outras causas da ação muscular podem ser resultantes da respiração,

exercícios, mudança de postura, manobras respiratórias, etc. Em todos os casos as valvas venosas atuam de modo a conter o fluxo reverso e oferecem mínima resistência ao fluxo na direção do coração.

Figura 10 – Desenho esquemático do sistema venoso.



Fonte: Fung (1997).

A Figura 9 apresenta um resumo quantitativo das principais características do escoamento no sistema venoso. O sistema venoso inicia com as vênulas e termina no átrio direito do coração. Neste ponto do sistema a pressão média (avaliada no tempo) tem valor de 3 cmH<sub>2</sub>O com flutuações de pressão de 7 cmH<sub>2</sub>O. Nas vênulas a pressão média é da ordem de 25 cmH<sub>2</sub>O e a amplitude das flutuações chega a 4 cmH<sub>2</sub>O. As flutuações de pressão e as ondas de vazão (perfil de velocidade do sangue na veia) nas vênulas não estão em fase com a pressão e ondas de fluxo no átrio direito.

Esta defasagem acontece devido à propagação da onda de pressão, reflexão nas ramificações venosas e atenuação devido à distensão viscoelástica dos vasos. Este efeito já foi demonstrado pela comparação das curvas de vazão ao longo da veia cava inferior, na seção 2.2.

O sistema circulatório venoso apresenta peculiaridades importantes e mostra-se mais complexo em relação ao trato arterial sendo que não é possível obter descrições matemáticas simples para muitas dessas características. O sistema arterial apresenta descrições mais detalhadas e menos complexas encontradas mais facilmente na literatura. A maior incidência de doenças vasculares localizadas no sistema arterial parece justificar esta diferença.

## 2.4 TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

### 2.4.1 Conceito

Tromboembolismo pulmonar (TEP) é o evento no qual ocorre obstrução aguda da circulação arterial pulmonar pela instalação de êmbolos, com redução ou cessação do fluxo sanguíneo pulmonar para a área afetada (MARQUES, 1998). Denomina-se êmbolo todo o corpo estranho que circula ao longo do organismo e especificamente de trombos os coágulos sanguíneos arrastados pela corrente sanguínea.

O tromboembolismo é objeto dos esforços de pesquisa da área médica há muitos anos em virtude do alto volume de óbitos registrados anualmente, (mais de 200.000 nos EUA) e da alta taxa de mortalidade dos pacientes diagnosticados (21,9 % no Brasil).

### 2.4.2 Desenvolvimento do TEP

O TEP pode ser considerado como a situação aguda de outra doença conhecida por trombose venosa profunda (TVP). O TEP não ocorre sem que haja a formação e propagação de trombos e está diretamente relacionado com a TVP. A associação dessas duas condições representa o contínuo de um único processo patofisiológico que deve ser tratado em conjunto (GOLDHABER, 1998; STEIN, 1996).

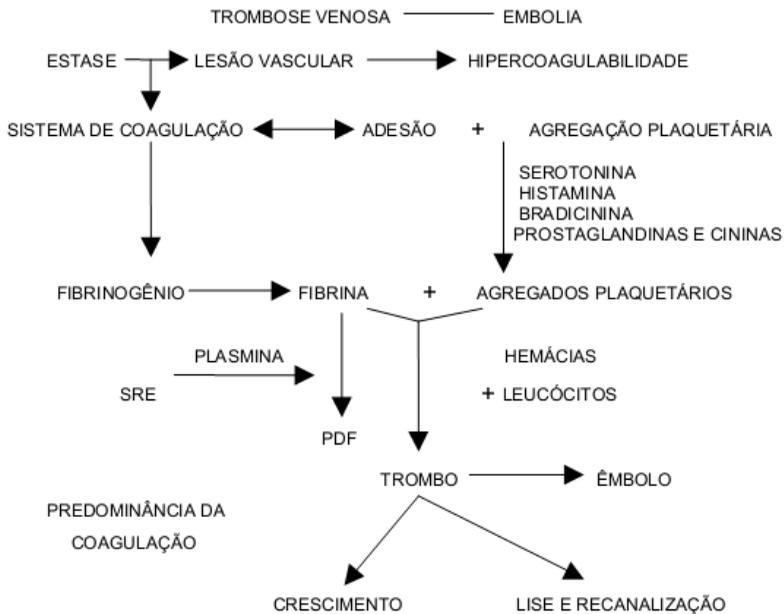
A formação e localização dos trombos acontecem, principalmente, no sistema venoso profundo (veias femorais, poplítea e tibial) sendo que as veias proximais dos membros inferiores (ilíacas e femorais) estão relacionadas a um maior risco de TEP (MARQUES, 1998). O termo proximal se refere às estruturas anatômicas mais próximas do centro do corpo. Outros locais, como veias superficiais, prostáticas, uterinas, renais ou, até mesmo, das câmaras cardíacas direitas, também podem ser fontes de êmbolos.

Os fatores de risco do TEV/TEP são aqueles que proporcionam as condições básicas de trombogênese venosa ou da formação de trombos, que correspondem à Tríade de Virchow: (1) estase do fluxo venoso, (2) lesão ou inflamação endotelial e (3) estado de hipercoagulabilidade. O papel de cada um destes fatores na trombogênese já foi demonstrado experimentalmente, porém, na clínica, observa-se que a associação dos dois primeiros, frequentemente, precede o aparecimento da trombose venosa.

As principais condições que sabidamente aumentam o risco de TEP/TVP são: imobilização no leito, pós-operatórios, varizes, episódio anterior de TVP, traumatismos, idade avançada, insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas, obesidade, desidratação, tipo sanguíneo O e tabagismo.

No que diz respeito à patogênese, ainda não se compreendem totalmente os mecanismos exatos que iniciam o processo da trombose venosa. É comumente observada, como evento inicial, a agregação de plaquetas em torno de uma válvula venosa, que leva à estimulação dos fatores da coagulação, culminando com a formação do trombo. Uma vez formado, o trombo cresce através da deposição de novas camadas de plaquetas e fibrina. A resolução (ou finalização) do processo se faz por fibrinólise e/ou organização. Fibrinólise é o processo através do qual um coágulo de fibrina (produto da coagulação do sangue) é destruído. A fibrinólise é rápida e processa a dissolução do trombo. No caso de um processamento incompleto, a resolução é terminada através da organização, que incorpora o trombo residual à parede do vaso com pequena área de tecido fibrótico e posterior reendotelização (Figura 11). Em qualquer fase do processo de resolução, pode ocorrer a embolia pulmonar, como complicação da TVP.

Figura 11 – Processos do desenvolvimento do TEP.



Fonte: Marques, 1998.

Os elementos da Tríade de Virchow relacionados à alteração do fluxo sanguíneo são principalmente a estase (desaceleração ou estagnação do fluxo sanguíneo) e a formação de vórtices e transição para turbulência (perda do fluxo laminar normal). A presença desses elementos indica que situações de

alteração do fluxo sanguíneo plenamente desenvolvido para escoamentos com presença de aceleração e rotação são fatores predisponentes à formação de trombos sanguíneos (OLGUN; AKMAN; ERBIL, 2004; STEIN, 1974).

Isoladamente, a estase venosa é insuficiente para provocar trombose (BRITISH THORACIC SOCIETY, 1998). Este fato foi observado por Joseph Lister, em 1863 (LISTER, 1863), que concluiu que a simples interrupção de jugulares de cavalos ou bois era insuficiente para ocasionar coagulação do sangue represado. Ela de fato acontecia quando o vaso era removido do animal. Esta observação sugere que a trombose venosa resulta da ação simultânea da estase local e da alteração da coagulação sanguínea. A estase parece amplificar os efeitos trombogênicos da ativação da coagulação sanguínea, por dificultar a remoção por advecção de elementos catalíticos da coagulação (HIRSCH; HOAK, 1996).

### **2.4.3 Tratamento**

O tratamento padrão para pacientes com tromboembolismo pulmonar é o início simultâneo da administração de heparina e warfarina oral (*European Society of Cardiology*, 2000). Exceções incluem pacientes instáveis que necessitam intervenção cirúrgica imediata, inserção de filtro de veia cava, trombólise ou pacientes sob alto risco de sangramento.

Os filtros de veia cava são opções alternativas ao uso dos fármacos para a prevenção do TEP. Estes dispositivos são implantados nos casos de contraindicação ao uso dos anticoagulantes ou nos casos com baixa probabilidade de sobrevida a fenômenos de TEP recorrente. A seção a seguir explica utilização do dispositivo.

## **2.5 FILTROS DE VEIA CAVA**

### **2.5.1 Histórico e características**

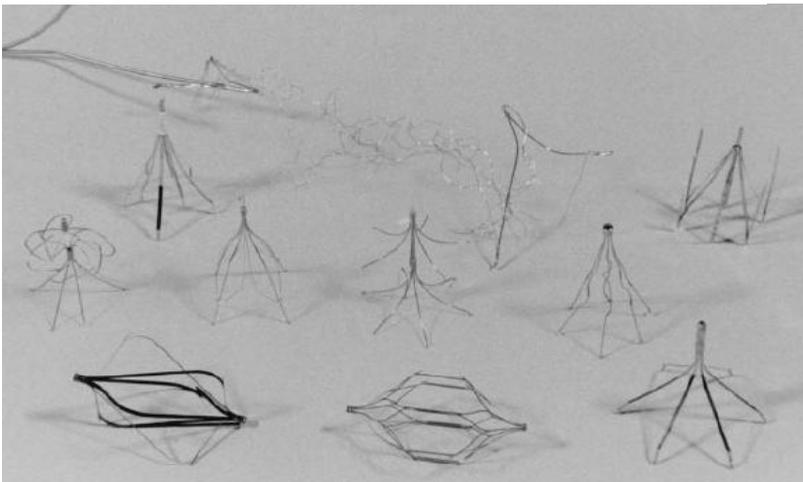
Os filtros de veia cava são dispositivos para prevenção alternativa do TEP. Sua frequente utilização está associada a uma condição de recorrência da embolia pulmonar que chega a 33% em pacientes durante terapia com anticoagulantes (SISKIN, 2009).

O desenvolvimento das técnicas cirúrgicas para prevenção do TEP se origina na década de 1960, onde foram utilizados suturas e grampos cirúrgicos para interromper parcialmente o fluxo na veia cava. Estes métodos se mostravam mais vantajosos, pois diminuía o efeito de estase venosa ocorrido nas intervenções com oclusão total da veia cava.

Em 1967 o filtro “Mobin-Udin” foi projetado para substituição da ligação venosa, grampeamento da cava e procedimentos da interrupção do

fluxo sanguíneo. Este novo dispositivo tinha geometria de um guarda-chuva e era implantado com abertura externa da veia. No entanto, foram descritos muitos casos de formação de coágulos maciços na veia cava, além de significantes perturbações do fluxo sanguíneo e altos gradientes de pressão devido à presença do dispositivo (KINNEY, 2003). Desde então vários filtros de veia cava foram desenvolvidos e atualmente o uso dos filtros é o procedimento padrão para casos nos quais a interrupção parcial do fluxo é indicada na profilaxia do tromboembolismo pulmonar recorrente. A Figura 12 mostra filtros de veia cava disponíveis no mercado.

Figura 12 - Filtros de veia cava comerciais.

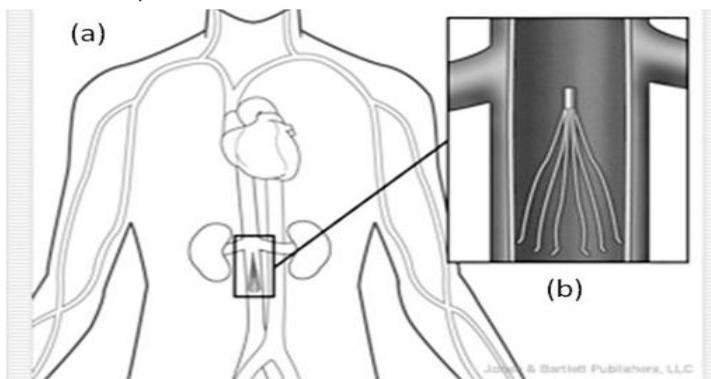


Fonte: Adaptado de Lorch et al. (2002).

Os filtros de veia cava apresentam uma estrutura de construção semelhante otimizada para a captura de coágulos sanguíneos. Essa estrutura é composta de hastes metálicas que convergem para um ponto comum e dá forma cônica aos filtros o que permite a ancoragem do filtro nas paredes da veia através das extremidades livres do filtro enquanto os trombos tendem a serem capturados no ápice da estrutura. O formato cônico ainda permite que um considerável volume de trombos possa ser capturado na seção de captura do filtro de forma a manter a área da seção transversal onde o filtro está alojado livre, causando a mínima diferença de pressão e permitindo o escoamento do sangue de modo a evitar a formação de novos trombos.

Atualmente são reconhecidos diversos atributos desejáveis para um filtro de veia cava inferior (KINNEY, 2003; SISKIN, 2009):

Figura 13 - (a) Esquema da circulação venosa e posição onde o filtro de veia cava é implantado. (b) Vista de um filtro de veia cava comercial implantado.



Fonte: MBC Graphics, 2009.

- Alta eficiência na captura de trombos (tanto êmbolos grandes quanto pequenos);
- Não trombogênico, biocompatível e ótima resistência mecânica (fadiga e tensão de ruptura) quando implantado;
- Baixa interferência no fluxo sanguíneo;
- Fixação segura na veia cava inferior (baixa incidência de migração) sem perfuração da veia;
- Facilidade na implantação percutânea;
- Sistema de entrega de baixo calibre;
- Mecanismo de disparo simples e controlado;
- Possibilidade de reposicionamento após disparo;
- Compatibilidade com ressonância magnética;
- Baixo custo;
- Removível.

Apesar do conhecimento das características ideais para um filtro de veia cava, também se sabe que o dispositivo ideal, que contenha todas as características desejáveis, ainda não foi desenvolvido (KINNEY, 2003; LORCH, 2002). O fato encoraja o desenvolvimento de novos produtos à medida que se conhecem as características de uso do filtro.

Os tratamentos de prevenção ao tromboembolismo pulmonar com filtro de veia cava consistem no implante de um filtro na região inferior da veia cava (Figura 13).

O implante do filtro é feito através de um cateter com auxílio de equipamentos de diagnóstico por imagem (procedimento minimamente invasivo). O cirurgião introduz um fio guia pelas veias íliaca ou jugular até a veia cava inferior. Em seguida, um cateter (cateter-bainha) é introduzido e percorre o fio guia até o local do tratamento. O fio guia é então retirado e o filtro é introduzido no cateter. Por fim, o filtro é empurrado por um segundo cateter (cateter-êmbolo) até o local desejado onde então é disparado para fora da bainha. Nesse local, o filtro, antes comprimido na bainha, se expande assumindo a sua forma final ancorado nas paredes da veia cava.

A possibilidade de remoção do filtro de veia cava é uma propriedade recente, justificada pelo alto índice de complicações resultantes da permanência indefinida do dispositivo na veia cava. Casos de fratura do dispositivo, perfuração da veia cava e pós-trombose foram relatados e associados à presença do filtro (ATHANASOULIS, 1993; KAUFMAN, 2009; KINNEY, 2003; THE PREPIC STUDY GROUP, 2005). De forma geral, prevenir a permanência de um corpo estranho no organismo humano ou inutilizá-lo quando não mais necessário parece satisfazer uma importante necessidade clínica.

## **2.5.2 Testes *in vitro* de filtros de veia cava**

A utilização de bancadas experimentais com simulação da circulação sanguínea em veia cava artificial se mostra comum para muitas pesquisas. Em geral, os circuitos são compostos de bomba para simulação do fluxo sanguíneo, tanque para armazenamento de fluido, tubo para implante do filtro (modelo de veia cava), mecanismo para introdução de êmbolos e sensores para medição de pressão diferencial.

Proctor, Cho e Greenfield (2003) realizaram um longo estudo para testes relativos ao desempenho de novos filtros de veia cava onde foram medidos a eficiência de captura e pressão diferencial do filtro na presença de êmbolos. Os testes foram realizados em bancada experimental com equipamentos como anteriormente citados que permitiam análise com modelos de veia cava de 22, 25 e 28 mm a vazão de 1,5 e 2 lpm. Água foi utilizada como fluido de trabalho, e os êmbolos foram simulados com cilindros de silicone de 5 x 10 mm. Os autores ressaltaram que os procedimentos de teste foram elaborados para simular eventos biológicos, sem necessidade de precisão na reprodução das condições fisiológicas. O objetivo dos testes foi elaborar um ranking dentre filtros em desenvolvimento e comparação com filtros disponíveis no mercado. Os resultados foram apenas comparativos e mostraram que dentre 11 protótipos testados apenas um foi comparável à eficiência de captura do filtro Greenfield (Meditech, Watertown, MA). Este mesmo filtro causou menor alteração do escoamento para um maior volume

de trombos capturados em comparação aos filtros Simon Nitinol (Bard, Karlsruhe, Germany) e VenaTech (B. Braun Medical, Evanston, IL). Os autores concluíram que os testes *in vitro* permitem eficiente avaliação dos filtros de veia cava e identificam características construtivas que estão associadas com a função clínica (destino final) dos filtros.

Hammer et al. (1994) analisaram a eficiência de captura de trombos e a pressão diferencial de nove filtros de veia cava de mercado. Os autores foram mais criteriosos na construção da bancada e simulação das condições fisiológicas. Um tubo de silicone de diâmetro 21 mm foi utilizado como modelo da veia cava inferior. Água e uma solução de dextran e sorbitol simularam o sangue. O fluido tinha densidade de  $1,056 \text{ g/cm}^3$  e viscosidade dinâmica de  $3,9 \times 10^{-3} \text{ Pa.s}$ . Foram utilizadas vazões de 1 e 2 lpm na simulação do fluxo sanguíneo. A fim de imitar coágulos sanguíneos (trombos), sangue foi acondicionado em tubos de vidro e após coagulação foram seccionados em diferentes comprimentos. Os autores observaram influência dos fatores de teste nos resultados com relevância estatística para a vazão, comprimento dos coágulos e eventual descentralização dos filtros que não são autocentrantes. A pressão diferencial máxima medida na presença de 10 trombos foi de  $4,08 \text{ cmH}_2\text{O}$ . Foram observadas diferenças de eficiência de captura quando utilizavam água ou dextran nos testes. Os autores supõem que a densidade, isoladamente, provavelmente não fez diferença nos resultados, mas sim a diferença de viscosidade que resulta em turbulência no escoamento com água e escoamento laminar na utilização da solução dextran, ou seja, seu efeito de número de Reynolds. Perante o escoamento laminar há uma tendência dos trombos escoarem paralelamente às paredes do tubo o que permite sua passagem entre as hastes do filtro sem serem capturados. Nesse estudo, o filtro Bird's Nest (Cook, Bjaeverskov, Denmark) apresentou o melhor desempenho dentre todos os filtros testados. Sabe-se, no entanto, que este filtro de veia cava pode contribuir para a formação de trombos quando implantado, devido à alta interferência no escoamento. Concluiu-se que os resultados foram satisfatórios, no entanto, há necessidade de análise de interações biológicas em estudos *in vivo* para julgar a superioridade de um produto em relação a outro.

O trabalho realizado por Jaeger et al. (1998) teve por objetivo investigar sistematicamente a influência de fatores fisiológicos em uma bancada de testes *in vitro* para um filtro de veia cava. A bancada utilizada tem montagem similar à descrita por Hammer et al., no entanto o fluido de trabalho utilizado foi uma solução a 44% (em massa) de glicerina e água. Segundo os autores, a densidade do fluido de trabalho é igual a  $1,116 \text{ g/cm}^3$  e a viscosidade corresponde a 4,5 vezes a da água. Os êmbolos foram fabricados com gel de poliacrilamida. A utilização de diferentes protocolos de testes mostrou-se relevante para o trabalho realizado. Foram testados a eficiência dos filtros de

veia cava vazios, ou seja, a eficiência de captura do primeiro trombo, a eficiência de captura com o filtro preenchido com um trombo, em que a influência do primeiro trombo sobre o segundo inserido é relevante, e a eficiência de captura com 20 trombos, inseridos sequencialmente. A análise dos dados revelou significância estatística para o tipo de teste, comprimento e diâmetro dos êmbolos e diâmetro do modelo de veia cava. A orientação do modelo de veia cava (vertical, horizontal), tipo do escoamento (constante, pulsátil) e lado da inserção dos trombos (bifurcação direita ou esquerda) do sistema de inserção não foram significativos. Os resultados mostraram que um trombo tinha 49 vezes menos chance de ser capturado quando outro já preenchia o ápice do cone do filtro. Os autores concluíram que as variações dos parâmetros fisiológicos simulados no teste influenciam a eficiência de captura e determinam uma sugestão de protocolo de teste para avaliação *in vitro* de filtros de veia cava.

Baseados no fato de que trombos previamente capturados pelo filtro de veia cava influenciam a captura dos trombos subsequentes, Xian et al. (1995) montaram um aparato para medição de eficiência de captura dos filtros Greenfield, VenaTech e Günther Tulip (William CookEurope, Bjfever-skov, Denmark). O protocolo de testes baseava-se na medição da eficiência de captura pontual do primeiro até o quinto trombo inserido e da eficiência após inserção de 50 trombos. Os autores observaram uma queda progressiva na eficiência de captura à medida que os trombos eram capturados. No teste com os 50 trombos, observou-se uma queda expressiva na comparação entre a eficiência de captura dos primeiros dez trombos e de todos inseridos no circuito. Os autores concluíram que a função de captura dos filtros de veia cava testados e similares se deteriora à medida que trombos são adicionados ao sistema de circulação do fluido, independente das dimensões dos êmbolos e do modelos de veia cava.

Um novo filtro de veia cava opcional foi avaliado no estudo conduzido por Gao et al. (2011). Os autores observaram dependência dos fatores de teste (dimensões dos êmbolos e modelo de veia cava) e concluíram que o filtro apresentou alta eficiência de captura, comparável a de outros filtros de mercado. A comparação entre filtros de veia cava baseadas em resultados obtidos em diferentes bancadas experimentais, mesmo sob as mesmas condições de trabalho, deve ser analisada cuidadosamente já que muitas variáveis não controláveis estão presentes neste tipo de trabalho experimental.

Diferentes tipos de filtros de veia cava e diferentes métodos experimentais são utilizados para os testes de desempenho de filtros. Percebe-se, no entanto, que há maior importância da medida da eficiência de captura e da estimativa da interferência no escoamento do que das medidas de pressão diferencial. Estas duas respostas têm sua importância justificada por serem as

características funcionais principais dos filtros de veia cava. É observada influência de parâmetros fisiológicos (vazão, diâmetro da cava, dimensões trombos) e do protocolo de teste (quantidade de repetições, sequência de inserção) que devem ser investigados para cada filtro de veia cava separadamente.

A diversidade de trabalhos relacionados aos filtros de veia cava reforça a necessidade de estudo contínuo deste tipo de produto, assim como a evolução do desenvolvimento de novos dispositivos está condicionada a confiáveis resultados obtidos experimentalmente.

As particularidades dos escoamentos no sistema venoso trazem certas dificuldades na reprodução das condições fisiológicas em bancadas de laboratório, principalmente na simulação da pressão transmural. Contudo, o objetivo deste trabalho não é reproduzir com precisão estas condições, mas obter condições aproximadas que permitam o estudo comparativo de diferentes filtros de veia cava.

## 2.6 PROJETO E ANÁLISE DE EXPERIMENTOS

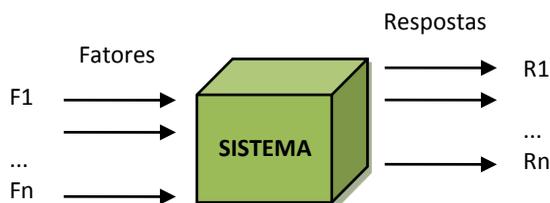
Werkema & Aguiar (1996) definem a Estatística como a ciência que lida com a coleta, o processamento e a disposição de dados, atuando como ferramenta fundamental nos processos de solução de problemas.

Um experimento é um procedimento no qual alterações propositalis são feitas nas variáveis de entrada de um processo, de modo que se possam avaliar as possíveis alterações sofridas pela variável resposta, como também, as razões destas alterações.

O objetivo esperado é que, utilizando-se planejamentos experimentais baseados em princípios estatísticos, os pesquisadores possam extrair do sistema em estudo o máximo de informação útil, fazendo um número mínimo de experimentos.

O início do planejamento experimental dá-se na definição dos fatores e as respostas de interesse para o sistema que se deseja estudar conforme ilustrado na Figura 14.

Figura 14 – Modelo geral de um sistema de experimentos.



A realização de um experimento de forma eficiente, demanda de uma abordagem científica no seu planejamento. A abordagem científica do planejamento estatístico de experimentos se refere ao procedimento de planejar um experimento de forma que dados apropriados sejam coletados em tempo e custo mínimos. A análise destes dados por meio de técnicas estatísticas resultará em conclusões confiáveis.

### 2.6.1 Método do valor P

A investigação de um determinado fenômeno onde são coletados dados estatísticos sob a forma de uma lista de resultados do experimento ou de observações relacionadas ao experimento, pode ser descrita através de um modelo teórico envolvendo probabilidades. A adequação deste modelo à realidade pode ser testada, onde a hipótese da correta adequação do modelo é considerada.

Nesta hipótese podem-se computar as probabilidades dos vários eventos relacionados com o experimento. A hipótese nula, denotada pelo símbolo  $H_0$ , é definida como a hipótese a ser validada pelo teste, pois a atenção deve ser orientada em relação a ela, conduzindo-se o raciocínio para tal. A hipótese contrária a  $H_0$  é denominada de hipótese alternativa, representada por  $H_1$ . Aceitar  $H_0$  significa rejeitar  $H_1$ , enquanto que rejeitar  $H_0$  significa aceitar  $H_1$ .

Um dos métodos de teste de hipóteses de uma afirmação sobre uma média é o método do valor P. Dada uma hipótese nula e um conjunto de dados amostrais, o valor P reflete a plausibilidade de se obter tais resultados no caso de a hipótese nula ser, de fato, verdadeira. Um valor P muito pequeno (0,05 ou menos) sugere que os resultados amostrais são muito improváveis sob a hipótese nula; um valor tão pequeno de P constitui evidência contra a hipótese nula.

O valor P (ou valor de probabilidade) é a probabilidade de se obter um valor da estatística amostral de teste no mínimo tão extremo como o que resulta dos dados amostrais, na suposição de a hipótese nula ser verdadeira. Enquanto a abordagem tradicional do teste de hipóteses resulta em uma conclusão do tipo “rejeitar/não rejeitar”, os valores P dão o grau de confiança ao rejeitarmos uma hipótese nula. Os valores P (para um intervalo de confiança de 95%) são interpretados da seguinte forma:

- a)  $P < 0,01$  – Elevada significância estatística (evidência muito forte contra a hipótese nula);
- b)  $0,01 \leq P \leq 0,05$  – Estatisticamente significativa (evidência adequada contra a hipótese nula);
- c)  $P > 0,05$  – Evidência insuficiente contra a hipótese nula.

A hipótese nula, utilizada neste trabalho, refere-se à inexistência de diferença entre médias amostrais comparadas, assim como a hipótese alternativa refere-se à existência de diferença entre médias amostrais comparadas. As hipóteses também podem se referir à significância de um fator que está sendo investigado onde são comparados os dados amostrais dos níveis do fator e caso haja diferença (aceitar hipótese nula) considera-se que o fator tem significância estatística.

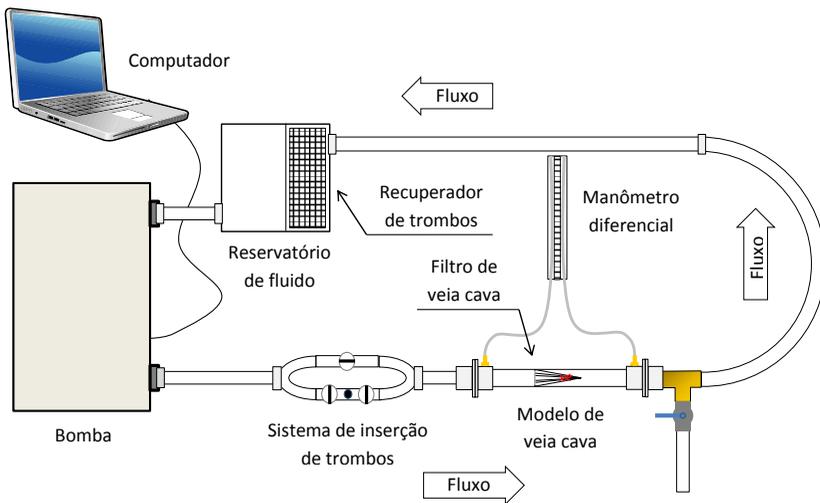
### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

Uma bancada de experimentos foi desenvolvida para os ensaios dos filtros de veia cava. Diferentes filtros e protótipos foram testados em condições fisiológicas simuladas nas quais foram reproduzidos eventos de embolização com coágulos sanguíneos.

#### 3.1 BANCADA DE EXPERIMENTOS PARA FILTROS DE VEIA CAVA

A Figura 15 apresenta desenho esquemático da bancada de experimentos. A bancada pode ser subdividida em sistemas que serão descritos individualmente nas seções a seguir.

Figura 15 – Desenho esquemático da bancada para testes de filtros de veia cava.



##### 3.1.1 Sistema de circulação

O sistema de circulação é composto por uma bomba que reproduz formatos de onda de vazão mássica do sistema circulatório humano (PhysioPulse 100, Shelley Medical Imaging Technologies). A bomba é controlada por computador através de *software* (TracerDaq Pro, Measurement Computing Corporation) que permite o controle dos valores e do formato da onda de vazão entregue ao circuito.

O fluido de trabalho é uma solução aquosa de glicerina em proporção mássica de 32%. A densidade medida com densímetro de mercúrio (Incoterm

1,000-1,100 g/cm<sup>3</sup>) é de  $1,075 \pm 0,015$  g/cm<sup>3</sup>. A viscosidade da solução utilizada foi medida em viscosímetro de cilindros concêntricos (HAAKE VT550, Thermo Electron Corporation) e obteve-se valor de  $2,51 \pm 0,20$  cP para um intervalo de tensão de cisalhamento entre 1,851 a 5,046 Pa.

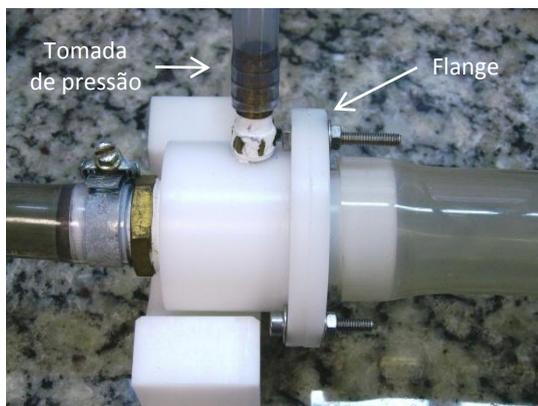
O sistema de circulação é um circuito composto por tubos de PVC transparente que conduzem o fluido do tanque reservatório até a bomba, da bomba até o sistema de inserção de trombos e modelo de veia cava e do modelo até o tanque, fechando o circuito. O fluido proveniente do modelo é filtrado no reservatório de fluido a fim de reter qualquer coágulo que não tenha sido capturado pelo filtro de veia cava.

A pressão estática média da seção de testes é mantida a  $20 \pm 1$  cmH<sub>2</sub>O, através do ajuste da altura da tubulação de saída do sistema, imediatamente anterior ao reservatório de fluido.

### 3.1.2 Modelo de veia cava

O modelo de veia cava é feito com tubos Tygon R-3603 (Saint-Gobain Performance Plastics) em três diferentes medidas (22, 25 e 28 mm diâmetro interno) e comprimento de 280 mm. Os tubos são flexíveis e permitem suficiente fixação dos filtros de veia cava, de maneira que os filtros não se movimentem com a captura dos trombos. O diâmetro do modelo pode ser alterado pela substituição do tubo com diferente diâmetro. A fixação é feita com conexão tipo flange e vedação por anéis o-ring (Figura 16). O procedimento experimental é iniciado após fixação do filtro de veia cava no modelo a ser testado, manualmente ou através de cateter introdutor. O filtro é fixado na metade do comprimento do tubo a 100 mm da conexão flange.

Figura 16 - Conexão do modelo de veia cava.



### 3.1.3 Sistema de inserção de trombos

O sistema de inserção de trombos foi fabricado em vidro e funciona como *by-pass*, a fim de que coágulos sanguíneos sejam inseridos na bancada sem interrupção do escoamento (Figura 17). O sistema é composto por duas derivações em U conectadas por tubos retos sendo que uma das derivações possui uma válvula e a outra possui duas válvulas. Desta maneira, quando as duas válvulas de uma derivação estão fechadas, o trombo pode ser inserido por um acesso entre as válvulas, enquanto o fluido está em circulação (válvula da outra derivação aberta). Após fechamento do acesso, o trombo pode ser colocado em circulação ao abrir as duas válvulas da derivação. A bifurcação da derivação simula a confluência das veias ilíacas direita e esquerda.

Figura 17 – Sistema de inserção de trombos.



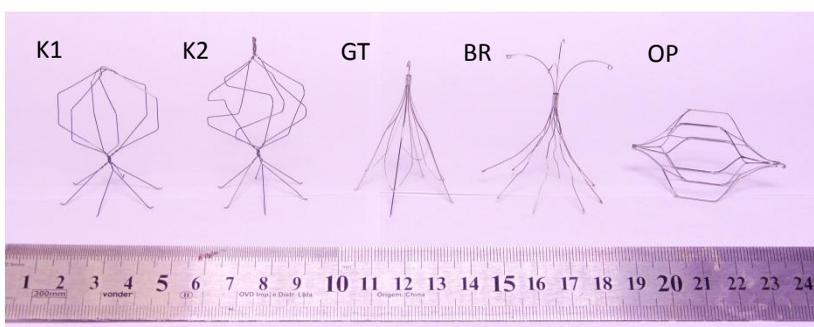
### 3.1.4 Sistema de medição de pressão

O sistema de medição de pressão é feito com um manômetro de coluna aberto. O manômetro possui uma escala graduada em milímetros (0-200 mm) e incerteza de medição de  $\pm 0,5$  mm. Duas tomadas de pressão estão colocadas na conexão rápida do modelo de veia cava sendo uma antes e outra depois do local para fixação do filtro. A pressão diferencial é medida pela diferença das pressões absolutas referentes às tomadas de pressão.

### 3.1.5 Filtros de veia cava comerciais e protótipos

Cinco filtros de veia cava foram testados com diferentes metodologias e parâmetros de ensaio na bancada de experimentos. Dentre esses filtros, dois são protótipos fabricados pela empresa Biokyra Pesquisa e Desenvolvimento e três são filtros comerciais. Os filtros comerciais utilizados são: Günther Tulip (GT), Optease (OP) e Braile (BR) e os filtros em validação são os protótipos K1 e K2. A Figura 18 mostra os filtros testados na bancada descrita anteriormente. Da esquerda para direita são apresentados os filtros, K1, K2, GT, BR e OP.

Figura 18 – Foto dos filtros de veia cava utilizados nos experimentos.



O critério de seleção dos filtros comerciais é justificado pela escolha de um filtro de veia cava fabricado no Brasil (BR), um filtro de veia cava com estrutura diferenciada (OP) e outro filtro com maior presença no mercado (GT).

As características dos filtros de veia cava testados estão listadas na Tabela 1. Os protótipos são fabricados com arames de Ni-Ti de 0,3 mm de diâmetro.

### 3.2 BANCADA DE TESTES PARA ESTUDO PARAMÉTRICO

Além dos testes com os filtros comerciais e protótipos, a bancada de testes para filtros de veia cava foi adaptada para um estudo paramétrico das características construtivas dos filtros de veia cava. O modelo de veia cava foi o único sistema alterado para que diferentes configurações construtivas fossem testadas. Os outros sistemas mantiveram-se inalterados.

Cada configuração construtiva foi montada em tubos acrílicos de diâmetro interno 22 mm e possibilitaram alteração de dois parâmetros construtivos dos filtros: número de hastes e comprimento da seção de captura. As hastes dos filtros de veia cava foram construídas com fios de poliamida

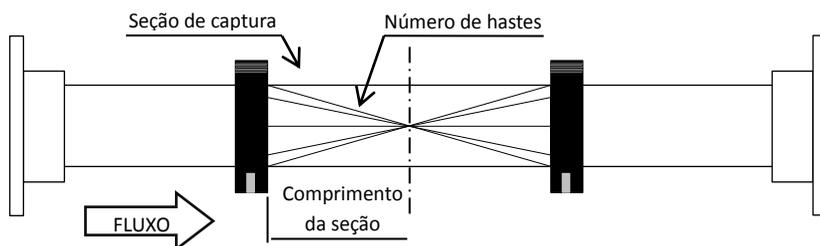
(nylon) de espessura 0,25 mm. Os fios foram montados no tubo acrílico com 4, 8 e 12 hastes e comprimentos da seção de captura de 45 e 60 mm. A cada configuração é atribuída uma sigla que se refere ao número de hastes e comprimento da montagem. A abreviação “4H60mm”, por exemplo, representa a configuração construtiva com 4 hastes e 60 mm de comprimento. Estas abreviações são dadas às outras cinco montagens das configurações citadas. A Figura 19 mostra desenho esquemático de uma das configurações.

Tabela 1 – Características construtivas dos filtros de veia cava testados.

Filtro	Comp. total	Seções de filtragem	Comp. das seções de filtragem	Nº de hastes da seção de filtragem	Material
GT	50 mm	1	41 mm	12	Conichrome (Co-Ni-Cr-Mo-Fe)
BR	62 mm	1	34 mm	8	Aço Inox 316
OP	56 mm	2	20 mm	6 e 12	Elgiloy (Co-Cr-Ni)
K1	58 mm	1	17 mm	6	Nitinol
K2	61 mm	1	17 mm	6	Nitinol

Nota: As medidas correspondem às dimensões dos filtros confinados em um tubo de 28 mm de diâmetro interno.

Figura 19 - Desenho esquemático de uma configuração construtiva de filtro de veia cava.



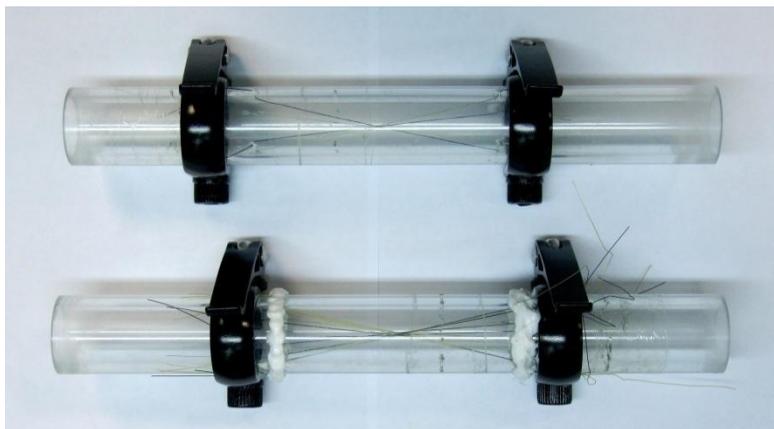
### 3.3 OBTENÇÃO DE TROMBOS SANGUÍNEOS

Trombos sanguíneos são as estruturas resultantes da coagulação do sangue que ao migrarem pelo sistema venoso, podem causar o TEP. Estas

estruturas denominam-se genericamente de coágulos sanguíneos e quando causam a interferência na passagem do sangue em algum vaso sanguíneo, são especificamente nomeados trombos.

Os coágulos ou trombos tem propriedades mecânicas dificilmente reproduzíveis com materiais sintéticos devido a sua alta elasticidade. Os coágulos são compostos basicamente por fibrina, que organizada como em um emaranhado fibroso, confere a propriedade elástica ao material.

Figura 20 – Imagem fotográfica das configurações construtivas de 4 e 12 hastes e comprimento da seção de captura de 60 mm.



A utilização de coágulos sanguíneos em testes *in vitro* com filtros de veia cava pode ser justificada pela fidelidade da interação do coágulo sanguíneo com o escoamento e o filtro. A relação da densidade do sangue e a densidade dos coágulos tem influência direta nos resultados de testes com filtros de veia cava.

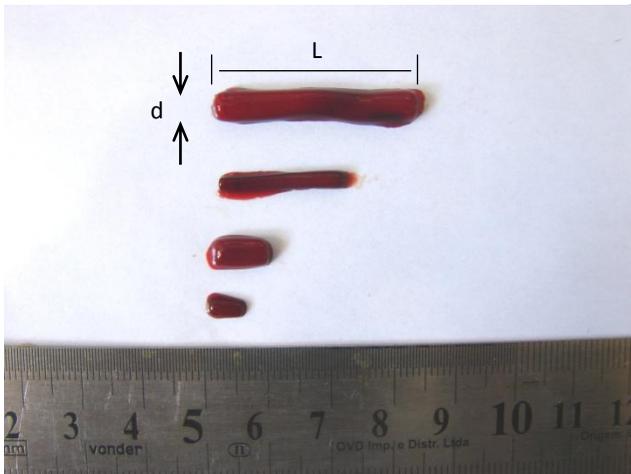
Os testes com filtros de veia cava foram realizados com coágulos sanguíneos produzidos a partir de sangue bovino, coletado no Frigorífico Broering, situado na cidade de Águas Mornas, Santa Catarina. O sangue foi coletado de animais recém abatidos no estabelecimento.

O sangue coletado foi alojado em tubos de PVC de 75 mm de diâmetro e 300 mm de comprimento onde são imersos tubos de vidro com comprimento de 200 mm e diâmetros internos de 3 e 5 mm. O dispositivo para coleta do sangue é apresentado na Figura 21. Após coleta, o sangue é deixado em temperatura ambiente por 24 h para maturação da coagulação e depois mantido sob refrigeração a 4 °C até o momento do uso. Para os testes, os coágulos são retirados dos tubos de vidro e seccionados em variados comprimentos de acordo com as condições definidas para cada teste. A Figura 22 mostra imagem dos trombos obtidos no laboratório.

Figura 21 – Imagem do recipiente de coleta e tubos de vidro para moldagem de trombos.



Figura 22 – Imagem dos coágulos sanguíneos obtidos para os testes com filtros de veia cava.



### 3.4 METODOLOGIAS DE TESTES

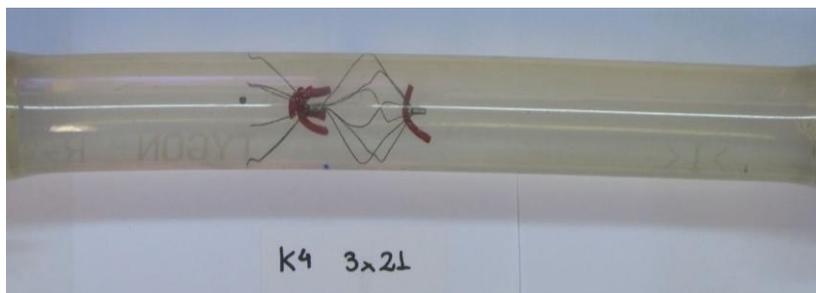
A seguir são apresentadas as metodologias de testes dos experimentos realizados com os filtros de veia cava, protótipos e do estudo paramétrico. Os testes de eficiência de captura e medição da pressão diferencial de filtros estão de acordo com as recomendações para testes de eficiência de captura de coágulos da norma técnica ISO 25539-3:2011 (INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, 2011), que padroniza os métodos de avaliação dos sistemas componentes de implantes cardiovasculares, dispositivos endovasculares, nomeadamente, filtros de veia cava.

#### 3.4.1 Testes de eficiência de captura

A eficiência de captura de um filtro de veia cava é a capacidade da captura de trombos em deslocamento, carregados pelo escoamento, em direção ao filtro (Figura 23). A eficiência de captura é expressa através do percentual de trombos capturados pelo filtro em relação ao número total de trombos inseridos no sistema.

$$\eta = \frac{\text{numero de trombos capturados}}{\text{numero total de trombos inseridos}}$$

Figura 23 – Imagem dos trombos capturados em um protótipo de filtro de veia cava.



O teste de eficiência de captura consiste na inserção de dez coágulos com as mesmas dimensões, inseridos sequencialmente no sistema de inserção de trombos e liberados individualmente em direção ao filtro. Um coágulo é considerado capturado quando retido no filtro de veia cava por pelo menos um minuto, e através de análise visual é contado como capturado. Os trombos contados como capturados pelos filtros e que escaparam posteriormente mantiveram-se na contagem dos trombos capturados, embora esta situação

não tenha sido relevante para os resultados finais. Cada sequência de trombos é repetida dez vezes o que garante o poder estatístico dos testes aplicados à análise de dados.

A eficiência de captura de acordo com a ordem na qual os trombos são capturados foi obtida com os mesmos dados. A probabilidade da captura de um trombo com o filtro preenchido com outro trombo (eficiência de captura do 2º trombo), assim como a eficiência de captura de um trombo com o filtro preenchido com dois trombos (eficiência de captura do 3º trombo) foram obtidas, de maneira análoga até o 5º trombo capturado. O cálculo é feito a partir da amostragem das dez replicações dos testes, de acordo com a ordem de inserção dos trombos. O resultado indica a capacidade de o filtro capturar trombos sob a influência da presença de outros trombos em sua seção de captura. Este protocolo foi denominado testes de eficiência de captura condicionada e foi realizado para trombos 3 x 21 mm.

A eficiência de captura sequencial também foi realizada para cada filtro. Estes resultados são calculados a partir dos dados obtidos nos testes de medição da pressão diferencial. O resultado consiste no cálculo da eficiência de captura de todos os trombos inseridos sequencialmente durante um teste. Caso cinquenta trombos sejam inseridos, a eficiência é calculada pela razão dos trombos capturados e dos trombos inseridos, em uma sequência de teste. Este resultado é comparado com a eficiência de captura dos dez primeiros trombos inseridos na mesma sequência. Cada sequência é repetida três vezes. Os resultados dos testes sequenciais indicam a eficiência de captura do filtro para grandes volumes de trombos.

Todos os testes foram realizados para as condições experimentais, descritas na seção 3.5.

### **3.4.2 Testes de medição de pressão diferencial**

Os testes de medição da pressão diferencial medem a diferença de pressão do sistema quando o filtro está sujeito à presença de trombos em sua seção de filtragem. Esta medida estima o aumento da pressão imposta ao escoamento (perda de carga) para um determinado número de coágulos capturados.

Os testes de pressão diferencial são realizados pela inserção de até cinquenta trombos de 5 x 35 mm no sistema. A pressão diferencial e a captura são registradas para cada trombo inserido. O teste é interrompido quando a pressão atinge o valor máximo da escala (200 mmH<sub>2</sub>O) ou quando o filtro não captura nenhum trombo em uma sequência de dez trombos ou ainda quando o filtro se desloca até o fim do modelo de veia cava devido ao aumento da pressão a montante. Cada teste de perda de carga é repetido três vezes.

### 3.5 PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL

Os experimentos com filtros de veia cava estão divididos em três etapas de testes, realizadas com objetivos diferentes. As condições experimentais serão descritas nas seções seguintes.

#### **3.5.1 Influência dos parâmetros experimentais na eficiência de captura de filtros de veia cava**

Quatro importantes parâmetros experimentais foram avaliados na primeira etapa de testes com os filtros. Com base na reprodução das condições fisiológicas do organismo humano, estes fatores foram experimentados simultaneamente: (1) diâmetro do modelo de veia cava, (2) vazão, (3) diâmetro dos trombos e o (4) comprimento dos trombos. O comprimento dos trombos foi definido em função do diâmetro dos trombos com um fator dimensional de 2 ou 7 vezes o diâmetro. Para uma condição de diâmetro de trombo de 5 mm e fator 2 o comprimento do trombo é de 10 mm, por exemplo. A definição do comprimento como um fator possibilita a obtenção de trombos com quatro diferentes tamanhos, mas mantêm-se dois níveis para este parâmetro experimental. Os fatores foram distribuídos em um projeto fatorial fracionado ensaiado a dois níveis, apresentado na Tabela 2. Diversos estudos reportaram que trombos grandes, com diâmetro superior a 7 mm, são facilmente capturados por filtros de veia cava (GRASSI, 1991; GÜNTHER et al., 1985; PALESTRANT, PRINCE, SIMON, 1982). Com o objetivo de encontrar diferenças entre os filtros, utilizaram-se trombos com menores diâmetros e comprimentos.

Nesta etapa quatro filtros de veia cava foram testados: K1, K2, OP e GT e as condições apresentadas na Tabela 2 foram utilizadas com cada filtro. O regime do escoamento utilizado nos testes foi constante. Os resultados foram avaliados utilizando Análise de Variância (ANOVA).

#### **3.5.2 Influência do comprimento dos trombos na eficiência de captura**

A segunda etapa de testes com filtros de veia cava teve por objetivo a investigação detalhada da influência do comprimento dos trombos na eficiência de captura dos filtros de veia cava. Os mesmos dados foram utilizados para comparação entre o desempenho dos filtros. Cinco filtros de veia cava foram testados para medição de eficiência de captura e pressão diferencial: K1, K2, OP, GT e BR. O modelo de veia cava utilizado foi de 28 mm a vazão constante de 2 lpm e com trombos de 3 mm de diâmetro. Estas condições representam as condições mais críticas para captura de trombos como será mostrado na seção de resultados. Todos os filtros foram testados

nestas condições com variação do comprimento dos trombos nas dimensões 6, 11, 16 e 21 mm. Os resultados foram avaliados utilizando Análise de Variância (ANOVA). As diferenças entre os níveis dos fatores foram investigadas com o teste t de Student. Nesta rodada de experimentos, também foram realizados os testes de medição de pressão diferencial com trombos de 5 x 35 mm.

### 3.5.3 Estudo paramétrico das características construtivas de filtros de veia cava

A terceira etapa de testes consiste na investigação da influência dos parâmetros construtivos dos filtros de veia cava na eficiência de captura e pressão diferencial das configurações construtivas montadas no laboratório. As configurações foram ensaiadas em tubos com 22 m de diâmetro interno, vazão constante de 2 lpm e com trombos de 3 mm de diâmetro e 11 e 21 mm de comprimento. Os parâmetros número de hastes (2, 4 e 8) e comprimento da seção de captura (45 e 60 mm) foram testados simultaneamente em um projeto fatorial completo. Os resultados foram avaliados utilizando Análise de Variância (ANOVA). As diferenças entre os níveis dos fatores foram investigadas com o teste t de Student.

Tabela 2– Planejamento de experimentos: projeto fatorial para ensaios de filtros de veia cava.

Ordem do experimento	Diâmetro do modelo (mm)	Vazão (lpm)	Diâmetro dos trombos (mm)	Fator comprimento
1	22	2	3	2
2	22	4	3	7
3	22	2	5	7
4	22	4	5	2
5	28	2	3	7
6	28	4	3	2
7	28	2	5	2
8	28	4	5	7

## 4 RESULTADOS

Este capítulo apresenta resultados e discussões sobre as medições realizadas na bancada experimental. Os resultados estão divididos em três seções principais: testes para medição da influência dos parâmetros experimentais na eficiência de captura, testes para medição da influência do comprimento dos trombos em um estudo comparativo com os filtros comerciais e protótipos e testes paramétricos com diferentes configurações construtivas de filtros de veia cava. Os resultados estão de acordo com o planejamento experimental apresentado na seção 3.5.

### 4.1 INFLUÊNCIA DOS PARÂMETROS EXPERIMENTAIS DA EFICIÊNCIA DE CAPTURA DE FILTROS DE VEIA CAVA

Nesta seção são apresentadas as medidas de eficiência de captura obtidas para quatro filtros de veia cava: K1, K2, OP e GT. Os resultados indicam a eficiência de captura em cada condição experimental, para cada filtro de veia cava, onde os filtros K1 e K2 são comparados aos filtros comerciais OP e GT. Estes resultados foram analisados estatisticamente e a influência dos parâmetros experimentais foi avaliada, baseada nas respostas de eficiência de captura dos filtros. A verificação dos fatores de maior influência nos resultados permitiu a apresentação dos resultados em gráficos onde se analisa a tendência do aumento ou queda da eficiência de captura de acordo à variação do parâmetro experimental. Os resultados são comparados com referências de literatura onde condições semelhantes foram utilizadas para os testes com os mesmos filtros de veia cava.

#### 4.1.1 Eficiência de captura

A Tabela 3 apresenta os resultados obtidos para os filtros de veia cava testados nas condições experimentais definidas no projeto fatorial. Estes dados também são apresentados no gráfico da Figura 24. Observa-se uma considerável diferença nos valores de eficiência de captura de acordo com cada condição experimental e filtro de veia cava. Nas condições onde o comprimento dos trombos é maior (diâmetro 5 mm e fator comprimento 7; 5 x 7 = 35 mm) registraram-se eficiências de captura acima dos 90% para todos os filtros. Os filtros K1, K2, GT e OP tiveram eficiência de 91,0%, 94,0%, 96,7% e 97,0% para o modelo com 22 mm e vazão 2 lpm e eficiências de 92,0%, 95,0%, 94,0% e 99,0% para o modelo de 28 mm a 4 lpm, respectivamente. A eficiência de captura para as condições com trombos de menores dimensões (diâmetro 3 e fator comprimento 2 = 6 mm) foram as mais baixas. O filtro GT apresentou os

melhores resultados nestas condições com eficiências de 26,0% e 37,8%. Os demais filtros apresentaram eficiências abaixo dos 20%.

Tabela 3 – Condições experimentais e eficiência de captura dos filtros de veia cava K1, K2, OP e GT.

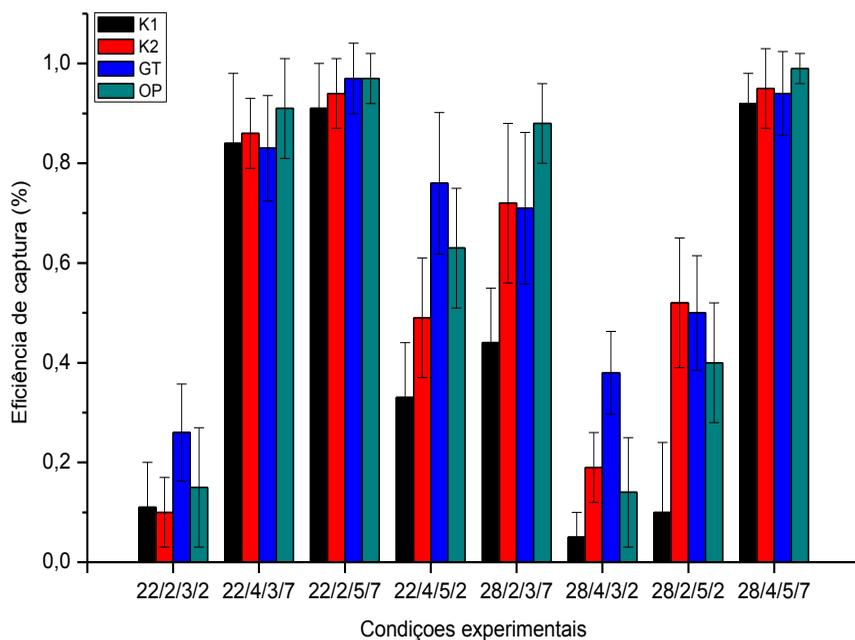
Diâmetro do tubo		22	22	22	22	28	28	28	28	Média geral
Vazão		2	4	2	4	2	4	2	4	
Diâmetro dos trombos		3	3	5	5	3	3	5	5	
Fator comprimento		2	7	7	2	7	2	2	7	
K1	Média	11,0%	84,4%	91,0%	33,3%	44,4%	5,0%	10,0%	92,0%	46,4%
	Desvio	8,8%	12,4%	8,8%	7,1%	7,3%	5,3%	7,1%	6,3%	
K2	Média	10,0%	86,0%	94,0%	48,8%	72,0%	19,0%	52,2%	95,0%	59,6%
	Desvio	7,1%	7,0%	7,0%	12,5%	16,2%	7,4%	13,0%	8,5%	
GT	Média	26,0%	83,0%	96,7%	75,6%	71,0%	37,8%	50,0%	94,0%	66,8%
	Desvio	9,7%	10,6%	7,1%	14,2%	15,2%	8,3%	11,5%	8,4%	
OP	Média	15,0%	91,0%	97,0%	63,3%	87,8%	14,4%	40,0%	99,0%	63,4%
	Desvio	11,8%	9,9%	4,8%	12,2%	8,3%	11,3%	12,0%	3,2%	

Obs.: A média geral representa a média das médias das respostas das condições experimentais.

A diferença dos valores de eficiência no nível inferior e superior do fator comprimento sugere forte influência deste parâmetro nos resultados. Os ensaios nas condições de tamanhos médios de trombos (3 mm x 7 = 21 mm; 5 mm x 2 = 10 mm) apresentam maior variação em função do filtro testado e dos outros parâmetros experimentais. A condição 22/4/5/2 mostra clara diferença dos valores de eficiência de captura entre os filtros de veia cava. O filtro GT destaca-se, com o melhor resultado nesta condição (75,6%), seguido pelo filtro OP (63,3%). Os filtros K1 e K2 tem eficiência abaixo dos 50%, com registros de 33,3% e 48,8%, respectivamente. A comparação desta última condição com a condição 22/4/3/7 também sugere forte influência do comprimento na eficiência de captura. Apesar da utilização de trombos de menor diâmetro, o que pode prejudicar a captura devido à maior facilidade do trombo passar pelos vãos da trama do filtro de veia cava, os resultados medidos são mais altos. Neste caso a influência do comprimento (21 mm versus 10 mm) parece ser mais forte do que a influência do diâmetro, visto que os outros fatores de teste não sofreram alteração. Este mesmo efeito pode ser observado ao compararmos as condições 28/2/3/7 e 28/2/5/2 (Tabela 3) onde a diferença dos resultados pode ser atribuída ao tamanho dos trombos. Neste caso a influência do comprimento também parece ser maior do que a influência do diâmetro do trombo, nos valores de eficiência de captura.

Os resultados obtidos nesta etapa de testes estão de acordo com o trabalho de Lorch et al. (2002) no qual foram ensaiados diversos filtros de veia cava em condições de ensaio semelhantes (vazão 1,6 lpm; modelo de veia cava de 21 mm; trombos 5 x 30 mm). Os valores de eficiência de captura obtidos no experimento dos pesquisadores com os filtros GT e OP foram 78% e 92%, respectivamente. Estes valores apresentam diferença dos resultados obtidos na condição 22/2/5/7 (Tabela 3) onde foram medidas eficiências de captura de 96,7% e 97,0% para os filtros GT e OP, respectivamente. O desempenho superior dos filtros GT e OP neste trabalho pode estar associado ao maior comprimento dos trombos da condição 22/2/5/7 (35 mm versus 30 mm) e da vazão mais alta (2 lpm versus 1,6 lpm), em comparação ao estudo de Lorch et al.

Figura 24 – Eficiência de captura dos filtros de veia cava K1, K2, OP e GT. Cada condição experimental está descrita no eixo horizontal como: Diâmetro do modelo/Vazão/Diâmetro do trombo/Fator comprimento.



O trabalho desenvolvido por Hammer et al. (1994) apresentou a eficiência de captura do filtro GT em condições semelhantes à do trabalho de Lorch et al. com exceção à vazão (2 lpm). O valor de eficiência de captura foi de 88%, valor mais próximo ao obtido na condição 22/2/5/7. A superioridade no resultado pode ser justificada pela utilização de trombos mais longos (35 mm)

em relação aos trombos do estudo em comparação (30 mm). Contudo, a utilização de uma vazão mais alta (2 lpm) parece ter contribuído para uma melhor eficiência de captura, em comparação ao estudo de Lorch et al.

#### 4.1.2 Análise estatística da eficiência de captura

A análise estatística dos dados obtidos no experimento foi realizada visando identificar significância estatística para a hipótese de diferença na reposta (eficiência de captura) ao se utilizar os níveis inferior e superior dos fatores em cada condição experimental, ou seja, a influência da variação do fator na resposta do experimento. Esta análise foi feita para os quatro filtros de veia cava K1, K2, GT e OP e diferentes comportamentos foram observados. Além da análise do valor P (Seção 2.6.1), foram calculados os efeitos para os fatores principais (diâmetro do modelo de veia cava, vazão, diâmetro dos trombos e fator comprimento) do experimento. O efeito de um fator é definido como a mudança observada na resposta, na unidade de medida da resposta, produzida pela mudança no nível do fator utilizado no experimento. Na prática, o efeito mede a diferença da resposta atribuída à experimentação em diferentes níveis do parâmetro experimental. A Tabela 4 apresenta os valores calculados na análise estatística.

Tabela 4 – Análise estatística do projeto fatorial com filtros de veia cava. Os valores P e o efeito dos fatores são apresentados para cada filtro. O efeito é calculado a partir das médias das repostas em cada nível do fator.

Fatores	Filtros							
	K1		K2		GT		OP	
	Valor P	Efeito						
<b>Diâmetro do modelo</b>	<0,001	-17,0%	ns	-0,1%	ns	-10,1%	<0,05	-6,3%
22	<b>Média</b>	54,9%	<b>Média</b>	59,7%	<b>Média</b>	70,3%	<b>Média</b>	66,6%
28		37,9%		59,6%		60,2%		60,3%
<b>Vazão</b>	<0,001	14,6%	ns	5,1%	<0,001	11,7%	0,001	7,0%
2	<b>Média</b>	39,1%	<b>Média</b>	57,1%	<b>Média</b>	60,9%	<b>Média</b>	59,9%
4		53,7%		62,2%		72,6%		66,9%
<b>Diâmetro trombos</b>	<0,001	20,4%	<0,001	25,7%	<0,001	24,7%	<0,001	22,7%
3	<b>Média</b>	36,2%	<b>Média</b>	46,8%	<b>Média</b>	54,4%	<b>Média</b>	52,1%
5		56,6%		72,5%		79,1%		74,8%
<b>Fator comprimento</b>	<0,001	63,2%	<0,001	54,3%	<0,001	38,9%	<0,001	60,5%
2	<b>Média</b>	14,8%	<b>Média</b>	32,5%	<b>Média</b>	47,3%	<b>Média</b>	33,2%
7		78,0%		86,8%		86,2%		93,7%

Nota: ns = não significante.

Associado ao efeito também foram calculadas as razões de chance, definidas como a razão entre a chance de um evento ocorrer em um nível do fator e a chance de ocorrer em outro nível do fator. Chance é a probabilidade de ocorrência deste evento dividida pela probabilidade da não ocorrência do mesmo evento. No caso dos testes de captura, a chance é expressa como o valor de eficiência de captura, já que este traduz a probabilidade dos trombos serem capturados quando inseridos no sistema. Os valores de razão de chance são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 – Valores da razão de chance calculada para a captura de trombos com filtros de veia cava.

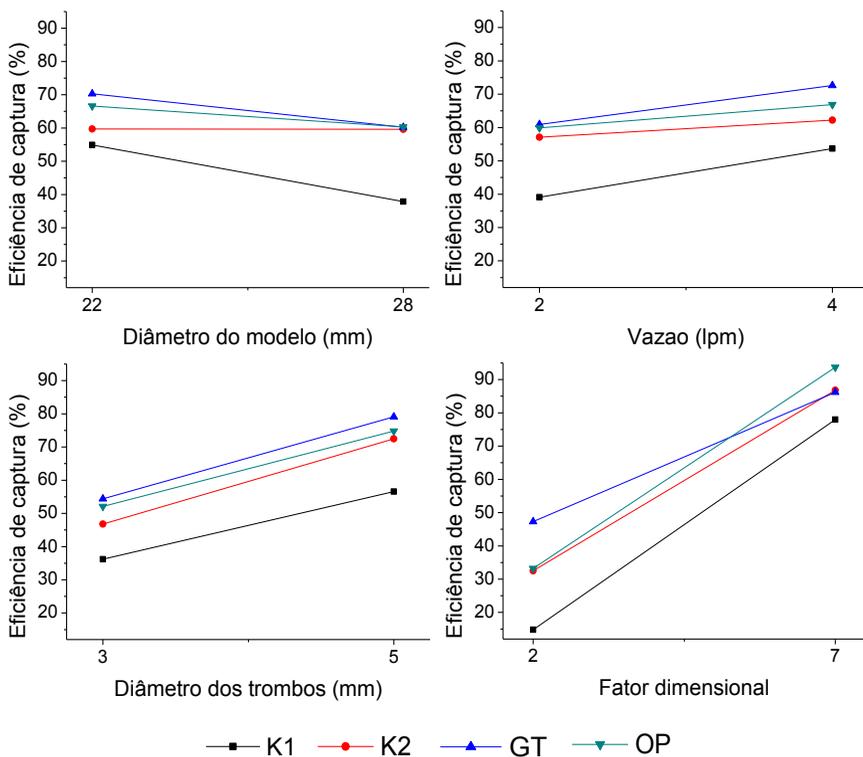
Fatores	Filtros			
	K1	K2	GT	OP
	Razão de chance			
<b>Diâmetro do modelo</b>				
28:22	0,5	1,0	0,6	0,8
<b>Vazão</b>				
4:2	1,8	1,2	1,7	1,4
<b>Diâmetro dos trombos</b>				
5:3	2,3	3,0	3,2	2,7
<b>Fator comprimento</b>				
7:2	20,4	13,7	7,0	29,9

A análise dos dados da Tabela 4 indica significância para ao menos dois fatores principais em cada rodada de experimentos com filtros de veia cava. Os valores P menores do que 0,05 indicam evidência suficiente contra a hipótese nula, de que há influência do fator na resposta. O filtro K1 apresentou significância estatística para os quatro fatores testados. Os resultados indicam influência dos parâmetros experimentais na eficiência de captura do filtro K1. A mesma situação foi encontrada para o filtro OP. O filtro GT não sofreu efeito da alteração do diâmetro do modelo ( $P > 0,05$ ), enquanto não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes na eficiência de captura do filtro K2 para o diâmetro do modelo ( $P > 0,05$ ) e a vazão ( $P > 0,05$ ).

A análise quantitativa da influência dos parâmetros experimentais pode ser obtida pela observação do valor do efeito de cada fator na resposta, assim como a razão de chance (Tabela 5). Os efeitos dos fatores podem ser mais bem visualizados na Figura 25. A inclinação das curvas indica a intensidade dos efeitos principais. Os maiores efeitos foram registrados para o parâmetro fator comprimento, em todos os filtros. O efeito do fator comprimento para o filtro K1 é de 63,2% e a razão de chance indica que há 20,4 vezes mais chance de um trombo com fator comprimento 7 (21 ou 35 mm) ser capturado do que um

trombo de fator comprimento 2 (6 ou 10 mm). Os filtros K2 e OP também sofreram forte influência do fator comprimento com efeitos de 54,3% e 60,5% e razões de chance de 13,7 e 29,9, respectivamente. O filtro GT apresentou menor efeito (38,9%) e razão de chance (7,0) em relação aos demais filtros, apesar do efeito ser maior do que o efeito de qualquer outro fator para todos os filtros. Este filtro apresenta menor efeito do fator comprimento devido ao seu melhor desempenho quando trombos de menor comprimento são utilizados.

Figura 25 – Gráficos dos efeitos principais dos parâmetros experimentais na reposta eficiência de captura.



Os demais fatores também apresentaram efeitos consideráveis na eficiência de captura dos filtros. O diâmetro dos trombos causou um efeito da ordem de 20% para a eficiência dos filtros. Os filtros K1, K2, GT e OP apresentaram efeitos de 20,4%, 25,7%, 24,7% e 22,7%, respectivamente. A variação da vazão causou menores efeitos e o diâmetro do modelo causou um

efeito negativo na eficiência de captura. O valor negativo indica que os filtros de veia cava apresentam melhor desempenho no modelo com diâmetro de 22 mm, comparado ao modelo de 28 mm. O baixo efeito deste fator para o filtro K2 (-0,1%) justifica a não significância do parâmetro experimental na eficiência de captura. A mesma situação é observada com o filtro GT.

Resultados semelhantes foram encontrados por Jaeger et al. (1998) em uma investigação do efeito dos parâmetros experimentais sobre a eficiência de captura do filtro Vena Tech (B. Braun Medical, Evanston, IL). Dentre os parâmetros testados, foi encontrada significância estatística para o diâmetro do modelo, o comprimento dos trombos e o diâmetro dos trombos. O fator com maior efeito para o programa de testes desses autores foi o diâmetro dos trombos, embora oito diferentes níveis (1,5 mm a 8,5 mm) tenham sido utilizados para este fator enquanto apenas dois níveis (fator comprimento 1 e 10) foram utilizados para o comprimento dos trombos. O autor e seus colaboradores não encontraram significância estatística para a vazão. A utilização de apenas um filtro de veia cava em um estudo exploratório, todavia, pode comprometer as afirmações acerca da influência dos parâmetros na eficiência de captura, visto que esta influência pode ser confirmada apenas para o filtro em teste. No caso da investigação descrita no presente trabalho, pode-se afirmar com maior certeza a influência do fator comprimento e do diâmetro dos trombos na eficiência de captura, já que todos os filtros confirmaram esta hipótese sob as mesmas condições de testes.

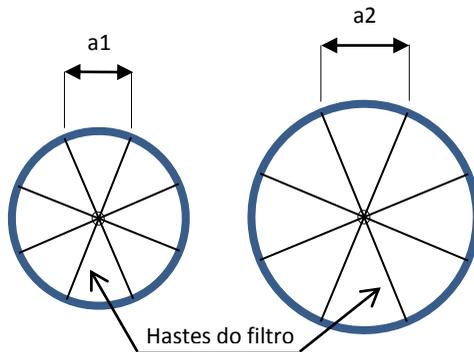
#### **4.1.3 Discussão de resultados**

Filtros de veia cava de seção cônica compartilham de um princípio de funcionamento semelhante: um conjunto de estruturas metálicas que convergem para um ponto central (ou divergem, no caso do OP). Isto explica a existência de diversos filtros de veia cava inferior com configurações construtivas parecidas. O mesmo princípio aproveita a vantagem da velocidade do escoamento ser maior no centro de um tubo cilíndrico, como explicado na Seção 2.3. Os trombos sanguíneos que se deslocam com o escoamento, tendem a fazê-lo nas linhas de corrente centrais do vaso até se chocarem com o ápice do filtro de veia cava e serem capturados. Esta observação explica a grande conveniência deste tipo de configuração construtiva tendo em vista que a maioria dos trombos se desloca no ponto onde a malha do filtro é mais apertada. No entanto, esta mesma óbvia vantagem tem uma falha que influencia comumente todos os filtros de veia cava com formato cônico: a medida que os coágulos sanguíneos são capturados no ápice do filtro, trombos subsequentes tendem a ser direcionados para a periferia da seção, devido ao desvio do escoamento para a periferia do cone, onde o espaço entre as hastes do dispositivo são mais largamente separados (Figura 26). A este efeito é dado

o nome de *tilting*. Os experimentos realizados neste trabalho foram todos conduzidos com os filtros em posição ideal, centralizada. Parece haver uma tendência que a eficiência de captura para cada trombo diminua à medida que mais trombos são capturados pelo filtro (XIAN et al., 1995).

A associação do espaço entre as hastes do filtro com sua eficiência de captura pode explicar a influência dos fatores investigados neste trabalho. O diâmetro do modelo está diretamente relacionado ao espaço entre as hastes dos filtros, visto que a fixação do filtro ocorre nas paredes do modelo. A área da seção do modelo de 28 mm é 61% maior em relação ao modelo de 22 mm, com diferença de apenas 6 mm no diâmetro. Esta diferença causa um maior espaçamento das hastes dos filtros que permite a passagem de um maior número de trombos diminuindo a eficiência de captura. Com a variação do diâmetro do modelo foram medidos decréscimos de eficiência de captura de até 17% para o filtro K1, 10,1% para o filtro GT e 6,3% para o filtro OP.

Figura 26 – Esquema dos espaçamentos entre hastes de filtros de veia cava implantados em modelos de 22 e 28 mm. Vista da seção transversal do modelo.



O espaçamento entre as hastes do filtro também pode justificar a diferença nos resultados de eficiência de captura entre os trombos com diferentes diâmetros. A variação percentual do diâmetro dos trombos utilizados nestes testes é de 60% (3 mm e 5 mm) o que causou um efeito da ordem de 20% para todos os filtros e se mostrou um fator significativo para os experimentos. Outra observação importante para o entendimento do efeito do diâmetro dos trombos é a da formação de um canal preferencial à medida que o filtro captura os coágulos. Este canal é resultado da obstrução do lúmen do modelo, pela acomodação dos trombos na seção de captura, e a formação de canais por onde o escoamento tende a fluir preferencialmente. Na situação de trombos com maior diâmetro e comprimento, este canal será formado com

uma menor quantidade de trombos, devido ao maior volume, e as dimensões do canal serão menores, o que facilita a captura dos trombos subsequentes.

A influência da vazão na eficiência de captura está relacionada à velocidade do escoamento na seção de testes. Quatro situações foram geradas nas condições do projeto fatorial em que as velocidades são diferentes. Para a vazão de 2 lpm e o tubo de 22 mm a velocidade do escoamento é de 8,77 cm/s ( $Re=825$ ) enquanto que com o tubo de 28 mm a velocidade é de 5,41 cm/s ( $Re=649$ ). Para a vazão de 4 lpm as velocidades são de 17,54 cm/s ( $Re=1651$ ) e 10,83 cm/s ( $Re=1297$ ) para os tubos de 22 e 28 mm, respectivamente. Em todas estas condições o número de Reynolds fica abaixo do número de Reynolds crítico ( $Re_c=2100$ ).

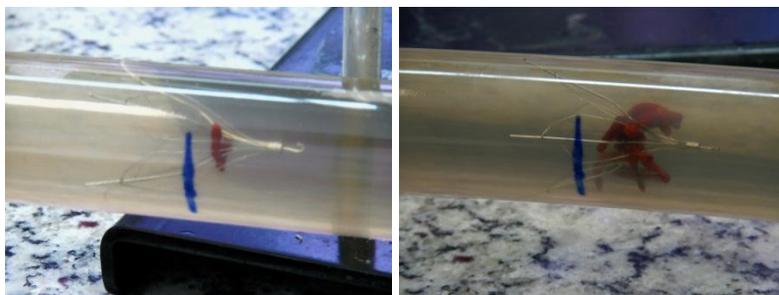
Em velocidades mais altas a trajetória do trombo não é modificada desde que ele entra na seção de testes até atingir o filtro, enquanto em velocidades mais baixas, o trombo pode movimentar-se de acordo com alterações no escoamento e pode passar nos canais que não estão obstruídos pelos trombos alojados no filtro. Estas mesmas observações foram encontradas nos trabalhos de Hammer et al. (1994) e Jaeger et al. (1998). A influência da velocidade pode ser observada na comparação entre condições em que foram utilizados trombos com mesmas dimensões. Nas condições para trombos com diâmetro 3 mm e fator comprimento 7 (22/4/3/7 e 28/2/3/7) as eficiências de captura variam em média, para todos os filtros, 17,3% (unidade de medida). A diferença média para os filtros, das condições para trombos com diâmetro 5 mm e fator comprimento 2 (22/4/5/2 e 28/2/5/2), é de 17,1% (diferença de eficiência de captura). Ambos pares de condições foram testados com velocidades do escoamento de mesma variação (17,54 cm/s para 5,41 cm/s) o que reforça a influência da velocidade do escoamento e da vazão, portanto, na eficiência de captura dos filtros de veia cava.

O comprimento dos trombos foi o fator que causou maior efeito na resposta dos testes de eficiência de captura para os quatro filtros de veia cava. A grande diferença nos valores de eficiência para os testes com trombos de fator comprimento 2 e 7 indica a forte influência deste parâmetro. A diferença da razão dimensional entre os trombos mais curtos e mais compridos pode explicar a razão do largo efeito. Os trombos mais curtos são capturados pelo filtro somente quando atingem o ápice do mesmo, visto que neste ponto os espaços entre as hastes do filtro são menores, conforme já explicado. Portanto há menor probabilidade de um trombo com pequena razão dimensional (fator comprimento) ser capturado, já que caso este esteja se deslocando fora das linhas de corrente que vão de encontro ao ápice do filtro, não haverá um obstáculo para o trombo. Os trombos mais compridos podem ser capturados em uma de suas extremidades a qual não está se deslocando em direção ao ápice do filtro (Figura 27). De certa forma, há maior probabilidade de um trombo comprido ser capturado visto que estes êmbolos podem envolver as

estruturas do filtro e ainda assim manterem-se presos pelo filtro. Coágulos sanguíneos tem alta elasticidade e deformam-se ao colidir com as hastes do filtro ao invés de desviar da estrutura e continuar o movimento segundo o escoamento. Ademais, observou-se que os trombos mais compridos sofrem maior influência do escoamento e com frequência atingem as hastes do filtro em uma orientação transversal em relação ao filtro de veia cava. Os trombos pequenos tem a tendência de atingir a haste do filtro e rotacionar em seu próprio eixo, escapando da seção de captura. Os trombos mais compridos atingem a haste do filtro e a enlaçam, sendo então capturados na seção.

A análise dos resultados de eficiência de captura dos quatro filtros de veia cava sugere uma classificação decrescente do desempenho dos dispositivos testados na seguinte ordem: GT, OP, K2 e K1. Esta classificação está baseada na média geral da eficiência de captura de todas as condições para cada filtro. Entretanto, é importante salientar que somente a reposta eficiência de captura está sendo considerada nesta análise e que em algumas condições específicas a ordem de desempenho medida não é a da ordem citada.

Figura 27 – Trombos capturados no filtro GT. a) Trombos 3 x 6 mm. b) trombos 3 x 21 mm.



(a)

(b)

Em resumo, nesta etapa de testes foram verificadas importantes influências dos parâmetros experimentais na eficiência de captura de filtros de veia cava. Foram simulados 3.200 eventos embólicos (trombos inseridos) para 8 condições experimentais e quatro filtros de veia cava. As medidas de eficiência de captura nas condições definidas possibilitaram a avaliação de diferenças no desempenho dos filtros e a análise dos resultados para todo o grupo de dados. O fator comprimento foi o parâmetro que gerou maior efeito nas repostas e deve ser investigado mais a fundo, em um estudo com mais níveis, a fim de analisar curvas de tendência para este fator. A partir da investigação da influência dos fatores, pôde-se traçar uma rotina de testes e definir as condições mais críticas para a captura de trombos que podem ser

utilizadas com intuito de diminuir o número de condições experimentais. Estas condições são modelo de veia cava de 28 mm, vazão 2 lpm, trombos com diâmetro de 3 mm e comprimento 6 mm. Um estudo mais detalhado deve ser feito também para a perturbação do escoamento na região entorno do filtro e seu efeito na eficiência de captura, assim como a influência dos trombos na captura de trombos subsequentes.

## 4.2 INFLUÊNCIA DO COMPRIMENTO DOS TROMBOS NA EFICIÊNCIA DE CAPTURA

O estudo descrito na seção 4.1 apresentou a influência dos fatores experimentais no desempenho dos filtros de veia cava. Os resultados mostraram forte influência do comprimento dos trombos na eficiência de captura dos filtros e indicaram as condições em que há variação da eficiência de captura para os filtros testados. Diante do efeito do comprimento dos trombos na eficiência de captura dos filtros, outra rodada de testes foi executada, onde quatro níveis do fator comprimento foram ensaiados. Os resultados obtidos nestes experimentos foram utilizados para comparação do desempenho dos filtros testados. A fim de otimizar o número de condições experimentais e o número de ensaios, somente o fator comprimento foi analisado. Os outros fatores foram definidos através da análise do estudo da influência dos parâmetros experimentais, e as condições onde foram medidas as eficiências mais baixas foram utilizadas. Estas são as condições críticas para o funcionamento de um filtro de veia cava e a hipótese de que um filtro que apresente ótimo desempenho em condições críticas apresentará melhor desempenho em condições normais de utilização foi adotada (*worst case scenario*). Estas condições estão descritas na seção 3.5.2.

### 4.2.1 Eficiência de captura

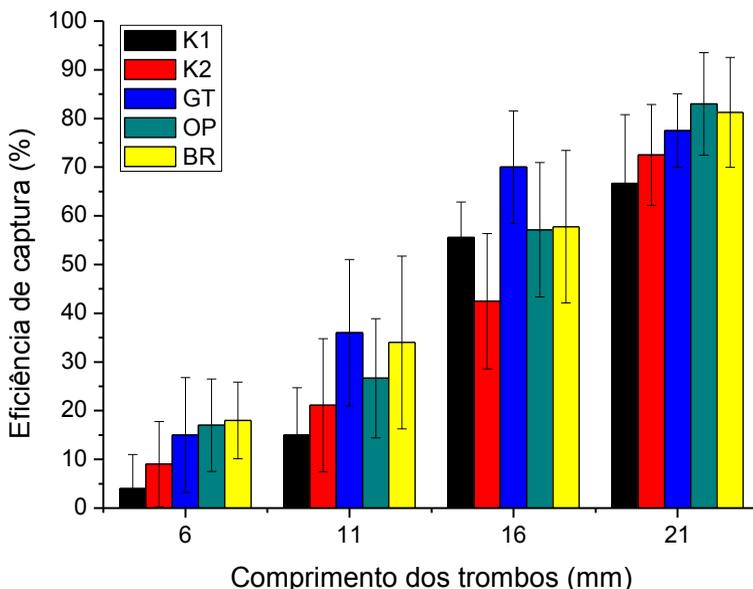
A eficiência de captura dos filtros testados está apresentada na Figura 28.

Os resultados mostram notável variação da eficiência de captura em função do comprimento dos trombos. Observa-se também diferenças na eficiência de captura quando os filtros de veia cava são comparados nas mesmas condições. A análise de variância (ANOVA) dos dados indica significância estatística dos dois fatores utilizados neste experimento: filtro de veia cava ( $P < 0,001$ ) e comprimento dos trombos ( $P < 0,001$ ).

A análise das diferentes condições do fator comprimento para cada filtro de veia cava indica que em alguns casos não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas. O filtro K1 apresentou eficiência de 4,0%, 15,0%, 55,6% e 66,7% para as condições de 6, 11, 16 e 21 mm,

respectivamente, mas não foi encontrada diferença entre as condições de 16 e 21 mm ( $P=0,06$ ). O filtro K2 apresentou eficiências de 9,0%, 21,1%, 42,5% e 72,5% para as respectivas condições citadas. Para os outros filtros, situações semelhantes foram observadas.

Figura 28 – Eficiência de captura dos filtros K1, K2, GT, OP e BR para trombos 3x6, 3x11, 3x16 e 3 x 21 mm.



Para o filtro GT foram registradas eficiências para a ordem crescente do comprimento dos trombos de 15,0%, 36,0%, 76,0% e 77,5%. Não foi encontrada diferença entre as condições de 16 e 21 mm ( $P=0,111$ ). O filtro OP apresentou eficiências de 17,0%, 26,7%, 57,1% e 83,0% sem diferença estatisticamente significativa entre as condições de 6 e 11 mm ( $P=0,076$ ). O filtro BR, testado pela primeira vez nestas condições apresentou eficiências de captura compatíveis com os outros filtros (18,0%, 34%, 57,8% e 81,3%).

Os filtros testados nesta rodada de experimentos podem ser comparados quando testados nas mesmas condições. Para todas as quatro condições experimentais os filtros GT, OP e BR apresentaram o melhor desempenho e não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os três filtros, o que sugere semelhante desempenho. Na condição de trombos com 6 mm, o filtro K2 apresentou diferença estatisticamente significativa apenas em relação ao filtro BR ( $P=0,027$ ) enquanto o filtro K1 mostrou resultados inferiores aos demais filtros. Na

condição com trombos de 11 mm o filtro K2 teve resultado inferior apenas ao GT ( $P=0,038$ ) enquanto o filtro K1 teve resultado inferior aos demais filtros, com exceção do K2 ( $P=0,284$ ). Na condição com trombos de 16 mm o filtro K1 teve desempenho inferior apenas ao filtro GT ( $P=0,005$ ) e superior ao K2 ( $P=0,038$ ) não havendo diferenças em relação aos demais. Na condição de 21 mm o filtro K2 apresentou desempenho inferior apenas ao filtro OP ( $P=0,033$ ) enquanto o filtro K1 teve desempenho inferior aos filtros OP ( $P=0,015$ ) e BR ( $P=0,028$ ).

A condição com trombos 3 x 21 mm pode ser comparada com uma das condições da rodada de experimentos onde foi investigada a influência dos fatores experimentais, visto que ambas condições são similares. Os resultados das condições 28/2/3/7 e 3 x 21 mm são listadas na Tabela 6.

A avaliação da comparação dos resultados indica concordância entre os dois experimentos, realizados separadamente. Com exceção do filtro K1, os filtros apresentaram diferença, na média da eficiência de captura (em unidades de eficiência de captura) de, no máximo 6,5% e de 7,6% para o desvio padrão. A diferença dos resultados para o filtro K1 pode indicar uma variação experimental não controlada em uma das duas rodadas de experimentos. No entanto, a proximidade dos resultados dos demais filtros evidencia confiável repetibilidade dos testes realizados na bancada. O filtro BR não foi utilizado na condição 22/4/3/7.

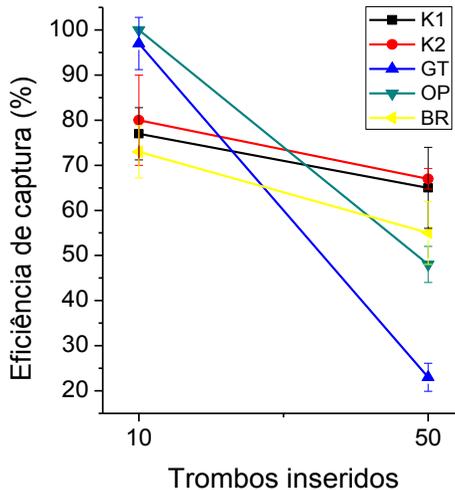
Tabela 6 – Comparativo da eficiência de captura com trombos de diâmetro 3 mm e comprimento 21 mm.

	Eficiência de captura para filtros de veia cava							
	K1		K2		GT		OP	
Condições experimentais	Média	Desvio	Média	Desvio	Média	Desvio	Média	Desvio
<b>22/4/3/7</b>	44,4%	7,3%	72,0%	16,2%	71,0%	15,2%	87,8%	8,3%
<b>3 x 21</b>	66,7%	14,1%	72,5%	10,4%	77,5%	7,1%	83,0%	10,5%
<b>Diferença</b>	22,3%	6,8%	0,5%	5,8%	6,5%	7,6%	4,8%	2,2%

#### 4.2.2 Eficiência de captura sequencial

O protocolo de teste de eficiência de captura sequencial foi realizado nesta etapa do trabalho. A Figura 29 apresenta os resultados do teste.

Figura 29 – Eficiência de captura sequencial para os filtros de veia cava K1, K2, GT, OP e BR.



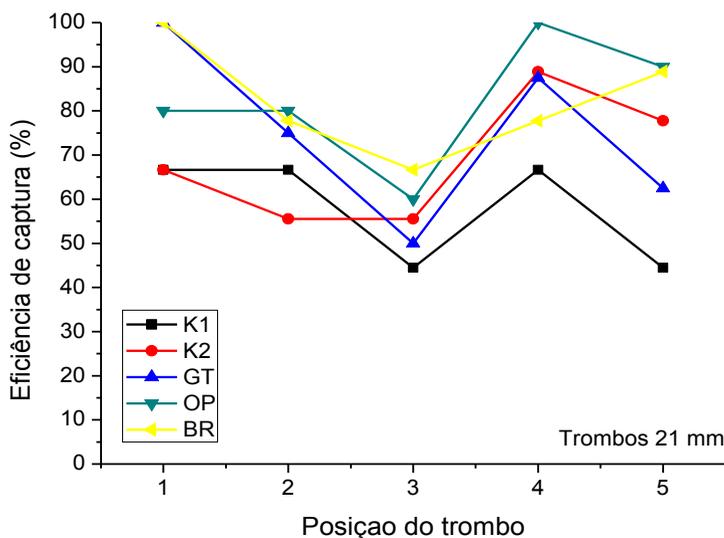
A análise destes resultados limita-se a comparação da eficiência de captura mediante inserção de dez trombos e cinquenta trombos, de maneira sequencial. Os filtros K1, K2 e BR apresentaram comportamentos semelhantes com uma queda da eficiência após inserção dos cinquenta trombos. O filtro K1 apresentou eficiências de 76,7% e 64,7% para dez e cinquenta trombos, respectivamente. O filtro K2 apresentou eficiências de 80,0% e 66,7% enquanto o filtro BR apresentou eficiências inferiores, de 73,3% e 54,7%. Ambos os filtros K1 e K2 apresentaram maior constância na eficiência de captura. Os filtros GT e OP apresentaram resultados bastante superiores para a primeira medida de eficiência, 96,7% e 100,0%, mas a eficiência de captura caiu drasticamente quando cinquenta trombos foram contabilizados nos testes e eficiências de captura de 23,3% e 48,0% foram registradas, respectivamente. A eficiência de captura para um maior volume de trombos mostrou-se mais baixa para todos os filtros. Estes resultados sugerem que a eficiência de captura depende da quantidade de trombos que atingem os filtros em eventos sequenciais não interrompidos.

#### 4.2.3 Eficiência de captura condicionada

A eficiência de captura do primeiro trombo foi de 66,7% para os filtros K1 e K2 (Figura 30). A eficiência de captura para o segundo trombo capturado decaiu para os filtros GT (75,0%) e BR (77,8%) e manteve-se para o filtro OP (80%) e K1 (66,7%). As eficiências de captura foram ainda menores do segundo

para o terceiro trombo, com exceção do K2, que manteve a eficiência em 55,6%. Nesta situação, os filtros GT, OP, K1 e BR apresentaram eficiências de 50%, 60%, 44,4% e 66,7%, respectivamente. A eficiência de captura do quarto trombo aumentou para todos os filtros em relação ao terceiro, sendo a mais alta para os filtros OP (100%) e K2 (88,9%). Do quarto para o quinto trombo capturado as eficiências diminuíram para os filtros, com exceção do BR que atinge 88,9% de eficiência.

Figura 30 - Eficiência de captura condicionada para os filtros K1, K2, GT, OP e BR, com trombos de 3 x 21 mm.

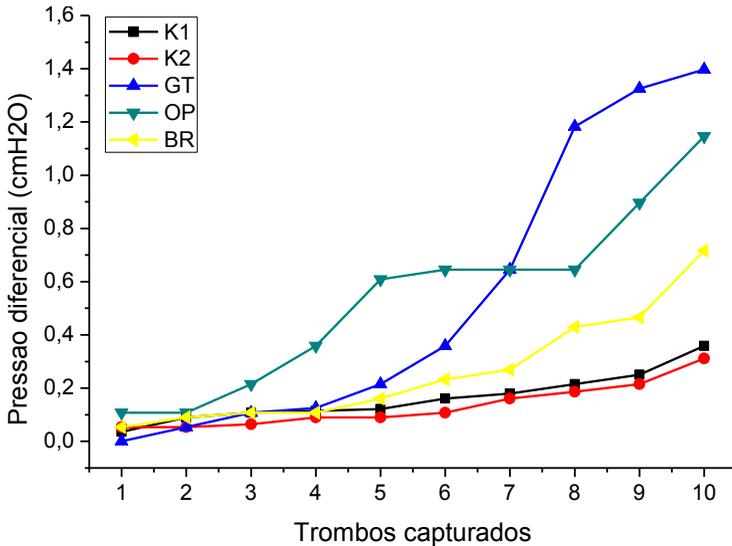


Os resultados demonstram uma tendência comum aos cinco filtros, em que a eficiência de captura é severamente afetada na presença de dois trombos no filtro. Para o quarto trombo capturado a eficiência é comumente aumentada para os filtros e decai novamente para o quinto trombo. A análise dos resultados indica que o preenchimento da seção de captura do filtro altera a dinâmica de captura de trombos.

#### 4.2.4 Pressão diferencial

Como esperado, a pressão diferencial aumentou à medida que os trombos foram sendo capturados pelos filtros. A Figura 31 apresenta os valores de pressão versus o número de trombos capturados para cada filtro testado, respectivamente.

Figura 31 – Gráfico da pressão diferencial versus 10 trombos capturados para os filtros de veia cava K1, K2, GT, OP e BR para trombos de 5 x 35 mm.

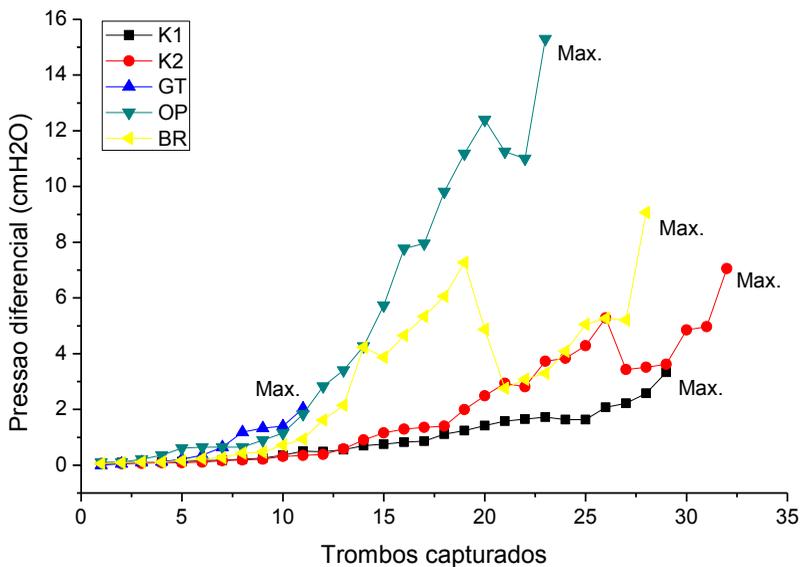


A pressão diferencial se manteve abaixo dos 2 cmH<sub>2</sub>O para todos os filtros, mesmo após captura de dez trombos. A pressão foi influenciada pela quantidade de trombos capturados a partir do quinto trombo com exceção do filtro OP que registrou aumento de pressão a partir do terceiro trombo capturado. O filtro GT teve abrupto aumento da pressão diferencial a partir do sexto trombo, registrando pressão de 1,39 cmH<sub>2</sub>O para a marca de dez trombos, seguido do filtro OP (1,14 cmH<sub>2</sub>O). O filtro BR manteve pressões medianas até o décimo trombo enquanto os filtros K1 e K2 apresentaram comportamento muito semelhante e registraram as pressões diferenciais mais baixas do grupo de filtros de veia cava.

A Figura 32 apresenta o gráfico das pressões diferenciais para 35 trombos capturados. Os resultados são complementares ao gráfico da Figura 31. Observa-se que a pressão diferencial mantém-se crescente até que o teste seja interrompido. Os pontos onde foram registradas as pressões máximas ocorridas durante todo o teste são indicados no gráfico, para cada filtro. O filtro OP alcançou as mais altas pressões a partir do décimo segundo trombo, e registrou pressão máxima de 15,29 cmH<sub>2</sub>O. O teste foi interrompido para este filtro devido à migração do dispositivo até o fim da seção de testes. O teste para o filtro GT foi interrompido logo após a captura do décimo trombo, visto que nenhum outro trombo foi capturado pelo filtro após inserção de mais dez trombos no sistema. Os filtros K1 e K2 mantiveram as pressões mais baixas do

teste e alcançaram pressões de até 7,03 cmH<sub>2</sub>O. O filtro BR atingiu pressão máxima de 9,08 cmH<sub>2</sub>O e apresentou queda abrupta de pressão no trombo 19 devido ao aumento da pressão e rearranjo dos trombos já capturados. O teste foi interrompido após inserção de cinquenta trombos no sistema para estes últimos três filtros.

Figura 32 - Gráfico da pressão diferencial versus 35 trombos capturados para os filtros de veia cava K1, K2, GT, OP e BR para trombos de 5 x 35 mm.



#### 4.2.5 Discussão de resultados

Filtros de veia cava são dispositivos projetados para atender à variação anatômica dos pacientes submetidos ao implante. Entretanto, existe um intervalo aceitável no qual os fabricantes garantem a eficácia do produto. Nesta etapa do trabalho, foram utilizadas condições críticas para a eficiência de captura, que estão de acordo com os limites recomendados da utilização destes produtos. Uma destas características é o diâmetro da veia cava, para o qual se desaconselha implante em veias com diâmetro maior do que 28 mm. A recomendação pôde ser comprovada no estudo da influência do diâmetro do modelo que é inversamente proporcional à eficiência de captura do filtro, dentro dos limites utilizados no experimento. Da mesma forma, os parâmetros vazão e aspectos relacionados às dimensões dos trombos foram constatados como sendo influentes na eficiência de captura, as condições menos favoráveis

à função do filtro foram utilizadas em experimentos a fim de analisar o desempenho dos filtros comerciais e dos protótipos, com um menor número de experimentos.

Sob a utilização das condições críticas, o comprimento dos trombos foi confirmado estatisticamente significativo na eficiência de captura dos filtros de veia cava. Os dispositivos apresentaram eficiência crescente com o aumento do comprimento dos trombos, embora em alguns casos, não foram registradas diferenças estatisticamente significativas. Pode-se observar menores desvios padrões (Figura 28) para os trombos de 6 mm e 21 mm em comparação aos trombos de 11 mm e 16 mm. Isto pode estar relacionado à maior variabilidade na orientação dos trombos quando estes atingem a seção de captura do filtro.

A diferença na eficiência de captura também foi observada entre os filtros de veia cava quando as mesmas condições experimentais foram comparadas. Estas diferenças estão associadas às diferentes geometrias dos filtros. Os filtros GT, OP e BR apresentaram as melhores eficiências para os trombos com 6 e 11 mm. As eficiências de captura para estes filtros estão em uma faixa de 15% a 18% para os trombos de 6 mm e 26,7% a 36% para os trombos de 11 mm. A geometria destes filtros mostrou-se mais adequada à captura de trombos pequenos, em relação aos filtros K1 e K2. O filtro BR consiste em uma trama estreita composta por oito hastes concêntricas (seção cônica) com uma distância máxima de 10 mm entre cada haste. O filtro OP tem geometria cônica invertida (direciona os trombos para a periferia do modelo) e tem uma distância máxima de 7 mm entre as hastes do filtro em 85% da área central da sua seção transversal. O filtro GT tem o advento de uma trama fina feita por uma haste de diâmetro 0,18 mm que confere oito hastes adicionais presas às quatro estruturas principais do filtro com distância máxima de 3,8 mm na maior parte da área central de sua seção transversal. Os filtros K1 e K2 tem geometria cônica em sua primeira seção (seção de captura) com seis hastes dispostas concêntricamente com distâncias máxima de 18 mm entre as hastes. Além desta diferença também há uma diferença razoável no comprimento da seção de captura dos filtros comerciais e os protótipos K1 e K2 (ver Tabela 1) que estende a abertura máxima das hastes dos filtros para grande parte de sua seção transversal. As diferenças geométricas podem explicar a diferença nos patamares de eficiência dos filtros comerciais e dos protótipos que chega a ser o dobro nas condições dos trombos mais curtos (6 e 11 mm). A diferença da eficiência entre os filtros para os trombos com 16 e 21 mm são menores, embora os filtros GT, OP e BR também tenham apresentado melhor desempenho. De forma semelhante, a influência da geometria na eficiência de captura dos filtros pode justificar o inferior desempenho dos protótipos.

A eficiência de captura sequencial mostra o comportamento dos filtros mediante o deslocamento sequencial de um alto volume de trombos. Neste

caso, trombos com maiores dimensões (5 x 35 mm) foram utilizados a fim de preencher a seção de captura dos filtros. Considerável diferença foi encontrada nas eficiências de captura, sendo que os filtros que apresentaram excelente eficiência de captura para os dez trombos (GT e OP) tiveram um mau desempenho quando cinquenta trombos foram contabilizados. A queda abrupta na eficiência de captura foi causada pela formação de canais preferenciais que direcionaram a passagem livre dos trombos subsequentes, impossibilitando sua captura. A formação destes canais pode estar relacionada à abertura entre as hastes dos filtros. Em um filtro com maior número de hastes e menores aberturas (malha mais apertada), os trombos capturados formam uma “parede de trombos”, pois estes estão suportados em vários pontos de apoio e preenchem a área superficial interna da seção de captura, o que minimiza o espaço entre os trombos capturados (Figura 33.a). Nos filtros com maiores aberturas e menor número de hastes, os trombos capturados estão apoiados em uma ou duas hastes do filtro e curvam-se no sentido do escoamento, permitindo a criação de um espaço entre os trombos capturados (Figura 33.b).

Figura 33 – Trombos 5 x 35 mm capturados nos testes eficiência de captura sequencial e pressão diferencial: (a) Trombos capturados no filtro OP. (b) Trombos capturados no filtro K2.



As duas situações diferem no modo de arranjo dos trombos capturados, mas também na pressão diferencial criada pelos trombos. As quedas abruptas de pressão observadas no gráfico da Figura 32 estão associadas ao rearranjo dos trombos já capturados no filtro. A superfície impermeável à passagem do fluido criada no primeiro caso ocasiona uma elevada pressão diferencial devido à oclusão da área da seção transversal. Isto pode ser observado na Figura 31 para os filtros GT e OP que apresentam as pressões diferenciais mais elevadas. Neste caso, a diminuição da área de passagem provoca elevação da velocidade do escoamento em torno do filtro, que direciona a passagem dos trombos subsequentes para o canal criado. Ao efeito do alinhamento do trombos com o

canal dá-se o nome de *streamlining*. A influência da formação de canal preferencial não é observada nos filtros K1 e K2 que mantém sua função de filtragem normalmente e capturam trombos até que o teste seja interrompido. O filtro BR apresenta pressões diferenciais mais baixas do que o GT e OP, no entanto, apresenta eficiência de captura sequencial mais baixa do que os filtros K1 e K2 o que confirma a relação inversamente proporcional da eficiência de captura sequencial e da pressão diferencial.

A medida da pressão diferencial é um indicativo da interferência do filtro de veia cava no escoamento. Essa interferência é responsável pela alteração nos padrões de velocidade do escoamento, responsável pela geração de turbulência e efeitos de vorticidade no sangue, considerados trombogênicos (OLGUN; AKMAN; ERBIL, 2004) (STEIN, 1974). A baixa interferência do filtro é um fator não trombogênico desejável em filtros de veia cava. Entretanto, este é um requisito de proporção inversa à principal função do filtro: eficiência de captura. Os testes de medição da pressão diferencial identificaram diferentes comportamentos da pressão diferencial em filtros expostos às mesmas condições. Os filtros GT e OP causaram maiores diferenças de pressão, seguidos dos filtros BR e K1 e K2, com distribuições de pressão diferencial bastante semelhantes. A alteração da pressão em função da captura de trombos parece estar relacionada com o tamanho da malha de captura do filtro, que regula a maneira como os trombos obstruem o lúmen da veia cava.

A captura dos trombos parece afetar, além da pressão diferencial, a eficiência de captura dos trombos subsequentes. Os resultados dos testes de eficiência de captura condicionada mostram uma tendência na captura de trombos 3 x 21 mm. Uma análise qualitativa para esta tendência pode ser explicada pela captura do primeiro e segundo trombo no ápice do cone, que canaliza o escoamento para a periferia. Então o terceiro trombo é capturado na periferia, novamente redistribuindo o escoamento. Nesse momento, com a obstrução dos canais preferenciais a eficiência de captura do quarto trombo aumenta. Estes resultados são importantes, pois indicam o desempenho do filtro em uma situação de maior probabilidade possível para um filtro de veia cava: a captura do primeiro trombo que se desloca em direção ao filtro. Neste caso, os filtros GT e BR apresentaram os melhores resultados possíveis, seguidos dos filtros OP, K1 e K2. Entretanto, a eficiência de captura dos primeiros trombos alterou a dinâmica de captura dos demais trombos ocasionando uma queda considerável na eficiência de captura do terceiro trombo. Esta é uma situação de alto risco pois um paciente passível do desenvolvimento do TEP e submetido ao implante de um filtro de veia cava tem grande chance de ser acometido pelo deslocamento de vários trombos em sequência. A queda da eficiência para os trombos subsequentes é provavelmente causada pela obstrução parcial da seção de captura que

direciona os trombos seguintes para os canais livres não preenchidos com trombos. Até que a seção de captura seja totalmente preenchida, auxiliando na captura dos trombos, esta dinâmica de dependência da eficiência de captura será observada.

Os resultados desta etapa de testes permitiram maior compreensão dos mecanismos relacionados à captura de trombos em filtros de veia cava. Em consequência foram observadas importantes diferenças dos filtros e suas influências nos resultados dos testes. Estas são informações de grande valia para o projeto e desenvolvimento de novos filtros. Dada a importância dos parâmetros de construção dos filtros na eficiência de captura e interação com o escoamento sanguíneo, parece lógico conhecer a influência dos parâmetros construtivos dos filtros nos resultados. Um estudo paramétrico foi realizado com este objetivo e os resultados são apresentados na seção a seguir.

### 4.3 ESTUDO PARAMÉTRICO DAS CARACTERÍSTICAS CONSTRUTIVAS DE FILTROS DE VEIA CAVA

A diferença de resultados encontrados entre os filtros de veia cava e protótipos testados sugere influência das características construtivas dos filtros de veia cava na eficiência de captura e pressão diferencial. A fim de medir a influência destes parâmetros nos resultados foram conduzidos experimentos com diferentes configurações construtivas para filtros de veia cava. Os resultados e discussão estão apresentados nas próximas seções.

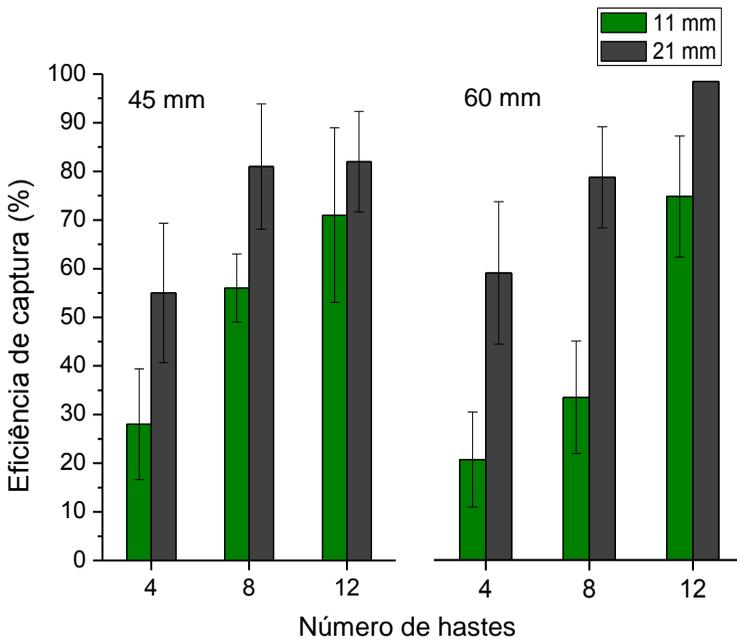
#### 4.3.1 Eficiência de captura

A eficiência de captura aumentou de acordo com o aumento do número de hastes das configurações (Figura 34). A comparação entre as montagens com 45 e 60 mm indica diferença apenas em algumas condições de testes. A análise de variância dos fatores testados nestes experimentos indica significância estatística para o fator número de hastes ( $P < 0,001$ ) e comprimento dos trombos ( $P < 0,001$ ). O comprimento das configurações construtivas não apresentou significância estatística quando todo o conjunto de dados foi analisado ( $P = 0,879$ ).

A comparação de resultados entre trombos de mesmo comprimento indica que as maiores eficiências de captura foram registradas para as configurações com 12 hastes (Figura 31). Estas montagens tiveram eficiência de captura superior, com trombos de 11 mm, em relação à condição com 8 hastes para as montagens de 45 mm (8H45mm) ( $P = 0,031$ ) e 60 mm (8H60mm) ( $P < 0,001$ ). A comparação entre as condições de 8 e 4 hastes indica diferença para as montagens com 45 mm ( $P < 0,001$ ) e 60 mm ( $P = 0,016$ ), com trombos de 11 mm. No caso dos trombos de 21 mm não foi encontrada diferença entre a

condição de 12 e 8 hastes na montagem de 45 mm ( $P=0,85$ ). No entanto, a comparação da condição de 8 e 4 hastes foi significativa ( $P=0,001$ ). Na montagem de 60 mm a condição de 12 hastes teve resultados superiores às condições de 8 hastes ( $P<0,001$ ) assim como a condição de 8 hastes foi superior à de 4 hastes ( $P=0,003$ ). A comparação entre as condições com trombos de 11 mm e 21 mm foi significativa, o que confirma as considerações sobre a forte influência do comprimento dos trombos na eficiência de filtragem deste tipo de dispositivo.

Figura 34 – Eficiência de captura para as configurações construtivas de 4, 8 e 12 hastes, com 45 e 60 mm para os trombos de 11 e 21 mm de comprimento.



A medida da influência dos fatores na eficiência de captura é dada pelo cálculo dos efeitos dos fatores, apresentados na Tabela 7.

A variação do comprimento dos trombos (11 para 21 mm) é o fator mais influente na eficiência de captura, indicado pelo largo efeito entre os dois níveis ensaiados. O número de hastes das configurações construtivas também exerce grande influência na eficiência de captura. Efeitos de 21,8% e 19,5% foram encontrados para a comparação entre as montagens com 4 e 8 e 8 e 12 hastes, respectivamente. O comprimento das montagens causa um efeito insignificante nos resultados, como já mostrado na avaliação da análise de variância das configurações construtivas.

Tabela 7 – Efeitos dos fatores utilizados no estudo paramétrico das configurações construtivas de filtros de veia cava.

<b>Configurações construtivas</b>		
<b>Fatores</b>		
<b>Número de hastes</b>	<b>Média</b>	<b>Efeito</b>
4	41,0%	21,8%
8	62,8%	
8	62,8%	19,5%
12	82,3%	
<b>Comprimento montagem</b>	<b>Média</b>	<b>Efeito</b>
45	62,2%	-0,3%
60	61,8%	
<b>Comprimento trombos</b>	<b>Média</b>	<b>Efeito</b>
11	47,7%	28,7%
21	76,3%	

#### 4.3.2 Pressão diferencial

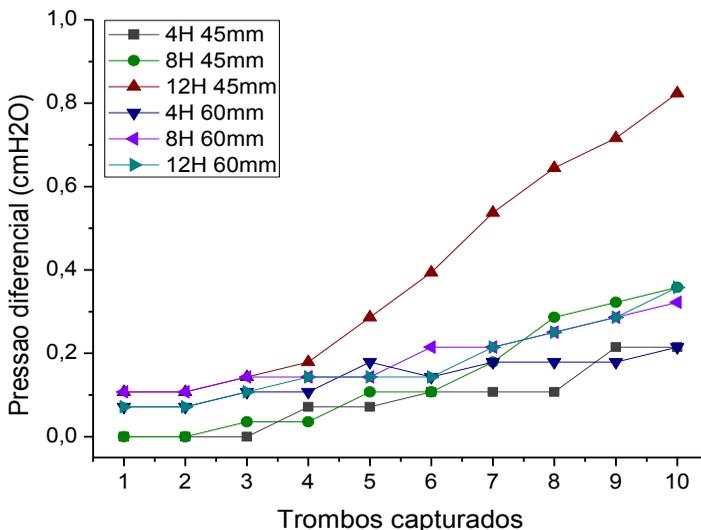
A pressão diferencial apresentou diferentes comportamentos para as seis configurações testadas. O gráfico da Figura 35 apresenta a pressão diferencial para os 10 primeiros trombos capturados pelas montagens das configurações construtivas de filtros de veia cava usando trombos com 5 x 35 mm.

A pressão diferencial aumenta a partir do quarto trombo capturado quando a montagem 12H45mm sofre abrupto aumento de pressão até atingir 0,82 cmH<sub>2</sub>O com a captura de 10 trombos. Para as outras montagens registra-se aumento de até 0,35 cmH<sub>2</sub>O para 10 trombos nas quais foram medidas maiores pressões para as montagens com 12 e 8 hastes, seguidas das montagens com 4 hastes para ambos os comprimentos. As montagens com menor comprimento, no entanto, apresentam as maiores pressões diferenciais quando comparadas com as de maior comprimento.

As medidas de pressão para 50 trombos capturados são apresentadas no gráfico da Figura 36. A pressão diferencial aumenta até a captura do último trombo em todas as montagens, salvo por alguns pontos onde há rearranjo do posicionamento dos trombos capturados que alivia a pressão diferencial e causa pequenas quedas de pressão. A configuração 12H45mm mantém as pressões mais altas do grupo em um patamar de medida de duas a três vezes maior do que as outras montagens. A pressão diferencial na marca de 20 trombos capturados é de 1,97 e 3,12 cmH<sub>2</sub>O para as configurações 12H60mm

e 8H 45 mm, respectivamente, enquanto a configuração 12H45mm apresenta pressão de 8,06 cmH<sub>2</sub>O. Para esta configuração o teste foi interrompido precocemente devido à impossibilidade de registros das medidas que ficaram fora da escala do manômetro, à marca de 33 trombos capturados.

Figura 35 – Gráfico da pressão diferencial versus numero de trombos capturados para as configurações construtivas com 4, 8 e 12 hastes e 45 e 60 mm usando trombos de 5 x 35 mm.



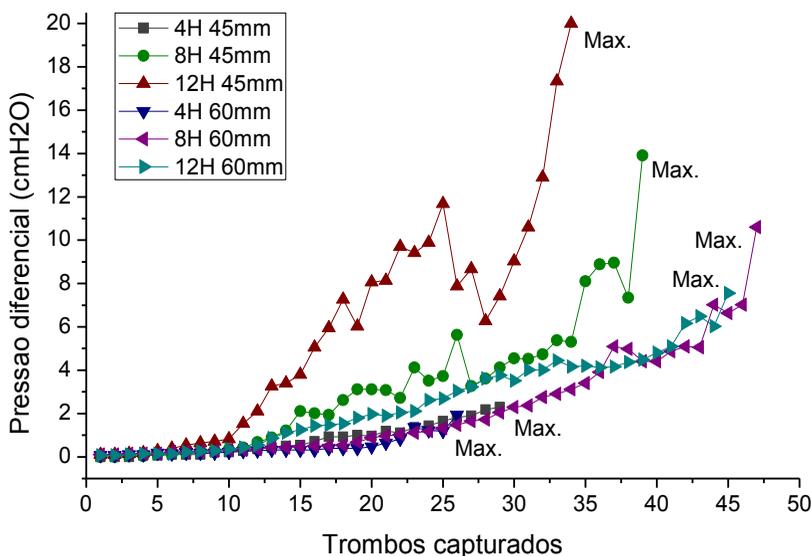
As medidas de pressão permitem a identificação de diferenças entre as configurações. A tendência do aumento da pressão é mantida desde a captura dos primeiros trombos e em um ponto específico do número de trombos capturados (ponto no eixo das coordenadas) as pressões das diferentes montagens estão em uma ordem que se mantém até o final do teste. Assim, pode-se colocar uma ordem das configurações que mais influenciam a pressão diferencial à medida que trombos são capturados. Estas são: 12H45mm, 8H45mm, 12H60mm, 8H60mm, 4H45mm e 4H60mm. As influências destas diferentes montagens remetem à influência dos parâmetros experimentais (número de hastes e comprimento da seção de captura) na pressão diferencial.

### 4.3.3 Discussão de resultados

Diversos são os fatores que alteram o desempenho de filtros de veia cava. Neste trabalho foram experimentados alguns destes fatores e a

interpretação das repostas obtidas nos experimentos trouxe um entendimento da influência destes fatores nas características funcionais de filtros de veia cava. Os fatores estudados até então são parâmetros que simulam diferentes condições fisiológicas do organismo humano e as conclusões acerca da influência destes fatores são baseadas em sua variação. Apesar da importância do conhecimento da influência dos fatores fisiológicos no desempenho dos filtros, pouco pode ser feito quanto ao controle destes fatores que não seja a indicação do uso do filtro em determinado tipo de situação clínica, já que a condição destes fatores não pode, em geral, ser alterada pelo médico. O projeto do filtro, em contrapartida, pode ser controlado e os fatores relacionados ao seu desenvolvimento podem ser alterados em projeto de modo que o filtro obtenha o melhor desempenho em condições fisiológicas diversas. A fim de atender este objetivo é que se conduziu o estudo da influência dos parâmetros construtivos do filtro.

Figura 36 – Gráfico da pressão diferencial versus numero de trombos capturados para as configurações construtivas com 4, 8 e 12 hastes e 45 e 60 mm para trombos 5 x 35 mm.



Os parâmetros de projeto de um filtro de veia cava estão relacionados à sua geometria e características construtivas. Distintas geometrias de filtros de veia cava podem ser encontradas no mercado de dispositivos médicos (Figura 12), mas parece comum que estas geometrias se diferenciem pelo número de hastes e comprimento das seções de captura que compõem o filtro de modo que estes foram os parâmetros testados nesta etapa conclusiva do trabalho.

O aumento do número de hastes influenciou positivamente a eficiência de captura dos dispositivos. Este parâmetro está relacionado ao tamanho e distribuição dos espaços pelos quais os trombos podem escapar e a adição de mais hastes diminuem estes espaços dificultando a livre passagem dos trombos. A variação dos níveis do número de hastes usados nos experimentos permitiu a medição de diferenças nas respostas onde as montagens com 4 hastes apresentaram baixas eficiências de captura, enquanto as montagens com 8 e 12 hastes apresentaram repostas médias e altas. O efeito causado pelo número de hastes foi similar entre as condições de 4 e 8 hastes e 8 e 12 hastes, o que sugere relação linear entre este parâmetro e a eficiência de captura, dentro do intervalo dos níveis testados.

O número de hastes é um fator que contribui com o aumento da eficiência de captura, como já explicado em seções anteriores, mas também influencia na interferência do escoamento, medido através da pressão diferencial. As montagens com 12 hastes apresentaram as maiores pressões diferenciais com destaque para a condição 12H45mm. As montagens com 4 e 8 hastes apresentaram pressões diferenciais mais baixas.

A variação do comprimento das seções de captura não alterou a eficiência de captura registrada para as montagens. Foi registrada melhora na eficiência de captura apenas entre as condições de 12 hastes, para trombos de 21 mm, com o aumento do comprimento da seção de 45 para 60 mm. A pressão diferencial, entretanto, sofreu maiores alterações devido ao aumento do comprimento da seção. Isto pode ser observado pela comparação entre as condições 8H45mm e 12H60mm. As pressões diferenciais medidas são mais baixas não somente para a condição de 12 hastes mas também para a condição de 8 hastes e 45 mm. O efeito do comprimento da seção parece ser maior do que o efeito do número de hastes na pressão diferencial.

Os mecanismos que influenciam as respostas eficiência de captura e pressão diferencial parecem ser os mesmos identificados nos testes com o estudo comparativo entre os filtros de veia cava. À medida que um maior número de hastes pode aumentar a possibilidade de contato com trombos livres ocasionando sua captura, menor será o número de trombos necessários para que se forme uma superfície que obstrui a área da seção transversal na seção de captura, o que gera maiores pressões diferenciais no sistema filtro de veia cava e modelo de veia cava.

Ambos os parâmetros testados competem com as respostas medidas nos experimentos em ao menos um aspecto: a quantidade de material utilizada para fabricar o filtro. Apesar do uso de um maior número de hastes contribuir positivamente para a eficiência de captura e negativamente para a pressão diferencial, outros desafios são encontrados no projeto de um filtro de veia cava, visto que o implante de um filtro de veia cava por si só é potencialmente efeito causador da geração de novos trombos sanguíneos

devido à interação de um corpo estranho ao organismo com os elementos coagulantes do sangue. Outros, como a facilidade no disparo do filtro através do cateter também são alterados pela quantidade de material utilizada na fabricação do filtro. O comprimento também compete com o benefício da atenuação da pressão diferencial visto que um filtro com maior seção de comprimento demanda de maior quantidade de material a ser implantada. Além disso o comprimento do filtro de veia cava é limitado pelo comprimento da porção infra-renal da veia cava inferior, onde o filtro deve ser implantado.

A análise dos resultados indica que os filtros com 8 hastes e comprimento da seção de 60 mm (8H60mm) devem se investigados em maior detalhes, visto que o conjunto de repostas atribuídas a esta filtro parece ser a mais razoável quanto à qualidade funcional e de fabricação de um filtro de veia cava.

## 5 CONCLUSÕES E SUGESTÕES

### 5.1 CONCLUSÕES

Esta dissertação abordou a investigação *in vitro* das características de desempenho de filtros de veia cava em desenvolvimento e filtros de veia cava comerciais. O trabalho foi iniciado com um estudo exploratório dos fatores relevantes para os filtros e passou pela comparação de diferentes dispositivos até o estudo dos parâmetros de projeto dos filtros de veia cava.

A bancada experimental foi projetada e construída com sucesso e permitiu a avaliação de diferentes dispositivos em variadas condições fisiológicas simuladas. Os resultados obtidos são comparáveis aos de alguns estudos disponíveis na literatura e mostraram-se repetíveis quando reproduzidos. Os protocolos de testes adotados também permitiram a avaliação de importantes diferenças entre os filtros de veia cava.

Os parâmetros mais influentes na eficiência de captura dos filtros foram o comprimento e diâmetro dos trombos que alteraram os resultados de todos os filtros testados. A vazão influenciou a eficiência de captura dos filtros K1, GT e OP, enquanto o diâmetro do modelo de veia cava exerceu influência sobre a eficiência de captura dos filtros K1 e OP. A fenomenologia da eficiência de captura mostrou-se influenciada pelo posicionamento dos trombos na seção de captura que explica a formação de canais preferenciais e influência do comprimento na eficiência, e pela abertura da trama dos filtros que permite a passagem de trombos, dependendo de suas dimensões.

A pressão diferencial foi prontamente alterada de acordo com a captura de trombos em todos os filtros. Os registros das maiores pressões diferenciais ocorreram para os filtros GT e OP, seguidos do filtro BR. Os protótipos K1 e K2 mantiveram patamares de pressão diferencial bastante abaixo dos filtros comerciais. A alteração da pressão diferencial é um fenômeno relacionado à abertura da trama dos filtros de veia cava, visto que este é o fator que influencia a disposição do volume de trombos capturados na seção de captura e causa o aumento da pressão diferencial.

A investigação dos parâmetros construtivos mostrou influência diretamente proporcional do número de hastes das configurações construtivas na eficiência de captura e na pressão diferencial. A configuração intermediária com 8 hastes e 60 mm de comprimento (8H60mm) apresentou ótimos resultados de eficiência de captura, comparáveis aos melhores resultados dos filtros comerciais, e manteve pressões diferenciais razoavelmente abaixo dos patamares de todos os filtros de veia cava testados.

Os protótipos K1 e K2 utilizados nos experimentos não apresentaram eficiências de captura satisfatórias em algumas condições de testes, quando comparados com os filtros comerciais o que não qualifica estes protótipos para

os testes *in vivo*. As pressões diferenciais medidas com os protótipos, no entanto, foram as mais baixas em relação a todos os filtros testados. As informações produzidas no desenvolvimento deste trabalho geraram um importante conhecimento para o desenvolvimento de novos protótipos a serem validados na bancada de experimentos.

## 5.2 SUGESTÕES

Com base nos resultados e conclusões obtidos com este estudo, sugere-se a realização dos seguintes trabalhos:

- Desenvolver novos protótipos com maior número de hastes e comprimento da seção de captura, a fim de obter-se dispositivos mais eficientes à filtração de trombos;
- Medir a eficiência de captura e pressão diferencial de protótipos de filtros de veia cava com maior número de hastes e comprimento da seção de captura;
- Realizar testes *in vitro* com filtros de veia cava e protótipos em novas condições experimentais:
  - Trombos de maiores diâmetros e comprimentos e em condições dimensionais aleatórias;
  - Escoamento pulsado;
  - Posição vertical do modelo de veia cava;
  - Fluido de trabalho a 37 °C.
- Realizar testes de visualização e de quantificação dos campos de velocidades nos escoamentos com filtros de veia cava comerciais e protótipos a fim de obter melhores indicações da influência dos filtros de veia cava no escoamento sanguíneo.

**REFERÊNCIAS**

AIRES, M.M. et al. **Fisiologia**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 1232p.

ATHANASOULIS, C.A. **Complications of vena cava filters**. Radiology, v. 188, p. 614-615, 1993.

BECKER, D.M.; PHILBRICK J.T.; SELBY, J.B. **Inferior vena cava filters: indications, safety, and effectiveness**. Archives of Internal Medicine, v. 152, p. 1985-1994, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS - DATASUS. Estatísticas vitais do ano de 2010: **Mortalidade - 1996 a 2010, pela CID-10**. Brasília: DATASUS, 2012. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>> Acesso em: 01 de maio de 2012.

BRITISH THORACIC SOCIETY. **Suspected acute pulmonary embolism: a practical approach**. Thorax, v. 52, p. 1-24, 1997.

CHANDRAN, K.B.; YOGANATHAN, A.P.; RITGERS, S.E. **Biofluid Mechanics: The Human Circulation**. Nova Iorque: Taylor e Francis, 2007. 419p.

CHENG, C.P.; HERFKENS, R.J.; TAYLOR, C.A. **Inferior vena caval hemodynamics quantified *in vivo* at rest and during cycling exercise using magnetic resonance imaging**. American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology, v. 284, p. 1161-1167, 2003.

DISMUKE, S.E.; WAGNER E.H. **Pulmonary embolism as a cause of death. The changing mortality in hospitalized patients**. Journal of the American Medical Association, v. 255(15), p. 2039-42, 1986.

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. **Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism**. European Heart Journal, v. 21, p. 1301-1336, 2000.

FUNG, Y.C. **Biomechanics: circulation**. 2 ed. Nova Iorque: Springer Science, 1996. 571p.

GAO, X. et al. **A New Self-Convertible Inferior Vena Cava Filter: Experimental In-vitro and In-vivo Evaluation**. Journal of Interventional Vascular Radiology, v. 22, p. 829-834, 2011.

GOLDHABER, S.Z. **Medical progress: pulmonary embolism**. New England Journal of Medicine, v. 339, p. 93-104, 1998.

GRASSI, C.J. **Inferior vena cava filters: analysis of five currently available devices**. American Journal of Roentgenology, v. 156, p. 813-821, 1991.

GUNTHER R.W., SCHILD H., FRIES A., STARKEL S. **Vena caval filter to prevent pulmonary embolism: experimental study**. Radiology, v. 156, p.315-320, 1985.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de fisiologia médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 973p.

HAMMER, F.D. et al. **In vitro Evaluation of Vena Cava Filters**. Journal of Vascular Interventional Medicine, v. 5, p. 869-876, 1994.

HORLANDER, K.T.; MANNINO, D.M.; LEEPER, K.V. **Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data**. Archives of Internal Medicine, v. 163(14), p. 1711-7, 2003.

HIRSCH, J; HOAK, J. **Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism - a statement for healthcare professionals**. Circulation, v. 93, p. 2212-2245. 1996.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **ISO 25539-3: Cardiovascular implants – Endovascular devices – Part 3: Vena cava filters**. Geneva, 2011. 55 p.

JAEGER, H.J. et al. ***In vitro* Model for the Evaluation of Inferior Vena Cava Filters: Effect of Experimental Parameters on Thrombus Capturing Efficacy of the Vena Tech-LGM Filter.** Journal of Vascular Interventional Radiology, v. 9, p. 259-304, 1998.

KAUFMAN, J.A. et al. **Development of a Research Agenda for Inferior Vena Cava Filters: Proceedings from a Multidisciplinary Research Consensus Panel.** Journal of Vascular Interventional Radiology, v. 20, p. 697–707, 2009.

KINNEY, T.B. **Update on inferior vena cava filters.** Journal of Vascular Interventional Radiology, v. 14, p. 425–440, 2003.

KOSIAK, W.; SWIETON, D.; PISKUNOWICZ, M. **Sonographic inferior vena cava/aorta diameter index, a new approach to the body fluid status assessment in children and young adults in emergency ultrasound - preliminary study.** American Journal of Emergency Medicine, v. 26, p. 320-325, 2008.

LISTER, J. **On the coagulation of the blood.** Proceedings of the Royal Society, v. 12, p. 580-611, 1863.

LORCH, H. et al. **Efficacy of Permanent and Retrievable Vena Cava Filters: Experimental Studies and Evaluation of a New Device.** Cardiovascular Interventional Radiology, v. 25, p. 193-199, 2002.

MARKL, M. et al. **Time resolved three-dimensional magnetic resonance velocity mapping of cardiovascular flow paths in volunteers and patients with Fontan circulation.** European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, v. 39, p. 206-212, 2011.

MARKOU, N. et al. **Pressures in the superior and inferior vena cava and intra-abdominal pressure.** 23rd International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Critical Care Volume 7 Suppl 2, 2003. S88-S89.

MARQUES, L.J. **Tromboembolismo pulmonar.** Medicina, Ribeirão Preto, 1998.31:257-265.

MESQUITA, C.T. et al. **Fatal pulmonary embolism in hospitalized patients. Clinical diagnosis versus pathological confirmation.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 73(3), p. 251-8, 1999.

MOHIADDIN, R.H. et al. **Vena Caval Flow: Assessment with Cine MR Velocity Mapping.** Radiology, v. 177, p. 537-541, 1990.

OLGUN, A.; AKMAN, S.; ERBIL, M.K. **The role of RBC destruction in vascular regions with high turbulence on atherosclerosis.** Medical Hypotheses, v. 63, p. 283–284, 2004.

PALESTRANT, A.M.; PRINCE, M.; SIMON, M. **Comparative *in vitro* evaluation of the nitinol inferior cava filter.** Radiology, v. 145, p. 351-355, 1982.

PROCTOR, M.C.; CHO, K.J.; GREENFIELD, M.D. **Development and Evaluation of Investigational Vena Caval Filters: The Complementary Roles of *in vitro* and *in vivo* Studies.** Journal of Surgical Research, v. 110, p. 241–254, 2004.

SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia Humana: Uma abordagem Integrada.** 5 ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. 957p.

SISKIN, G.P. et al. **Inferior Vena Cava Filters.** eMedicineRadiology, 2009. <<http://emedicine.medscape.com/article/419796-overview>> Acesso em 24/09/2010.

SMOUSE, B.; JOHAR, A. **Is Market Growth of Inferior Vena Cava Filters Justified?** Endovascular Today, February 2010, p. 74-77, 2010.

STEIN, P.D. **Pulmonary embolism.** Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. 208p.

STEIN, P.D.; SABBAAH, H.N. **Measured Turbulence and Its Effect on Thrombus Formation.** Circulation Research, v. 35, p. 608-614, 1974.

TAN, M.; TEH, H. **Effects on IVC diameters in normal subjects with respiration.** Journal of Vascular and Interventional Radiology, v. 21, p. 127, 2010.

THE PREPIC STUDY GROUP. **Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism.** Circulation, v. 112, p. 416–22, 2005.

THOMPSON, R.B.; MCVEIGH, E.R. **Real Time Volumetric Flow Measurements With Complex-Difference MRI.** Magnetic Resonance in Medicine, v. 50, p. 1248-1255, 2003.

TRIOLA, M.F. **Introdução à Estatística.** 7 ed. Rio de Janeiro: Livros técnicos e Científicos, 1999.

WAITE, L., FINE, J. **Review of Basic Fluid Mechanics Concepts.** In: Applied Biofluid Mechanics. New York: McGraw Hill, p. 1-33, 2007.

WERKEMA, M.C.C.; AGUIAR, S. **Otimização Estatística de Processos: como determinar a condição de operação de um processo que leva ao alcance de uma meta de melhoria.** Belo Horizonte: Fundação Cristiano Otoni, 1996. 331p.

XIAN, Z. et al. **Multiple Emboli and Filter Function: An *in vitro* Comparison of Three Vena Cava Filters.** Journal of Vascular Interventional Radiology, v. 6, p. 887-893, 1995.

## APÊNDICE A – PROJETO E ANÁLISE DE EXPERIMENTOS

### A.1 Planejamento fatorial em dois níveis

Box; Hunter; Hunter (1978) explicam que o planejamento fatorial de dois níveis é de grande utilidade em investigações preliminares, quando se deseja saber se determinados fatores têm ou não influência sobre a resposta, e não se está preocupado ainda com uma descrição muito rigorosa desta influência. Quando se deseja apenas fazer uma triagem inicial dos fatores, é vantajoso começar pela execução de um planejamento fatorial incompleto, também chamado planejamento fatorial fracionário.

Um planejamento fatorial requer a execução de experimentos para todas as possíveis combinações dos níveis dos fatores. Havendo  $k$  fatores, isto é,  $k$  variáveis controladas pelo experimentador, o planejamento de dois níveis irá requerer a realização de  $2 \times 2 \times 2 \dots \times 2 = 2^k$  ensaios diferentes, sendo por isto chamado de planejamento fatorial  $2^k$ .

Nos experimentos fatoriais  $2^k$ , os níveis dos fatores podem ser qualitativos ou quantitativos. Dois diferentes operadores (A e B), dois turnos de trabalho de uma indústria (manhã e tarde) e os níveis codificados como “alto” e “baixo” de um fator, são exemplos de níveis qualitativos. Já dois diferentes valores da temperatura de uma coluna (20 e 50 °C), da velocidade de rotação de um agitador (1000 e 2000 rpm) e do tempo de agitação de uma mistura em um reator químico (50 e 60 minutos), são exemplos de níveis quantitativos.

Os experimentos fatoriais  $2^k$  são amplamente utilizados principalmente pelos motivos apresentados:

- A interpretação dos resultados é bastante intuitiva;
- O número de ensaios envolvidos na realização desses experimentos, por fator estudado, é relativamente pequeno;
- Esses experimentos podem ser aumentados, com a inclusão de novos níveis e/ou fatores, quando for necessário realizar uma avaliação mais detalhada do fenômeno que está sendo estudado;

Barros Neto; Scarmínio; Bruns (1995) e Werkema & Aguiar (1996) explicam que quando um efeito de uma variável depende do nível de outra, diz-se que estas variáveis interagem e pode-se calcular o efeito de interação entre elas. A existência da interação torna incorreta a análise isolada do efeito de um único fator. Se o comportamento de um fator não é o mesmo nos dois níveis do outro fator, diz-se que existe interação entre os fatores. O efeito da interação entre dois fatores é definido como a metade da diferença entre os efeitos de um fator nos dois níveis do outro fator. Quando a interação é muito

significativa, os efeitos principais correspondentes apresentam pouco sentido prático.

No modelo estatístico a repetição dos experimentos permite estimar o erro experimental, sendo que a importância de uma interação para um modelo deve decrescer com o número de fatores envolvidos na sua definição.

## A.2 Experimentos fatoriais $2^k$ fracionados

Existem diversas alternativas de como estudar muitas variáveis de uma só vez. Por exemplo, o número de ensaios necessários para a execução de um planejamento fatorial  $2^k$  aumenta exponencialmente com  $k$ , que é o número total de fatores investigados. Se  $k = 4$ , teremos  $2^4 = 16$  ensaios a realizar.

Box; Hunter; Hunter (1978) explicam que os experimentos fatoriais  $2^k$  fracionados são muito empregados nos estágios iniciais de experimentação, quando há um número muito grande de fatores a serem investigados, sendo, portanto, desejável avaliar de forma mais superficial e com o mínimo de tempo e custos os efeitos deste grande número de fatores sobre a variável resposta. A Tabela (a) apresenta os valores dos ensaios para vários fatores.

Tabela (a) – Matriz de planejamento de um experimento fatorial  $2^4$ .

Ensaio	Fatores				Resposta
	F1	F2	F3	F4	
1	-1	-1	-1	-1	
2	+1	-1	-1	-1	
3	-1	+1	-1	-1	
4	+1	+1	-1	-1	
5	-1	-1	+1	-1	
6	+1	-1	+1	-1	
7	-1	+1	+1	-1	
8	+1	+1	+1	-1	
9	-1	-1	-1	+1	
10	+1	-1	-1	+1	
11	-1	+1	-1	+1	
12	+1	+1	-1	+1	
13	-1	-1	+1	+1	
14	+1	-1	+1	+1	
15	-1	+1	+1	+1	
16	+1	+1	+1	+1	

A ocorrência de interação de quatro ou mais fatores é muito rara na prática. Isto significa que se realiza um número muito elevado de

experimentos para obter-se uma grande parcela de informação (interações de ordem superior a três) que, na maioria das vezes, não é necessária, o que configura falta de eficiência do plano experimental adotado. Os experimentos fatoriais  $2^k$  fracionados podem ser utilizados nestes casos. Estes experimentos envolvem apenas uma parte do conjunto completo dos  $2^k$  ensaios e são capazes de fornecer informações sobre os efeitos principais e as interações que envolvem um pequeno número de fatores.

Pode-se realizar um número de ensaios bem menor, correspondente a uma fração do número de ensaios do planejamento completo. Isto é possível, pois o número de efeitos de interação alta aumenta com o número de fatores, sendo que por vezes estes efeitos têm valores pequenos e são destituídos de qualquer importância prática. Também se verifica que, quando o número de variáveis aumenta, crescem as chances de que uma ou mais variáveis não afetem significativamente a resposta.

Como o pesquisador, geralmente, não conhece todas as variáveis que afetam significativamente a resposta, ele não deve excluir fatores potencialmente importantes. Desta forma, é conveniente incluir no estudo, neste estágio inicial, o maior número possível de variáveis, utilizando planejamentos fracionários ao invés de fatoriais completos. Para construir um planejamento fracionário  $2^{4-1}$  com resolução IV, como apresentado na Tabela 2, constrói-se um planejamento completo para os fatores 1, 2 e 3 e para o fator de resolução IV atribui-se o sinal correspondente ao produto das colunas 1, 2 e 3.

Tabela (b) – Matriz de um planejamento experimental fracionado  $2_{IV}^{4-1}$ .

Ensaio	Fatores				Resposta
	F1	F2	F3	F1.F2.F3	
1	-1	-1	-1	-1	
2	+1	-1	-1	+1	
3	-1	+1	-1	+1	
4	+1	+1	-1	-1	
5	-1	-1	+1	+1	
6	+1	-1	+1	-1	
7	-1	+1	+1	-1	
8	+1	+1	+1	+1	

### A.3 Análise de Variância

Para Spiegel (1978), o ajuste de curvas é, na prática, a constatação da relação entre duas ou mais variáveis, a qual deseja expressar tal relação sob a forma matemática, estabelecendo uma equação entre estas variáveis. Realiza-se inicialmente uma coleta de dados exibindo os valores correspondentes das variáveis e plota-se os pontos em um gráfico de coordenadas retangulares. Ao conjunto de pontos chama-se diagrama de dispersão. Traça-se a curva e se esta curva aproxima-se de uma reta, é dita que há uma relação linear entre as variáveis, ou diz-se que é não linear. O ajuste consiste em determinar equações que se ajustem a determinados conjuntos de dados observados. A estimativa do ajuste de uma ou mais variáveis (variáveis dependentes) em função de outras (variáveis independentes) é denominada Regressão.

Triola (1999) define a análise da variância (ANOVA – *Analysis of Variance*) como um método para testar a igualdade de três ou mais médias populacionais, baseado na análise de variâncias amostrais.

Werkema & Aguiar (1996) afirmam que a Análise da Variância é utilizada para verificar se os efeitos principais dos fatores e os efeitos das interações são de fato significativos. Para que as conclusões estabelecidas por meio da análise de variância possam ser consideradas válidas é necessário que os termos de erro sejam independentes, normalmente distribuídos, com a mesma variância em cada tratamento.

O método mais utilizado para se avaliar numericamente a qualidade de ajuste de um modelo é a Análise de Variância. O exame dos resíduos é fundamental na avaliação da qualidade do ajuste de qualquer modelo.

Um modelo que deixe resíduos consideráveis é obviamente um modelo ruim. O modelo ideal não deixaria resíduo algum, pois todas as suas previsões coincidiriam com os resultados observados, conforme Figura (a).

O procedimento usual para a avaliação do desempenho de um modelo começa pela análise dos desvios das observações em relação à média global. O desvio de um valor observado em relação à média de todas as observações,  $(Y_i - \bar{y})$ , pode ser decomposto em duas parcelas, conforme a Equação (a)

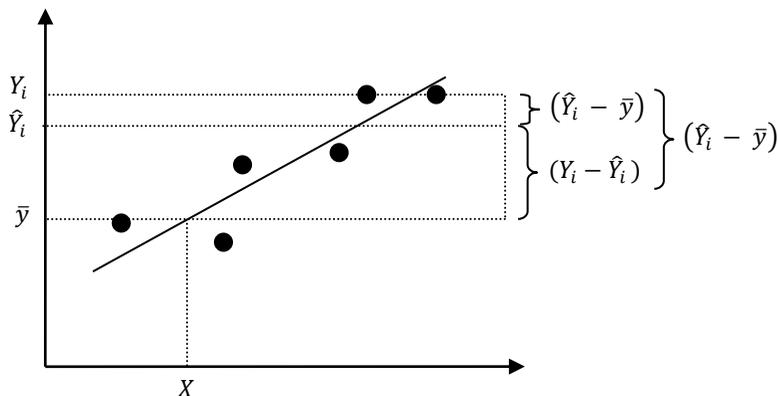
$$(Y_i - \bar{y}) = (\hat{Y}_i - \bar{y}) + (Y_i - \hat{Y}_i) \quad (a)$$

onde:

$(\hat{Y}_i - \bar{y})$  representa o afastamento da previsão do modelo para o ponto em questão  $Y_i$  em relação à média global  $\bar{y}$ ;

$(Y_i - \hat{Y}_i)$  representa a diferença entre o valor observado e o valor previsto;

Figura (a) – Decomposição do desvio em relação da média global.



Fonte: Adaptado de Barros Neto, Scarmínio, Bruns, (1995).

Num modelo bem ajustado essa diferença deve ser pequena, ou seja, o desvio  $(\hat{Y}_i - \bar{y})$  deve ser aproximadamente igual ao desvio  $(Y_i - \bar{y})$ , apresentando as previsões com boa concordância com as observações.

Para comparar os desvios em termos quantitativos, eleva-se a Equação (1) ao quadrado e faz-se o somatório de todos os pontos. Como resultado, temos a Equação (b).

$$\sum(Y_i - \bar{y})^2 = \sum(\hat{Y}_i - \bar{y})^2 + \sum(Y_i - \hat{Y}_i)^2 \quad (b)$$

A soma dos quadrados dos desvios, chamada de somas quadráticas (S.Q.), é representada pela Equação (c):

$$[\text{S.Q. em torno da média}] = [\text{S.Q. devido à regressão}] + [\text{S.Q. residual}] \quad (c)$$

Uma parte da variação total das observações  $Y_i$  em torno da média é descrita pela equação de regressão, e o restante fica por conta dos resíduos. Quanto maior for a fração descrita pela regressão, melhor será o ajuste do modelo.

O maior valor possível de  $R^2$  é um e só ocorrerá se não houver resíduo algum e, portanto, toda a variação em torno da média for explicada pela regressão. Melhor será o ajuste do modelo aos dados observados, quanto mais perto de um estiver o valor de  $R^2$ . De acordo com a Equação (d), denominada de % de variância explicada:

$$R^2 = SQ_R/SQ_T = \sum(\hat{Y}_i - \bar{y})^2 / \sum(Y_i - \bar{y})^2 \quad (d)$$

A Soma Quadrática Residual  $SQ_R$  é composta pela soma devida ao erro puro (erro aleatório) e pela falta de ajuste (dependente do modelo), conforme a Equação (e), a seguir:

$$[\text{S.Q. residual}] = [\text{S.Q. devido erro puro}] + [\text{S.Q. devido falta de ajuste}] \quad (e)$$

A porcentagem máxima de variância explicável pela Regressão é apresentada pela Equação (f):

$$\% \text{ máxima de variância explicável} = (SQ_R + SQ_{\text{faj}}) / SQ_T \quad (f)$$

A Tabela 3 apresenta uma análise de variância para um modelo linear com dois parâmetros.

Tabela (c) – Tabela de análise de variância para o ajuste de um modelo linear de dois parâmetros

Fonte de variação	Soma quadrática	Nº de graus de liberdade	Média Quadrática
<b>Regressão</b>	$\sum(\hat{Y}_i - \bar{y})^2$	1	$MQ_R = SQ_R$
<b>Resíduos</b>	$\sum(Y_i - \hat{Y}_i)^2$	n - 2	$MQ_r = SQ_r / (n-2)$
<b>Total</b>	$\sum(Y_i - \bar{y})^2$	n - 1	

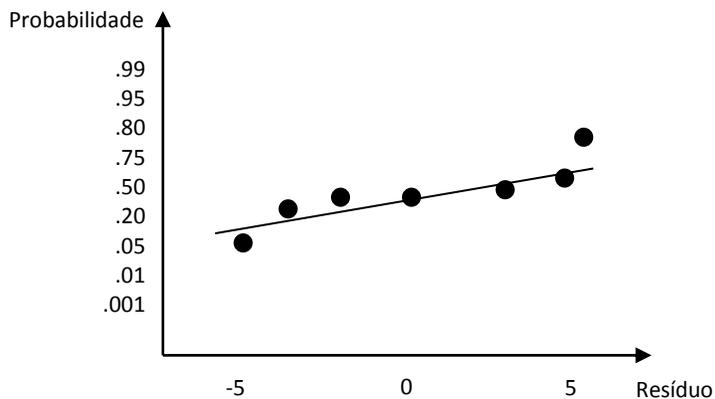
Segundo Box; Hunter; Hunter (1978), para que as conclusões estabelecidas por meio da análise de variância estejam corretas, é necessário que as seguintes suposições sejam válidas:

1. O erro experimental tem distribuição normal: será considerado que a suposição de normalidade está satisfeita se os pontos do gráfico estiverem localizados, aproximadamente, ao longo de uma reta, conforme a Figura (b).

2. A variância do erro experimental é a mesma em todos os tratamentos. A dispersão não deve depender dos níveis dos fatores, ou seja, as faixas de dispersão dos resíduos para os dois níveis de cada fator devem ser aproximadamente iguais, de acordo com a Figura (c).

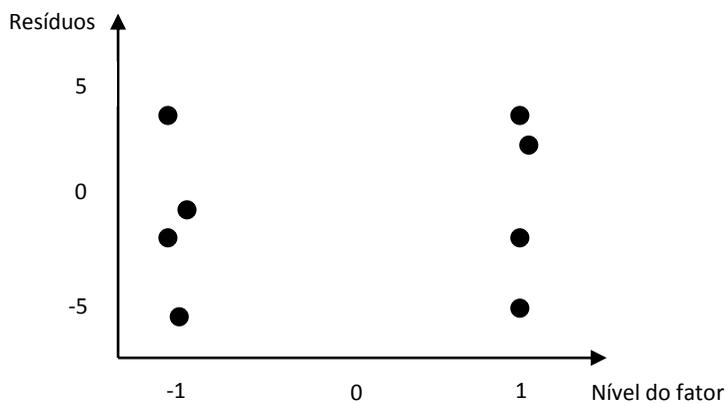
3. Os erros experimentais são independentes: se neste gráfico os resíduos estiverem distribuídos de forma aleatória em torno do eixo horizontal conforme a Figura (c), então será obtida uma indicação da validade da suposição de independência.

Figura (b) – Gráfico da probabilidade normal para os resíduos.



Fonte: Adaptado de Werkema e Aguiar (1996).

Figura (c) – Gráfico de resíduos em função dos níveis de fatores.



Fonte: Adaptado de Werkema e Aguiar (1996).

Por exemplo, em um experimento  $2^2$ , quando a análise de variância indica que os efeitos principais dos fatores e o efeito da interação são significativos, o modelo de regressão que deve ser ajustado é:

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_{12} x_1 x_2 + \varepsilon \quad (g)$$

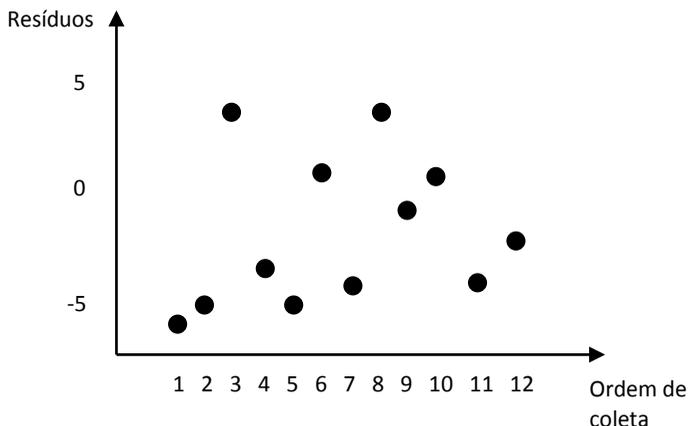
onde  $x_1$  e  $x_2$  são variáveis que representam os níveis dos fatores A e B, respectivamente,  $\beta_0$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  e  $\beta_{12}$  são os coeficientes de regressão e  $\varepsilon$  é um componente do erro aleatório (erro experimental).

Em outra situação, se a análise de variância indicar que apenas o efeito do fator A é significativo, o modelo a ser ajustado aos dados é dado por:

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \varepsilon \quad (h)$$

Para o ajuste do modelo de regressão é usual que as variáveis  $x_i$ , que representam os níveis dos fatores, sejam utilizadas sob uma forma codificada. As principais vantagens do emprego desta codificação são a facilidade computacional e maior precisão na estimativa dos coeficientes do modelo de regressão além da maior facilidade de interpretação das estimativas dos coeficientes do modelo.

Figura (d) – Gráfico de resíduos em função dos níveis de fatores.



Fonte: Adaptado de Werkema e Aguiar (1996).

#### A.4 Distribuição F

Triola (1999) escreve que os métodos da ANOVA utilizam a distribuição F, e que esta distribuição apresenta as seguintes propriedades:

- a) A distribuição F não é simétrica; é assimétrica à direita;
- b) Os valores de F podem ser zero ou positivos, mas nunca negativos;
- c) Há uma distribuição F diferente para cada par de graus de liberdade (do numerador e do denominador).

Myers & Montgomery (1995) afirmam que para determinar a significância estatística da regressão, deve-se utilizar o teste F, que só é empregado para uma distribuição normal dos resíduos.

Quando os erros seguem uma distribuição normal, a análise da variância usa as médias quadráticas para testar se a equação de regressão é estatisticamente significativa. Se  $\beta_1 = 0$ , não há relação entre X e y, demonstra-se que a razão entre as médias quadráticas  $MQ_R$  e  $MQ_r$  segue uma distribuição F:

$$MQ_R/MQ_r \approx F_{1, n-2} \quad (i)$$

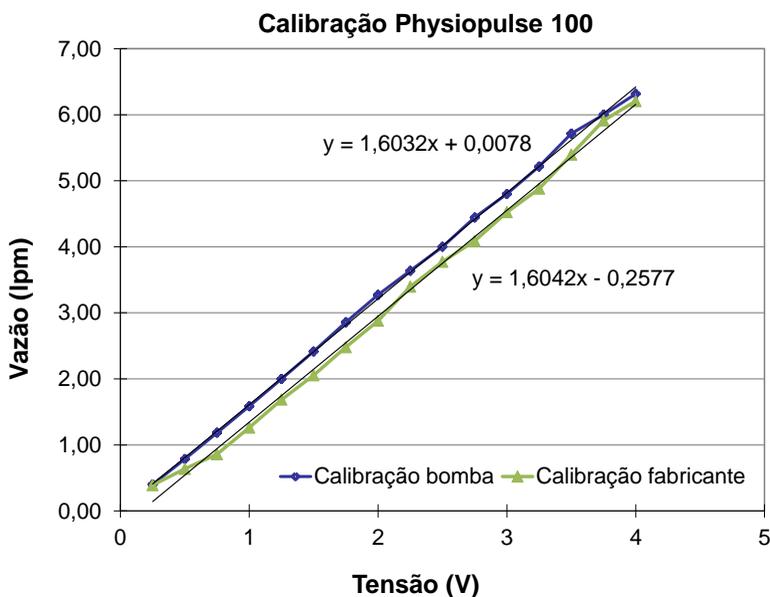
onde 1 e n-2 são os números de graus de liberdade da média quadrática devida à regressão e da média quadrática residual, respectivamente. Pode-se testar a hipótese nula (definida a seguir no item 2.4.5) para  $\beta_1 = 0$  usando-se o valor efetivamente calculado para  $MQ_R/MQ_r$ , comparando-se com o valor tabelado de  $F_{1, n-2}$  no nível de confiança desejado. Verificado que  $MQ_R/MQ_r$  é maior que o valor tabelado de  $F_{1, n-2}$  a possibilidade que  $\beta_1 = 0$  deve ser descartada. Desta forma, existe evidência estatística suficiente para apresentar uma relação linear entre as variáveis y e X, ou seja, quanto maior o valor de  $MQ_R/MQ_r$ , melhor.

Box; Hunter; Hunter (1978) sugerem que para uma regressão não seja apenas estatisticamente significativa, mas também útil para fins preditivos, o valor da razão  $MQ_R/MQ_r$  deve ser no mínimo de quatro a cinco vezes o valor de  $F_{1, n-2}$  tabelado.

## APÊNDICE B – CALIBRAÇÃO DA BOMBA CIRCULATÓRIA

A vazão média utilizada nos experimentos pode ser regulada pelo controle da bomba Physiopulse 100. A vazão é ajustada através da inserção de um valor de tensão (em volts) no software de controle da bomba. A bomba é calibrada previamente pelo fabricante. Entretanto, uma nova calibração foi realizada onde a vazão mássica média da bomba foi conferida através da medição do tempo de bombeamento de uma determinada massa do fluido de trabalho (solução aquosa de glicerina). As curvas da nova calibração e da calibração do fabricante foram comparadas. Curvas de tendência lineares foram ajustadas sobre os pontos de medição.

Figura (e) – Gráfico da calibração da bomba Physiopulse 100.



Foram registradas diferenças entre os valores sugeridos pelo fabricante e os valores medidos na nova calibração. A curva de ajuste da nova calibração foi utilizada para determinação da vazão das condições utilizadas nos experimentos.

# ANEXO A – SOFTWARE DE CONTROLE DA BOMBA

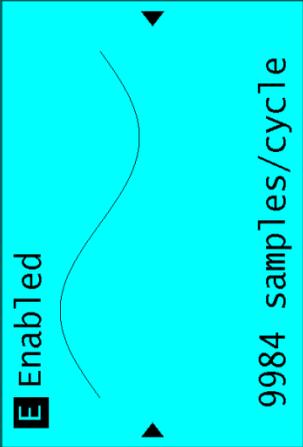
Function Generator - LabView configuration  
File Edit View Action Help

▶  Stopped

DAQ Rate: 9.984kHz (Internal)

CHANNEL : CH0 ▲▼

Enabled



9984 samples/cycle

PATTERN :	Sine ▲▼
AMPLITUDE :	750.0mV ▲▼
DC LEVEL :	1.000V ▲▼
PHASE :	0.00° ▲▼
DUTY CYCLE:	50.00% ▲▼
MULTIPLIER:	X1 ▲▼
GATE RATIO:	100.0% ▲▼

SWEEP MODE: off ▲▼

BASE FRQ : 1.000HZ ▲▼