

Nuno Miguel de Sá Pimentel

## **Infeções em Cateteres de Hemodialisados**

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2014



Nuno Miguel de Sá Pimentel

## **Infeções em Cateteres de Hemodialisados**

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2014

Nuno Miguel de Sá Pimentel

## **Infeções em Cateteres de Hemodialisados**

Assinatura do aluno

---

\_\_\_\_\_

Data de Aprovação

\_\_\_\_\_

(Prof. Doutora Maria Pia Ferraz)

“Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para  
obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.”

## Resumo

O principal órgão excretor do organismo humano é o rim. Quando não está em normal ritmo de funcionamento, vai levar ao aparecimento de lesões reversíveis como a insuficiência renal aguda e irreversíveis referentes às lesões na insuficiência renal crónica.

Como o transplante renal, nem sempre é uma alternativa viável devido ao escasso número de dadores, é importante uma rápida identificação dos sintomas e diagnóstico da doença renal, com o intuito de impedir a progressão da insuficiência renal.

Relativamente à hemodiálise, uma forma de terapia de substituição renal, o seu acesso pode ser por três vias, a fístula arteriovenosa, o enxerto e o cateter. Este último, apesar de estar associado a altas taxas de infeção é utilizado quando não é possível utilizar a fístula arteriovenosa ou então, quando é necessário um rápido acesso à circulação sanguínea.

No cateter, é frequente a infeção pela flora comensal do organismo humano e também por microrganismos patogénicos. Esta é a principal limitação do uso de cateter em hemodiálise como acesso vascular.

Dentro dos microrganismos que colonizam a superfície dos cateteres destacam-se o *Staphylococcus aureus*, o *Staphylococcus epidermidis*, a *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida albicans*, que estão frequentemente associados a altas taxas de infeção, bem como a formação de biofilmes nas superfícies poliméricas do cateter.

O tratamento nem sempre é fácil devido às várias resistências que os microrganismos apresentam contra os antibióticos. Mesmo assim, diversas alternativas vão surgindo para contrariar este facto como o uso de quelantes, antibióticos no lúmen do cateter, etanol e até mesmo o uso de mel.

## **Abstract**

The main excretory organ of the human body is the kidney. When it is not working at a normal pace, will lead to the appearance of reversible lesions on acute renal failure and irreversible lesions on chronic renal failure.

As renal transplantation is not always available due to the small number of donors, it is important identify the symptoms and make the diagnosis of kidney disease in order to prevent the progression of renal failure.

Concerning dialysis, a form of renal replacement therapy, the vascular access may be from three sources, arteriovenous fistula, the graft and the catheter. The last one despites being associated with high infection rates is used when it is not possible the use of an arteriovenous fistula or, when rapid vascular access to the bloodstream is necessary.

In catheter infection is common commensal bacterial flora of the human body, and also by pathogenic microorganisms. This is the main limitation of the catheter as vascular access in hemodialysis.

Within the microorganisms that colonize the surface of catheters stand out *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans*, which are often associated with high rates of infection, as well as the formation of biofilms on polymeric catheter surfaces.

The treatment is not always easy due to various microorganisms which exhibit resistance against antibiotics. Even so, several alternatives are emerging to counteract this as the use of chelating agents, antibiotics into the lumen of the catheter, ethanol and even the use of honey.

## **Agradecimentos**

Na realização desta dissertação de mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas contei com o importante e imprescindível apoio de algumas pessoas que tornaram esta tarefa muito mais agradável e possível de ser concretizada, a quem estarei eternamente grato.

À Professora Doutora Maria Pia Ferraz tenho a agradecer toda a disponibilidade demonstrada sempre que necessitei. Além disso a sua orientação, apoio, sabedoria transmitida, opiniões e críticas construtivas, ajuda na procura da solução para as dúvidas e problemas que surgiram ao longo deste trabalho e palavras de incentivo foram fundamentais.

À minha grande amiga Ana Rita Beleza que durante estes anos aventureiros de faculdade mostrou-se um fundamental pilar na minha vida, onde sem ela sei que muitos momentos difíceis seriam ainda mais penosos de ultrapassar, agradeço para sempre todo o tempo precioso e paciência demonstrados, obrigado.

Por último, sei que sozinho nada teria sido possível dirijo um especial agradecimento à minha mãe, irmã e avó por todo o apoio, força, compreensão e carinho que demonstraram durante esta fase especial da minha vida. Foi devido a elas que cheguei aqui.

## Índice

I.	INTRODUÇÃO.....	1
II.	O RIM.....	3
III.	INSUFICIÊNCIA RENAL.....	9
1.	Insuficiência Renal Aguda .....	11
i.	Causas da IRA .....	11
❖	Pré-renal.....	12
❖	Pós-renal .....	13
❖	Renal .....	13
ii.	Prevenção da IRA.....	15
iii.	Diagnóstico da IRA .....	16
iv.	Tratamento da IRA .....	16
2.	Insuficiência renal crónica .....	16
i.	Causas da IRC .....	18
ii.	Fatores de Risco .....	19
iii.	Diagnóstico da IRC .....	20
iv.	Fases da IRC.....	21
v.	Tratamento da IRC .....	23
IV.	TERAPIAS DE SUBSTITUIÇÃO RENAL .....	25
1.	Diálise peritoneal.....	25

2.	Hemodiálise.....	26
i.	Locais de tratamento.....	28
ii.	Acesso Vascular para Hemodiálise .....	29
❖	FAV .....	29
❖	Enxerto.....	30
❖	Cateter.....	31
iii.	Classificação de cateteres em hemodiálise.....	31
3.	Problemas associados à terapia de substituição renal .....	33
V.	INFEÇÕES EM HEMODIÁLISE.....	36
1.	Papel do cateter na infecção.....	36
2.	Diagnóstico de infecção .....	38
3.	Biofilmes .....	39
i.	Definição de biofilme .....	40
ii.	Estrutura e composição do biofilme .....	40
iii.	Mecanismos envolvidos na formação e acumulação dos biofilmes.....	43
4.	Bactérias.....	44
i.	Bactérias Gram positivas .....	44
❖	<i>Staphylococcus spp.</i> .....	44
	<i>Staphylococcus aureus</i> .....	45
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> .....	46
ii.	Bactérias Gram negativas .....	47

❖ <i>Pseudomonas spp.</i> .....	48
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	48
5. Fungos .....	48
i. <i>Candida spp.</i> .....	49
❖ <i>Candida albicans</i> .....	49
6. Prevenção e tratamento de infeções associadas ao uso dos cateteres .....	50
i. Técnica asséptica .....	51
ii. Protocolos de cuidados nos cateteres .....	51
iii. O papel do design, estrutura e posicionamento do cateter .....	51
iv. Cateteres <i>tunneled cuff</i> vs cateteres <i>non-tunnelled cuff</i> .....	52
v. Local de inserção do cateter .....	52
vi. Antibióticos tópicos.....	53
vii. Colocação de antibióticos no lúmen do cateter.....	53
viii. Citrato de sódio (anticoagulante/quelante) .....	54
ix. Taurolidina .....	54
x. Etanol.....	55
xi. Mel.....	55
xii. Erradicação nasal de <i>S. aureus</i> .....	56
xiii. Cateteres impregnados em antibiótico .....	56
xiv. Antitrombóticos .....	57
xv. Aspirina.....	58

VI.	CONCLUSÃO.....	58
VII.	BIBLIOGRAFIA.....	61

## Índice de Figuras

Figura 1: Secção Longitudinal do Rim e Ureter (Seeley <i>et alli</i> , 2003). .....	4
Figura 2: Unidade funcional do Rim- Nefrónio (Seeley <i>et alli</i> , 2003).....	5
Figura 3: Histologia do Nefrónio (Seeley <i>et alli</i> , 2003).....	7
Figura 4: Débito Renal (Seeley <i>et alli</i> , 2003).....	8
Figura 5: Tratamento da Insuficiencia renal aguda (adaptado de Costa <i>et alli</i> , 2003)...	16
Figura 6: Mecanismo de DP (adaptado de Manual Merck, 2009b).....	25
Figura 7: Vantagens e desvantagens da DP (adaptado de Grupo CHR, 2014). .....	26
Figura 8 : Sistema de circulação sanguíneo durante a Hemodiálise (Seeley <i>et alli</i> , 2003). .....	27
Figura 9: Vantagens e desvantagens de hemodiálise (adaptado de Foote e Manley, 2008).....	28
Figura 10: FAV do antebraço (adaptado National kidney e urologic diseases informantion clearinghouse, 2010).....	29
Figura 11: Um tipo de enxerto (adaptado de (National kidney and urologic diseases informantion clearinghouse, 2010).....	30
Figura 12: Cateter venoso para hemodiálise de acesso temporário (National kidney and urologic diseases informantion clearinghouse, 2010). .....	31
Figura 13: Primeiros cateteres a serem utilizados: Cateter <i>double-lumen</i> de silicone (adaptado de Canaud <i>et alli</i> , 2004).....	32
Figura 14: Classificação dos cateteres em hemodiálise (adaptado de Lés <i>et alli</i> , 2013)	32
Figura 15: Cateter <i>double-lumen</i> de longo período com sistema de ancoragem <i>dacron cuff</i> que permite a ancoragem subcutânea (adapado de Medicinanet, 2013). .....	33

Figura 16: Cateter <i>double-lumen</i> de tempo reduzido sem o sistema de ancoragem <i>dacron cuff</i> (adaptado de Lés <i>et alli</i> , 2013). .....	33
Figura 17: Modelo do Mosaico Heterógeno (adaptado de Elsa <i>et alli</i> , 2012). .....	41
Figura 18: Modelo em forma de cogumelo (adapatado de Elsa <i>et alli</i> , 2012). .....	41
Figura 19: Mecanismos envolvidos na formação de biofilmes (Monotorização e modelação da estrutura de biofilmes). .....	43
Figura 20: Algoritmo de tratamento de cateteres dependendo do tipo de microrganismo (adaptado de Neves <i>et alli</i> , 2010). .....	50

## **Índice de Tabelas**

Tabela 1: Biomarcadores renais (adaptado de K/DOQI, 2002).....	17
Tabela 2: Grau de risco na IRC (Junior, 2004). .....	19
Tabela 3: Classificação da IRC segundo taxa de filtração glomerular (adaptado de Early Identification and Management of Chronic Kidney Disease in Adults in Primary and Secondary Care, 2012; Gall e Moore, 2009; K/DOQI, 2002). .....	21
Tabela 4: Complicações mais comuns associadas a Hemodiálise (adaptado de NFK, 2013). .....	35

**Lista de Abreviaturas**

**ADN** – Ácido desoxirribonucleico

**ADNe** – Ácido desoxirribonucleico extracelular

**AINE** – Anti-inflamatório não esteroide

**ARN** – Ácido Ribonucleico

**BRA** – Bloqueadores dos recetores de angiotensina II

**DP** – Diálise peritoneal

**FAV** – Fístula arteriovenosa

**GN** – Glomerulonefrite aguda

**IECA** – Inibidor da enzima conversora da angiotensina II

**IRA** – Insuficiência renal aguda

**IRC** – Insuficiência renal crónica

**IRT** – Insuficiência renal terminal

**LPS** – Lipopolissacarídeos

**MEC** – Matriz extracelular

**MRSA** – *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina

**NPP** – Nutrição parenteral prolongada

**NTA** – Necrose tubular aguda

**SPE** – Substância polimérica extracelular

**TFG** – Taxa de filtração glomerular

**UFC** – Unidade formadora de colónia

**VIH** – Vírus da imunodeficiência humana

## I. INTRODUÇÃO

A hemodiálise é uma forma de tratamento que consiste na remoção das substâncias tóxicas do sangue, quando um paciente tem perda total ou quase total da função renal. As máquinas de hemodiálise atuam como um rim artificial no tratamento da insuficiência renal aguda (IRA) e insuficiência renal crónica (IRC) (National Kidney Foundation, 2006; Ronco e Bellomo, 1998). A insuficiência renal é a perda da função e destruição dos nefrónios; é uma situação clínica na qual a função renal falha e os pacientes necessitam de recorrer a uma terapia de substituição renal, como a diálise peritoneal (DP), a hemodiálise ou o transplante (Andreoli, 2001; Bonfante *et alli*, 2011).

Para a realização do tratamento de hemodiálise é necessária a criação de um acesso vascular temporário ou permanente, consoante as situações. O acesso vascular temporário pode ser obtido através da utilização de cateteres *cuffed* ou *non-cuffed*. A hemodiálise crónica necessita de acesso vascular permanente, que pode ser mantido durante meses ou mesmo anos, sendo o mais aconselhável a fístula arteriovenosa (FAV). Na impossibilidade de utilização desta, pode-se recorrer ao uso de um enxerto. Os cateteres devem ser apenas utilizados em situações agudas quando é necessário um acesso vascular imediato, ou em pacientes nos quais o acesso vascular permanente é problemático (Allon e Work, 2007; National Kidney Foundation, 2006).

O uso de cateteres em pacientes hemodialisados é uma das preocupações dos nefrologistas devido às complicações associadas a infeções, uma vez que são a segunda causa de internamento hospitalar e morte entre esta população; podem ser geradas em ambulatório ou no próprio meio hospitalar (Allon *et alli*, 2003; Bloembergen *et alli*, 1999).

Os cateteres são usados em cerca de 80 % dos pacientes que iniciam hemodiálise e em 25% dos pacientes prevalentes, como uma ponte para um acesso vascular permanente ou quando se esgotam as opções de um acesso permanente. No entanto, os pacientes dependentes de cateteres possuem um maior risco de desenvolvimento de infeções. Quando isto acontece, os pacientes hemodialisados que dependem de um cateter apresentam sintomas de infeção e o diagnóstico é assumido como infeção bacteriológica relacionada com o cateter (Collins *et alli*, 2009).

Há suspeita de uma infecção bacteriológica relacionada com o cateter quando um paciente desenvolve surtos de febre (temperatura corporal  $\geq 37^{\circ}\text{C}$ ) ou calafrios. São também sinais de infecção: uma secreção purulenta no local de saída do cateter, mal-estar, estado mental alterado e situações de hipotensão inexplicáveis (pressão arterial sistólica  $<90$  mmHg) (Allon, 2009).

A nível bacteriológico são encontrados com muita frequência microrganismos da flora comensal da pele associados a infecções, tais como, *S.epidermidis*, *S.aureus* e bacilos Gram negativos (Fernandez-Hidalgo *et alli*, 2006; Maya *et alli*, 2007; Mokrzycki *et alli*, 2006; Peterson *et alli*, 2009; Poole *et alli*, 2004; Vardhan *et alli*, 2002).

Esta dissertação tem como objetivo a revisão de características, como a insuficiência renal, as formas de terapia de substituição renal existentes, infecções bacteriológicas em cateteres e formas de prevenção e tratamento de uma doença muito prevalente nos dias de hoje e que continua a afetar uma parte significativa da população mundial.

A recolha de informação foi efetuada através da base de dados *MEDLINE*, com interface de pesquisa Pubmed (<http://www.pubmed.com>), assim como revistas científicas onde estão publicados inúmeros artigos de revisão com extrema utilidade ao longo deste trabalho de pesquisa bibliográfica. Esta centrou-se, maioritariamente, em artigos que permitissem responder aos objetivos previamente definidos.

Os principais termos usados para a pesquisa foram: *acute renal insufficiency*, *bacteremia hemodialysis*, *bacteremia infections*, *biofilms*, *catheters infections*, *chronic renal insufficiency*, *end stage-renal disease*, *hemodialysis*, *kidney disease*, *renal failure*.

Ao longo desta dissertação, dividida em capítulos, sendo o primeiro correspondente à introdução do tema – “Infeções em cateteres de hemodialisados”. Seguidamente, no segundo capítulo dar-se-á particular atenção ao rim, o principal órgão envolvido nas patologias que necessitam de hemodiálise, analisando a sua fisiologia e histologia. Por sua vez, no terceiro capítulo vão ser analisadas a IRA e IRC. Já no quarto capítulo, vão ser abordados os tratamento de substituição renal mais utilizados, DP e hemodiálise, dada a escassez de órgãos para transplante (Associação portuguesa de urologia, 2010). Neste, além de serem definidas as terapias, também se irá averiguar quais os problemas associados à hemodiálise, os três tipos de acesso vascular para hemodiálise: a FAV (usada para um acesso vascular permanente e o ideal a ser utilizado), o enxerto, e por último o

cateter (usado em casos de hemodiálise aguda, compreende normalmente, o acesso vascular temporário). Também irá ser realizada uma breve abordagem relativa à classificação dos cateteres utilizados nesta terapia (National kidney e urologic diseases informantion clearinghouse, 2010). No quinto capítulo, introduzir-se-á o papel do cateter nas infeções, formas de diagnóstico destas, biofilmes desenvolvidos nos cateteres, bactérias e fungos intervenientes e prevenção e tratamento das infeções. Por último, no sexto capítulo, a conclusão desta dissertação e no sétimo capítulo, a bibliografia, onde estarão os dados bibliográficos utilizados durante a dissertação.

## II. O RIM

Os principais órgãos excretores do corpo humano são os rins. Apesar de existirem outros órgãos que apresentam a mesma função, como a pele, o fígado, os pulmões e os intestinos, se os rins deixarem de exercer a sua função, o processo de excreção fica comprometido, visto que, os outros órgãos não são suficientemente compensadores da atividade excretora que os rins exercem no seu normal funcionamento. Na função renal destacam-se a (1) filtração do sangue; (2) a regulação do volume sanguíneo; (3) a regulação da concentração de solutos no sangue; (4) a regulação do pH do líquido extracelular; (5) a regulação da síntese de glóbulos vermelhos; (6) a síntese da vitamina D (Seeley *et alli*, 2003).

- (1) Principalmente ficam retidas no sangue as proteínas e células sanguíneas, sendo produzido um grande volume de filtrado. Grande parte deste é reabsorvido para o sangue juntamente com os iões e as moléculas úteis ao organismo humano. Permanecem no volume de filtrado não reabsorvido um pequeno volume de água, produtos de degradação metabólicos, moléculas tóxicas e iões em excesso. Desta forma, ocorre a formação de urina como resultado dos produtos de degradação que são excretados para o filtrado.
- (2) O controlo do volume de líquido extracelular no organismo é feito pelos rins, sendo possível a produção de um grande volume de urina diluída, como também, um pequeno volume de urina concentrada.
- (3) Os rins ajudam na regulação da concentração dos principais iões do organismo como  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{HPO}_4^{2-}$ .

- (4) Como é conhecido os iões  $H^+$  estão intimamente envolvidos na regulação do valor de pH, daí que os rins segregam quantidades diferentes deste ião para regular o pH do líquido extracelular de acordo com as necessidades do organismo.
- (5) É segregada pelos rins a hormona eritropoietina, que regula a síntese dos glóbulos vermelhos na medula óssea.
- (6) A síntese de vitamina D está também intimamente relacionada com o sistema renal tendo em conta que, os rins participam ativamente no controlo dos níveis de  $Ca^{2+}$  no organismo (Seeley *et alli*, 2003).

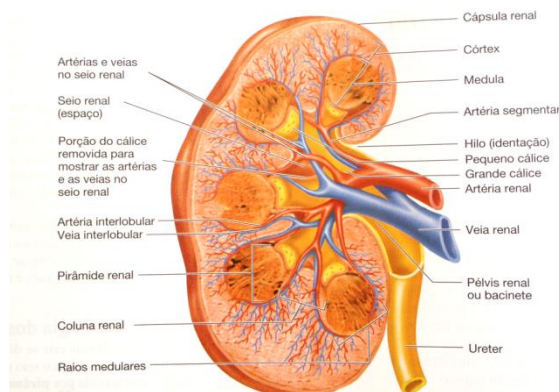


Figura 1: Secção Longitudinal do Rim e Ureter (Seeley *et alli*, 2003).

Os rins (figura 1) são órgãos conhecidos vulgarmente pela sua forma característica de feijão, apresentando aproximadamente o tamanho de um punho fechado. Localizam-se junto à parede posterior por detrás do peritoneu de cada lado da coluna vertebral. Os rins estendem-se desde o nível da última vértebra torácica ( $T_{12}$ ), ou dorsal, até à terceira vértebra lombar ( $L_3$ ) e estão, parcialmente protegidos pela caixa torácica. Relativamente ao seu tamanho, medem cerca de 11 cm de comprimento, 5 cm de largura e 3 cm de espessura, pesando aproximadamente 130 g. Cada rim é revestido por uma camada de tecido conjuntivo fibroso denominada cápsula renal, e que, por sua vez é revestida por uma densa camada de tecido adiposo chamada de gordura peri-renal, tendo como função a proteção de choques mecânicos. Tanto os rins como o tecido adiposo que os reveste estão ancorados à parede abdominal por uma fina bainha de tecido conjuntivo laxo, a fásia renal. A artéria e os nervos renais entram por uma zona denominada hilo, existente no bordo interno de cada rim e saem também dessa zona, a veia renal e os ureteres (figura 1). O hilo abre-se numa cavidade denominada seio renal, que contém tecido adiposo e tecido conjuntivo (Seeley *et alli*, 2003).

Relativamente à anatomia interna e histologia dos rins, que se podem dividir na secção frontal do rim no córtex, e na medula interna que rodeia o seio renal. A região medular é constituída por pirâmides renais, em forma de cone. Os raios medulares (prolongamentos das pirâmides), projetam-se para o córtex, enquanto que os prolongamentos do córtex (colunas renais), se projetam entre as pirâmides. A divisão entre o córtex e a medula é determinada pela base de cada pirâmide, estando os seus vértices (papilas renais), dirigidos para o seio renal. Os pequenos cálices, para dentro dos quais se projetam as papilas renais, são câmaras em forma de funil. A junção de vários cálices vai dar origem a estruturas idênticas, mas de maiores dimensões chamadas de grandes cálices. O bacinete, rodeado pelo seio renal, é formado pela convergência dos grandes cálices para formar um canal. O bacinete diminui gradualmente de tamanho, transformando-se num tubo de menor diâmetro, formando o ureter, que sai do rim e assegura a sua ligação à bexiga. Após a formação da urina nos rins, ela passa das papilas para os pequenos cálices e destes para os grandes cálices, acumulando-se no bacinete, saindo do rim através do ureter (Seeley *et alli*, 2003)

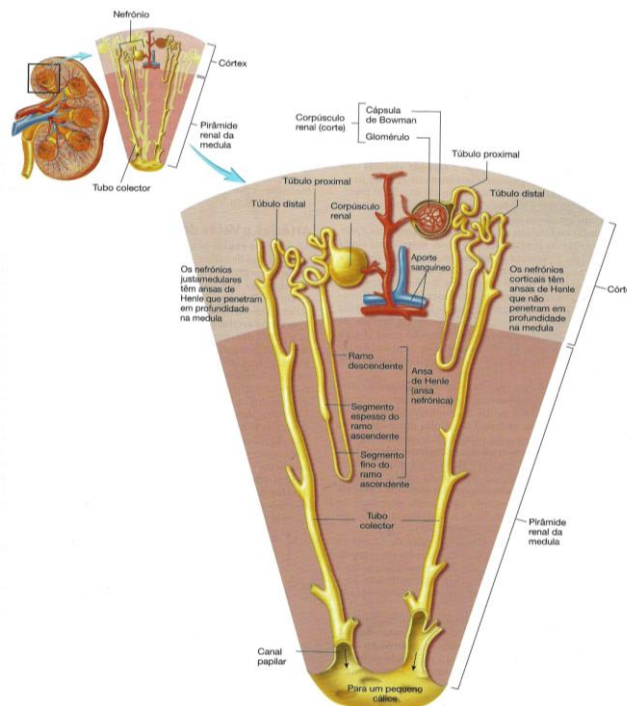


Figura 2: Unidade funcional do Rim- Nefrónio (Seeley *et alli*, 2003).

O nefrónio é a unidade histológica e funcional do rim (figura 2), sendo constituído por uma estrutura tubular com uma porção terminal dilatada – a cápsula de Bowman, um túbulo contornado proximal – a ansa de Henle, e um túbulo contornado distal. Este

desemboca num tubo coletor, transportando a urina do córtex renal para a papila. Na proximidade da extremidade da papila renal, a fusão de vários tubos coletores origina o canal capilar (tubo de grande diâmetro), que drena nos pequenos cálices. Na região cortical estão situados o corpúsculo renal e os túbulos contornados proximal e distal, enquanto que na medula renal se encontram os tubos coletores, parte das ansas de Henle e os canais papilares (Seeley *et alli*, 2003).

Os nefrónios junto à medula denominam-se nefrónios justamedulares. Estes apresentam ansas de Henle muito compridas, que penetram profundamente na medula (Seeley *et alli*, 2003).

A maior parte dos nefrónios são corticais e, ao contrário dos anteriormente mencionados, as suas ansas de Henle não penetram profundamente na medula. Apenas uma pequena percentagem de nefrónios, cerca de 15%, se denominam justamedulares. Cada corpúsculo renal, ou corpúsculo de Malpighi, é composto pela extremidade mais larga do nefrónio, a cápsula de Bowman e por uma rede de capilares, o glomérulo. A parede da cápsula de Bowman apresenta indentações que formam uma cavidade de parede dupla. Estas indentações são preenchidas por emaranhados de capilares, semelhantes a um novelo de lã, que formam o glomérulo. Os líquidos passam do glomérulo para a cápsula de Bowman e posteriormente são drenados para o túbulo proximal (Seeley *et alli*, 2003).

A cápsula de Bowman é composta por 2 camadas: a camada externa – camada parietal, e uma camada mais interna – camada visceral. A primeira é composta por epitélio pavimentoso simples, que se torna cúbico no início do túbulo proximal, enquanto que a segunda é formada por células especializadas denominadas de podócitos, que envolvem os capilares glomerulares (Seeley *et alli*, 2003).

As células endoteliais dos capilares glomerulares apresentam aberturas ou fenestras como também outros orifícios denominados fendas de filtração entre as extensões citoplasmáticas pediculares, ou pedicelos, dos podócitos que compõem a camada visceral da cápsula de Bowman. A membrana de filtração renal é constituída pelo epitélio endotelial, a membrana basal e os podócitos da cápsula de Bowman, que no primeiro passo da formação de urina, é atravessada pelo líquido que passa dos capilares glomerulares para o lúmen da cápsula (Seeley *et alli*, 2003).

A irrigação do glomérulo é efetuada por uma arteríola aferente, sendo a sua drenagem feita pela arteríola eferente, ambas apresentando uma camada de músculo liso na sua parede. As células musculares lisas modificam-se para formar uma bainha em torno da arteríola no ponto em que a arteríola aferente entra no corpúsculo renal. Estas células modificadas são denominadas células justaglomerulares. Entre as arteríolas aferente e eferente encontra-se uma parte do túbulo distal, adjacente ao corpúsculo renal. A mácula é composta pelas células especializadas dessa área. As células justaglomerulares da arteríola aferente estão em íntimo contacto com as células da mácula densa, formando o aparelho justaglomerular (Seeley *et alli*, 2003).

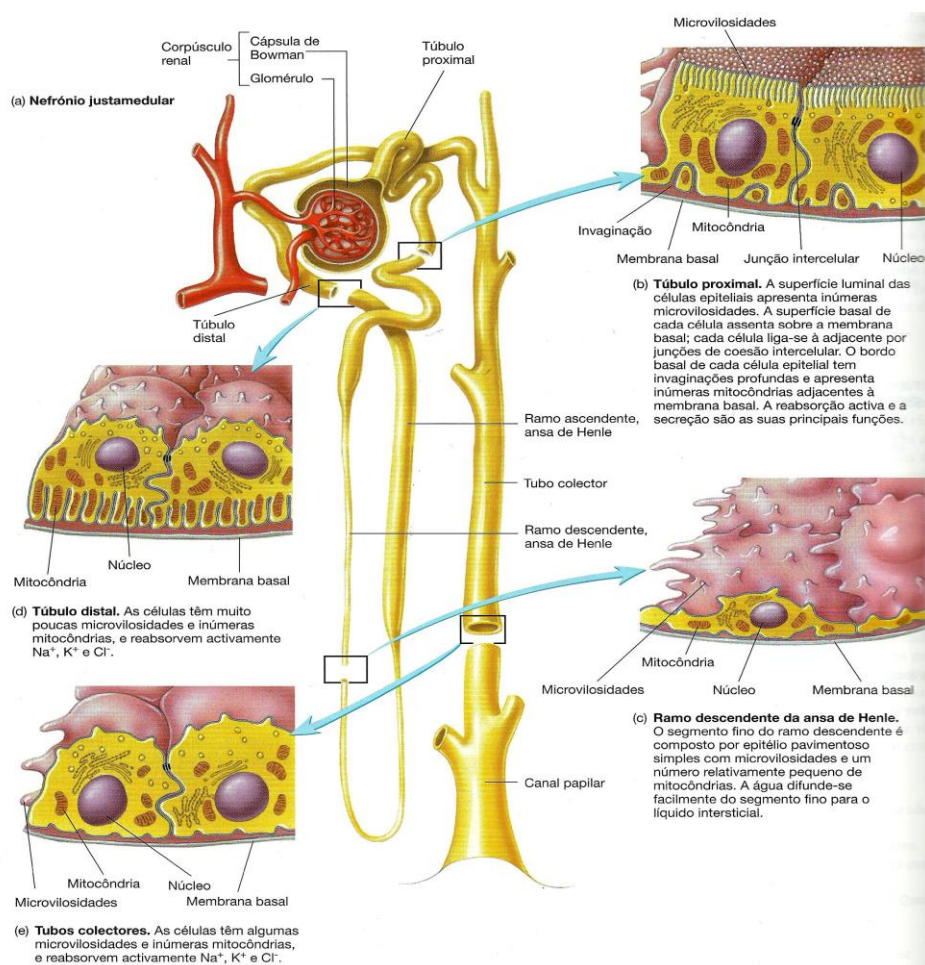


Figura 3: Histologia do Nefrônio (Seeley *et alli*, 2003).

As paredes do túbulo contornado proximal (figura 3) são compostas por epitélio cúbico simples, cujas células assentam sobre a membrana basal, que forma a superfície externa

do túbulo. A superfície luminal das células contém muitas microvilosidades (Seeley *et alli*, 2003).

As ansas de Henle (ansas nefrônicas) são prolongamentos dos túbulos proximais, constituídas por um ramo descendente e um ramo ascendente (figura 3). O primeiro segmento do ramo descendente tem uma estrutura idêntica à do túbulo proximal, mas o segmento que penetra na medula torna-se extremamente fino próximo da extremidade da ansa (Seeley *et alli*, 2003). Após o lúmen ficar mais estreito verifica-se uma transição abrupta do epitélio cúbico simples para o epitélio pavimentoso simples. A mesma alteração acontece no ramo ascendente da ansa de Henle. O segmento espesso da ansa dirige-se de novo para o glomérulo e termina dando origem ao túbulo distal, junto à mácula densa (Seeley *et alli*, 2003). Os túbulos contornados distais não são tão compridos como os túbulos contornados proximais e são compostos por epitélio cúbico simples. Os tubos coletores são originados pela junção dos tubos contornados distais de muitos nefrônios, sendo constituídos por epitélio cúbico simples e de diâmetro superior ao dos outros segmentos do nefrônio. Estendem-se ao longo da medula até ao vértice das pirâmides renais e formam a maior parte dos raios medulares (Seeley *et alli*, 2003).

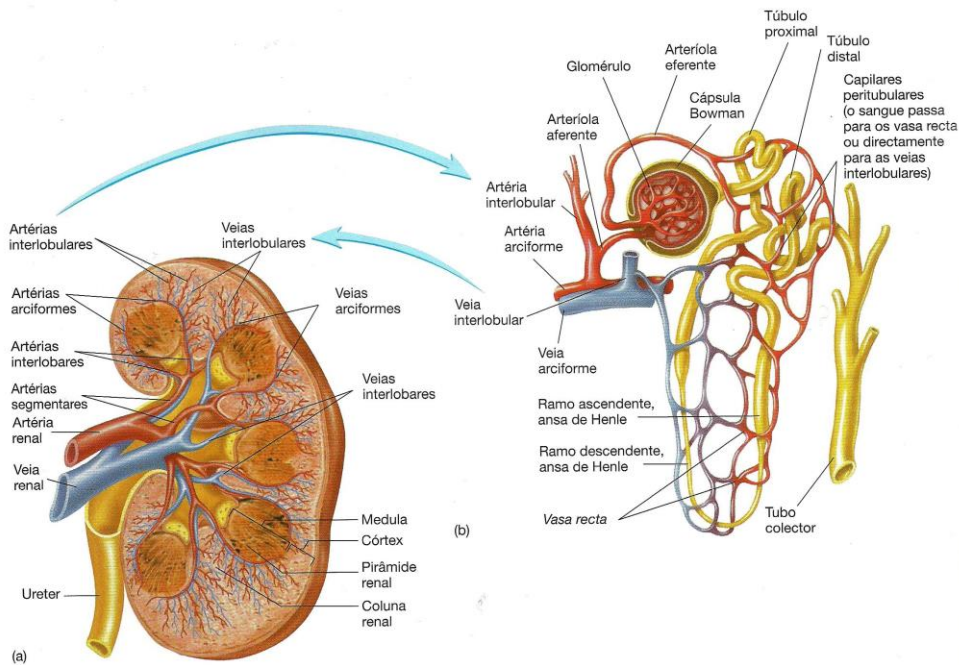


Figura 4: Débito Renal (Seeley *et alli*, 2003).

Relativamente às artérias e veias dos rins (figura 4), sabe-se que no seio de cada um se encontram as artérias renais que resultam de ramificações da aorta abdominal, fazendo chegar ao rim o sangue através de duas filiais no hilo renal (Seeley *et alli*, 2003). No rim, artérias interlobares entre as pirâmides renais tornam-se artérias arqueadas na junção corticomedular. As artérias segmentares surgem a partir da artéria renal para formar as artérias interlobulares, que ascendem no interior das colunas renais até ao córtex. Os ramos das artérias interlobulares, próximo da base de cada pirâmide, divergem e arqueiam-se sobre ela, originando as artérias arciformes (Yuan e Pannabecker, 2010). Estas projetam-se para dentro do córtex a partir das artérias interlobulares, e as arteríolas aferentes derivam delas ou dos seus ramos. Os capilares glomerulares dos corpúsculos renais são irrigados pelas arteríolas aferentes. As arteríolas eferentes têm origem nos capilares glomerulares e drenam o sangue do glomérulo (Seeley *et alli*, 2003). Estas arteríolas saem do glomérulo como eferentes pós-glomerulares e constituem o segundo sistema capilar, ou seja, a rede capilar peritubular denominando de capilares peritubulares os que rodeiam os túbulos proximais e distais (Yuan e Pannabecker, 2010).

Os *vasa recta* são porções especializadas dos capilares peritubulares que penetram na medula acompanhando as ansas de Henle, regressando posteriormente ao córtex (Seeley *et alli*, 2003). Os capilares peritubulares drenam para as veias interlobulares, que por sua vez vão drenar nas veias arciformes. Estas drenam para as veias interlobulares que vão terminar na veia renal, que sai do rim e entra na veia cava inferior (Seeley *et alli*, 2003). A drenagem venosa do córtex e medula convergem na junção corticomedular e drenam através de raios medulares em direção ao hilo. Geralmente, uma única veia renal transporta sangue da veia cava inferior (Yuan e Pannabecker, 2010).

### **III. INSUFICIÊNCIA RENAL**

Nenhum rim funciona a 100%, havendo sempre um rim mais ativo funcionalmente que o outro; é possível que um indivíduo leve uma vida perfeitamente normal apenas com 25% dos rins em funcionamento. Sabe-se também que com o decorrer da idade, a função renal vai diminuindo, o que leva ao aparecimento de diversas patologias. Com a aplicação da terapia de substituição renal, tanto hemodiálise, DP ou transplante, os pacientes podem viver uma vida normal, independente e relativamente saudável (Hutchison *et alli*, 2007).

O primeiro passo para avaliar um paciente com insuficiência renal é determinar se a doença é aguda ou crônica. Quando através da análise clínica se verifica um aumento recente dos níveis de ureia e de creatinina revela-se normalmente a existência de um quadro clínico agudo, mas, nem sempre é viável aceder a medições anteriores. Porém existem determinados dados clínicos que permitem avaliar a presença de IRC, como é o caso da anemia, a evidência de osteodistrofia renal, e pequenas cicatrizes nos rins. No entanto, a anemia pode também complicar a IRA e o tamanho renal pode ser normal ou aumentado em várias doenças renais crônicas (por exemplo, nefropatia diabética, amiloidose, doença renal policística, vírus da imunodeficiência humana (VIH)), não sendo um fator determinante para a confirmação do diagnóstico. A presença de albumina na urina – albuminemia, ou valores diminuídos da taxa de filtração glomerular (TFG) por três meses ou mais, remetem para um quadro de insuficiência renal. A TFG considera-se diminuída se os valores detetados estiverem abaixo de 60 mL/min por 1.73 m<sup>2</sup> (Levey e Coresh, 2012).

A TFG é utilizada para aferir o grau de IRC e foi dividida em cinco intervalos de valores de acordo com o estado evolutivo da doença (National Kidney Foundation, 2006).

As funções mais importantes do rim são a filtração e a excreção de resíduos nitrogenados do sangue. As medições de elevadas concentrações de ureia e creatinina – produtos de degradação nitrogenados – servem como indicadores da diminuição função renal, pois indicam uma diminuição da clearance desses resíduos (Thadhani *et alli*, 1996).

Os rins, como referido anteriormente, regulam o equilíbrio de cálcio e vitamina D. Quando há falência da função renal ocorre conseqüentemente a diminuição dos níveis de vitamina D; a insuficiência renal leva também a uma diminuição da absorção intestinal de cálcio, aumentando os níveis da hormona da paratiroide (News medical, 2014).

Uma outra razão que pode levar ao desenvolvimento da patologia é a redução do fluxo de sangue para os rins, causado por exemplo por uma obstrução da artéria renal. Normalmente, os rins regulam a pressão arterial, bem como a filtração do sangue e removem resíduos orgânicos tais como, a ureia e a creatinina. A função renal pode ser comprometida quando ocorre estenose da artéria renal, que consiste no estreitamento das artérias que fornecem sangue aos rins (Renal insufficiency, 2014). Quando 90% ou mais da função renal está comprometida é necessária a realização de um transplante renal ou de diálise para manter o organismo em funcionamento (Group *et alli*, 2010).

Alguns pacientes com insuficiência renal são assintomáticos ou apenas possuem sintomas leves; outros desenvolvem elevada pressão sanguínea, IRA ou IRC, levando por sua vez em grande parte dos casos, à ocorrência de insuficiência renal terminal (IRT) que requer diálise (Renal insufficiency, 2014).

### **1. Insuficiência Renal Aguda**

A IRA caracteriza-se por um rápido decréscimo da TFG num curto período de tempo, desde algumas horas, dias ou mesmo meses em alguns casos (Hou *et alli*, 1983; Liangos *et alli*, 2006; Shusterman *et alli*, 1987). Dependendo da exata definição utilizada, a IRA complica cerca de 5-7 % dos internamentos hospitalares e até 30 % dos internamentos em unidades de terapia intensiva. Há determinados fatores clínicos que são frequentes na IRA como a retenção de resíduos de produtos nitrogenados, oligúria (débito urinário inferior a 400 mL/d contribuindo para a sobrecarga de líquido extracelular), eletrólitos e ácido-base anormais. Esta patologia é geralmente assintomática e diagnosticada quando a monitorização dos parâmetros bioquímicos de pacientes hospitalizados revela um novo aumento da concentração de ureia no sangue, bem como das concentrações séricas de creatinina (Kasper *et alli*, 2008).

Quando a IRA está presente verifica-se também a ocorrência de uma rápida falência ao nível renal relacionada com a capacidade de os rins filtrarem o sangue, regularem o equilíbrio de água e a capacidade de gerar urina, resultando na retenção de produtos de degradação nitrogenados (Mayeux e Macmillan-crow, 2012).

#### **i. Causas da IRA**

Para fins de diagnóstico e tratamento, as causas da IRA são geralmente divididas em três categorias principais: doenças que causam hipoperfusão renal, resultando na diminuição da função sem lesão no parênquima – IRA pré-renal, ou azotemia (cerca de 55% dos casos); doenças associadas com a obstrução do trato urinário – IRA pós-renal; danos fisiológicos nas quatro principais estruturas do rim – IRA renal. No entanto, a IRA é muitas vezes considerada reversível (Kasper *et alli*, 2008).

❖ Pré-renal

A manutenção de uma TFG normal depende de perfusão renal adequada. O aumento de compostos nitrogenados caracteriza-se por um decréscimo na TFG, devido a uma diminuição da pressão de perfusão renal sem lesão do parênquima renal (Liano e Pascual, 1996; Macias-Nunez *et alli*, 1996; Pascual e Liano, 1998). Por definição, o tecido do parênquima renal não está danificado. Os rins recebem até 25% do débito cardíaco e, assim, qualquer falha da circulação geral ou falha isolada da circulação pode ter um impacto profundo na perfusão renal (Miller *et alli*, 1978). Os rins nesta categoria não têm nenhum defeito, mas, à medida que a pressão arterial média fica abaixo dos 80 mmHg, ocorre uma diminuição da perfusão renal nos capilares renais. A rapidez do diagnóstico é muito importante, visto que nesta etapa ainda é possível reverter a situação (Mindell e Chertow, 1997). Se persistir uma hipoperfusão mais grave ou prolongada pode levar a isquemia ou necrose tubular aguda (NTA), como é frequentemente denominada (Kasper *et alli*, 2008). Nesta condição o volume urinário diminui e a urina apresenta elevada concentração de produtos nitrogenados e baixas quantidades de íons sódio; a retenção de íões e de água permite a distinção entre a azotemia pré-renal e as causas parenquimatosas da IRA (Burnnet, 1993; Faber, 1993).

Algumas causas do aumento de compostos nitrogenados são hipovolemia resultante de hemorragias, vômitos, diarreia, fraca ingestão oral, queimaduras, sudorese excessiva ou perdas renais (por exemplo, a diurese); eficiência cardíaca reduzida decorrente de insuficiência cardíaca congestiva ou diminuição do débito cardíaco (por exemplo, tamponamento cardíaco, hipertensão pulmonar grave); diminuição da resistência vascular (vasodilatação periférica), resultante de condições tais como sepsis, anafilaxia (Miller *et alli*, 1978). Também os fármacos que interferem com respostas adaptativas podem converter a hipoperfusão renal compensada em IRA pré-renal ou NTA. Os inibidores farmacológicos renais da biossíntese da prostaglandina [anti-inflamatórios não esteroides (AINE)] ou inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e ainda bloqueadores dos recetores da angiotensina II (BRA) possuem um papel relevante na ocorrência deste tipo de transformação patológica. Enquanto que os AINEs não comprometem a TFG em indivíduos saudáveis, estes medicamentos podem precipitar a IRA pré-renal em pacientes com depleção de volume ou naqueles com IRC (Kasper *et alli*, 2008).

A resposta normal do rim em condições pré-renais é concentrar a urina e reabsorver a máxima concentração possível do íão sódio, de modo a manter o volume intravascular (Miller *et alli*, 1978). Em geral, a terapia para restabelecer a perfusão renal vai melhorar rapidamente a função renal. No entanto, é importante apreciar que a existência de compostos nitrogenados por um período de tempo elevado, pode resultar na ocorrência de danos isquémicos para os rins (Hegarty *et alli*, 2001; Ichikawa *et alli*, 1985; Jensen *et alli*, 2009; Siegel *et alli*, 1977; Wahlberg *et alli*, 1984).

#### ❖ Pós-renal

As causas pós-renais da IRA são caracterizadas por uma obstrução aguda do fluxo urinário, sendo que cerca de 5% dos casos de IRA adquirida a nível hospitalar são desta natureza. A existência de uma obstrução do trato urinário aumenta a pressão intratubular e, assim, diminui a TFG. Além disso, esta pode levar ao deficiente fluxo sanguíneo renal e ao desenvolvimento de processos inflamatórios, que também contribuem para a diminuição da TFG (Hegarty *et alli*, 2001; Ichikawa *et alli*, 1985; Jensen *et alli*, 2009; Siegel *et alli*, 1977; Wahlberg *et alli*, 1984). A obstrução do colo da bexiga é a causa mais comum de IRA pós-renal e é, geralmente, devida a doença da próstata (por exemplo, hipertrofia, neoplasia, ou infeção), bexiga neurogénica, ou terapia com medicamentos anticolinérgicos. Causas menos comuns da obstrução aguda do trato urinário inferior incluem coágulos sanguíneos, cálculos e uretrite com espasmo (Kasper *et alli*, 2008). A obstrução do trato urinário em qualquer nível pode conduzir ao desenvolvimento de IRA. Durante as fases iniciais da obstrução, que podem durar horas ou dias, a filtração glomerular leva ao aumento intraluminal da pressão de entrada para o local da obstrução. Como resultado, existe uma distensão gradual do ureter proximal, pelve renal, e cálices, e uma queda na TFG. A obstrução urinária pode apresentar-se como oligúria ou fluxo urinário intermitente – poliúria alternadamente com oligúria (Choudhury e Ahmed, 2006).

#### ❖ Renal

Uma grande variedade de lesões pode levar ao desenvolvimento de IRA. Em geral, pode ser útil pensar em danos para as quatro principais estruturas do rim, quando considerando

etiologias da insuficiência renal intrínseca. Estas quatro estruturas são: (1) os túbulos, (2) os glomérulos, (3) o interstício, e (4) os vasos sanguíneos intrarrenais (Molitoris e Finn, 2001).

(1) Danos Tubulares:

NTA é o termo usado para designar IRA que resulta em danos ao nível dos túbulos. As duas causas principais da NTA são:

- Isquémica - resultante de uma redução acentuada grave e prolongada na perfusão renal, podendo originar politraumatismos, hemorragias, choque séptico, reações a transfusão, hemorragia pós-parto, pancreatite, gastroenterite.
- Nefrotóxica - resultante de uma variedade de compostos exógenos (por exemplo, aminoglicosídeos, anfotericina B, cis-platina, meios de contraste radiológicos) e compostos endógenos (por exemplo, hemoglobina, mioglobina, em hemólise em rhabdomiólise) que são tóxicos ou potencialmente tóxicos para o rim.

Historicamente, a NTA passa por uma fase oligúrica de 1-2 semanas (produção de urina  $\leq 400$  ml/24 horas), seguidas de uma fase não oligúrica de 10-14 dias (produção de urina  $> 400$  mL/dia) com eventual recuperação da função renal (Molitoris e Finn, 2001).

(2) Dano glomerular:

A IRA de dano glomerular ocorre em casos graves de glomerulonefrite (GN) aguda. A GN aguda pode ser devida a uma doença renal primária, tal como, GN idiopática de progressão rápida ou como parte de uma doença sistémica, tal como lúpus eritematoso, endocardite bacteriana, ou a granulomatose de Wegener (Molitoris e Finn, 2001). As principais causas deste tipo de dano são: GN difusa aguda, nefrite lúpica, hipertensão, necrose cortical bilateral, trombose arterial renal bilateral, trombose da veia renal, trauma vascular, crise esclerodérmica.

(3) Dano intersticial

A IRA de dano intersticial pode resultar de uma nefrite intersticial aguda devida a uma reação anafilática a um determinado grupo de fármacos (geralmente antibióticos como penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas) ou a uma infecção (doenças bacterianas, como a leptospirose, legionella, raramente pielonefrite e doenças virais, como Hanta vírus) (Molitoris e Finn, 2001).

(4) Dano Vascular

A IRA de dano vascular ocorre devido lesões nos vasos intrarrenais causando uma diminuição da perfusão renal e diminuindo também a TFG. Algumas causas da lesão vascular são hipertensão, doença ateroembólica, pré-eclâmpsia/eclâmpsia (Molitoris e Finn, 2001).

**ii. Prevenção da IRA**

A falta de atenção dos médicos, juntamente com a falta de uso de medidas preventivas, tem levado ao aumento do número de casos de IRA. Uma análise cuidadosa do paciente permite evitar a administração de certos fármacos nefrotóxicos e atuar mais rapidamente quando se verifica alguma complicação (Brezis *et alli*, 1993). Evitando fatores potencialmente agressivos tais como, agentes de radiocontraste, desidratação, aminoglicosídeos, mioglobinúria e hemoglobinúria é possível travar o agravamento da doença (Swan e Bennet, 1993).

Vários agentes farmacológicos têm sido propostos para prevenir a NTA em pacientes de alto risco ou transformar casos oligúricos em não oligúricos. Os fármacos mais utilizados para esta função são: o manitol, a furosemida e a dopamina. Outros agentes que estão em fase inicial de estudos são: os bloqueadores dos canais de cálcio, o fator natriurético atrial, agentes alfa adrenérgicos, etc (Conger, 1998; Lameire e Vanholder, 2001).

### iii. Diagnóstico da IRA

- Volume urinário: oligúria é a incapacidade de urinar ou uma diminuição significativa na produção de urina – diurese. A incidência de oligúria encontra-se entre 25 e 80% de todos os casos de IRA, podendo não ser diagnosticada se somente for avaliada a diurese (Anderson *et alli*, 1977; Dixon e Anderson, 1985).
- Densidade urinária: A densidade urinária é um teste não específico e não fisiológico da reabsorção de água. Embora a densidade aumente proporcionalmente à osmolaridade urinária em indivíduos normais, esse aumento fica prejudicado quando há lesão renal. A análise da densidade não é um parâmetro com relevada importância numa diferenciação entre IRA e NTA. (Faber, 1993).
- Ureia e creatinina plasmáticas: A depuração de ureia cai rapidamente em relação à depuração de creatinina, sugerindo azotemia pré-renal (Faber, 1993).
- Ácido úrico: A excreção de ácido úrico também permite diferenciar azotemia pré-renal de NTA (Cameron, 1986).

### iv. Tratamento da IRA

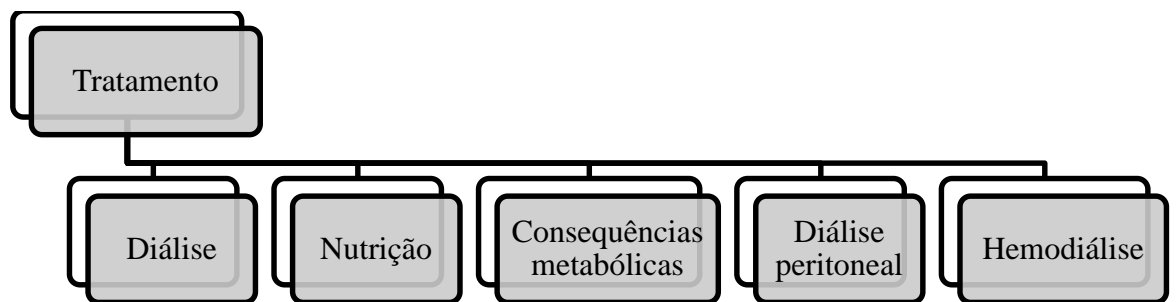


Figura 5: Tratamento da Insuficiência renal aguda (adaptado de Costa *et alli*, 2003).

## 2. Insuficiência renal crônica

A IRC é caracterizada pela destruição progressiva da massa renal com esclerose irreversível; verifica-se um processo de degradação contínua, reduzindo irreversivelmente o número de nefrônios, ao longo de um período, de meses a anos

(Medscape, 2014). Segundo a Kidney Disease Outcome Quality Initiative-KDOQI (2002), a IRC é baseada em três componentes: um componente anatômico ou estrutural (biomarcadores renais – tabela. 1); um componente funcional (baseado na TFG – tabela 2) e um componente temporal Um indivíduo cuja TFG, independentemente da causa, é inferior a 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> ou superior a 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> com a presença de pelo menos um biomarcador renal parenquimatoso (por exemplo, albumina) num período superior a 3 meses (K/DOQI, 2002)

Tabela 1: Biomarcadores renais (adaptado de K/DOQI, 2002).

Biomarcadores renais	
Albuminemia	Os valores de albumina na urina devem ser inferiores a 15mg/dia para serem considerados normais.
Alterações na urina	Hematúria glomerular.
Imagens ultrassonográficas anormais	Cistos policísticos renais.
Alterações histopatológicas	Alterações glomerulares com ou sem envolvimento tubulointersticial

A IRC tem por base problemas que danificam os rins e, conseqüentemente, impedem que realizem o seu normal funcionamento. Se a insuficiência renal agravar, os resíduos dos produtos de degradação nitrogenados podem ser acumulados em níveis elevados no sangue (National Kidney Foundation, 2006). A acumulação de toxinas, líquidos e eletrólitos que normalmente são excretados pelos rins resulta na síndrome urémica. Esta leva à morte, a menos que as toxinas sejam removidas por terapia de substituição renal, utilizando diálise ou realização de um transplante renal (Kasper *et alli*, 2008). Podem ocorrer complicações como pressão arterial elevada, anemia, ossos frágeis, saúde nutricional debilitada e danos nos nervos. Além disso, esta patologia aumenta o risco de desenvolvimento de doenças cardíacas e problemas ao nível vasos sanguíneos. Estes problemas podem ocorrer lentamente e durante um longo período de tempo.

A detecção e tratamento precoces podem, em muitos casos, impedir a evolução até IRT (National Kidney Foundation, 2006). É importante identificar os fatores de risco da IRC, mesmo em indivíduos com TFG normal.

## **i. Causas da IRC**

As duas principais causas de IRC são a diabetes e a hipertensão, que são responsáveis por cerca de dois terços dos casos. A diabetes *mellitus* consiste no aumento da concentração de glicose no sangue, causando danos em muitos órgãos do organismo, incluindo os rins e o coração, assim como vasos sanguíneos, nervos e olhos. A pressão arterial elevada, ou hipertensão, ocorre quando a pressão do sangue contra as paredes dos vasos sanguíneos aumenta. Quando não é controlada corretamente pode ser uma das principais causas da ocorrência de ataques cardíacos, derrames e IRC. Além disso, esta última pode também causar pressão arterial elevada (National Kidney Foundation, 2013).

A medição da albuminemia é também útil para a monitorização da lesão dos nefrônios e da resposta à terapêutica em muitas formas de IRC, especialmente doenças glomerulares crônicas. Outras condições que afetam os rins são:

- GN, uma patologia que causa inflamações e danos nas unidades de filtração do rim;
- Doenças hereditárias, tais como a doença renal policística, que provoca grandes cistos que se formam nos rins e danificam o tecido circundante;
- Malformações que ocorrem quando o desenvolvimento de um feto. Por exemplo, um estreitamento pode ocorrer impedindo o normal fluxo de urina, ocorrendo refluxo desta fazendo com que volte para o rim. Isto faz com que ocorram infecções, podendo causar sérios danos a nível renal;
- Lúpus e outras doenças que afetem o sistema imunitário humano;
- As obstruções causadas por problemas como cálculos renais, tumores ou aumento da próstata nos homens;
- Infecções urinárias repetidas (National Kidney Foundation, 2013).

Algumas pessoas são assintomáticas ou possuem sintomas não específicos desta patologia até que a doença renal já se encontre em estado muito avançado. No entanto, são sintomas generalizados os seguintes:

- Fadiga;
- Anemia;
- Dificuldade de concentração;

- Pouco apetite;
- Náuseas;
- Vômitos;
- Dificuldade em dormir;
- Cãibras musculares noturnas;
- Edema nos pés e tornozelos;
- Inchaço ao redor dos olhos, especialmente matinal;
- Pele seca;
- Dispneia (National Kidney Foundation, 2013).

**ii. Fatores de Risco**

Estes incluem hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, doença auto-imune, idade avançada, ascendência africana, uma história familiar de doença renal, um episódio anterior de IRA, presença de sedimento urinário, proteinúria, ou anormalidades estruturais do trato urinário (Kasper *et alli*, 2008; National Kidney Foundation, 2013).

Tabela 2: Grau de risco na IRC (Junior, 2004).

<u>Fatores de risco da IRC</u>	
<b>Médio</b>	<b>Elevado</b>
Infeções urinárias repetidas	Hipertensão arterial
Litíase urinária repetida	Diabetes <i>mellitus</i>
Uropatias	História familiar de IRC
Crianças com < 5anos	
Adultos com > 60 anos	
Grávidas	

### iii. Diagnóstico da IRC

Como referido anteriormente, as alterações funcionais, principalmente na TFG, são uma importante referência no diagnóstico e classificação da IRC.

A TFG é dos marcadores renais mais usados para diagnóstico em meio hospitalar. Define-se TFG como a capacidade dos rins eliminarem uma substância presente no sangue, e é expressa pelo volume de sangue que é completamente filtrado por unidade de tempo. O rim filtra o sangue e elimina os produtos finais do metabolismo proteico, enquanto reabsorve substâncias específicas, como proteínas (particularmente a albumina) e componentes celulares essenciais ao organismo.

Na IRC, a TFG diminui com o tempo como resultado da diminuição no número total de nefrónios, por consequência de alterações fisiológicas e farmacológicas verificadas na hemodinâmica glomerular (K/DOQI, 2002; Levey, 1990; Praxedes, 2004).

Na prática clínica, a TFG é avaliada pelas substâncias que são produzidas pelo organismo humano, como a ureia e a creatinina.

A ureia, o primeiro marcador endógeno utilizado, não é considerado um marcador de referência, visto que os seus níveis são mais vulneráveis a mudanças por razões que não estão relacionadas com a TFG. Uma dieta alimentar hiperproteica, a ocorrência de uma hemorragia gastrointestinal e terapia com corticosteroides podem ser responsáveis pelo aumento dos níveis de ureia plasmática, enquanto que uma dieta hipoproteica ou a existência de uma doença hepática podem levar a uma redução dos mesmos. Além disso, 40 a 50% da ureia filtrada pode ser reabsorvida nos túbulos, embora não se verifique frequentemente na IRC (Levey, 1990; Stevens *et alli*, 2006). O outro marcador endógeno e também mais utilizado na determinação da TFG é a creatinina.

Cálculo da Clearance: Fórmula de Cockcroft & Gault (Medicalsuite, 2012):

$$\text{Homem: Clearance da creatinina} = \frac{(140 - \text{Idade}) \times (\text{Peso(Kg)})}{(\text{Creatinina Sérica} \times 72)}$$

$$\text{Mulher: Clearance creatinina} = \frac{(140 - \text{Idade}) \times (\text{Peso(Kg)})}{(\text{Creatinina Sérica} \times 72)} \times 0,85$$

Apesar de ser bastante usada, a clearance da creatinina muito suscetível a erros, uma vez que depende da massa muscular do doente; aumenta desproporcionalmente à queda da função renal na rabdomiólise e está falsamente baixa em situações de icterícia, por interferência com a técnica (K/DOQI, 2002).

Mesmo assim, atualmente, a determinação da TFG pela eliminação de creatinina é recomendada, quando a TFG for superior a 60 mL/min, em extremos de idade e tamanho corporal, desnutrição grave, obesidade, doença do aparelho músculo-esquelético, paraplegia ou tetraplegia, dieta vegetariana, função renal com alterações rápidas e cálculo de ajuste de dosagem de medicamentos potencialmente nefrotóxicos (K/DOQI, 2002; Stevens *et alli*, 2006).

#### iv. Fases da IRC

Podemos classificar a fase em que se encontra a IRC de acordo com os valores da TFG, como se pode verificar na tabela a seguir apresentada (tabela 2) (K/DOQI, 2002).

Tabela 3: Classificação da IRC segundo taxa de filtração glomerular (adaptado de Early Identification and Management of Chronic Kidney Disease in Adults in Primary and Secondary Care, 2012; Gall e Moore, 2009; K/DOQI, 2002).

<b>TFG (mL/min/ 1.73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>Fase</b>	<b>Grau</b>	<b>Albuminemia</b>
<b>&gt;90</b>	1	Níveis normais de TFG	Presente
<b>60-89</b>	2	Ligeiro comprometimento da TFG	Presente
<b>30-59</b>	3	Insuficiência renal moderada	Presente/Ausente
<b>15-29</b>	4	Insuficiência renal severa	Presente/Ausente
<b>&lt;15</b>	5	Falha renal com necessidade de dialise – IRT	Presente/Ausente

Fase 1: corresponde à fase inicial de lesão renal, mantendo a filtração glomerular preservada, uma vez que a função renal ainda se encontra em estado normal; o ritmo de

filtração glomerular está acima de 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Normalmente não existem sintomas relacionados (Junior, 2004).

Fase 2: verifica-se insuficiência renal ligeira, que ocorre no início da perda da função renal; os níveis de ureia e creatinina plasmáticos ainda são normais, havendo poucos ou nenhuns sintomas clínicos indicativos da presença de insuficiência renal e apenas uma avaliação médica do estado da função renal permite detetar alguma anormalidade na maioria dos casos. No entanto, já podem haver sintomas gerados pela própria doença renal, independentemente dos valores da TFG, tais como a presença de edema em pacientes com síndrome nefrótica ou sinais de hipertensão secundária na doença do parênquima em pacientes com doença renal policística, algumas formas de GN, e muitas outras doenças renais vasculares e do parênquima, mesmo com a TFG bem preservada. Apesar de já existirem alguns danos, os rins conseguem manter o controlo do meio interno. Nesta fase o ritmo de filtração glomerular encontra-se entre 60 e 89 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (Junior, 2004).

Fase 3: existência de insuficiência renal moderada, na qual os sinais e sintomas da uremia podem estar presentes de maneira discreta e apenas os sintomas relacionados com a doença primária (lúpus, hipertensão arterial, diabetes mellitus, infeções urinárias, etc.) são verificados; desta forma, relativamente à insuficiência renal, pode considerar-se que o paciente se mantém clinicamente estável. A execução de uma avaliação laboratorial simples permite verificar na maioria dos casos que os níveis de ureia e de creatinina plasmáticos se encontram acima dos valores normais. O ritmo de filtração glomerular compreende-se entre 30 e 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Praticamente todos os sistemas de órgãos são afetados, mas as complicações mais evidentes são a anemia, o cansaço, a diminuição do apetite que tem como consequência um processo de desnutrição progressiva, disfunções em cálcio, fósforo e hormonas de regulação dos minerais (Junior, 2004).

Fase 4: trata-se de insuficiência renal severa. O paciente apresenta características particulares da existência de disfunção renal; verificam-se sinais e sintomas marcados de uremia, como a anemia, a hipertensão arterial, o edema, a fraqueza e os sintomas digestivos, que são os mais precoces e comuns. Corresponde à faixa de filtração glomerular entre 15 a 29 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (Junior, 2004).

Fase 5: denomina-se fase terminal da IRC ou IRT. Como o próprio nome indica, corresponde à faixa da função renal na qual os rins perderam o controlo da homeostasia

do organismo. Nesta fase, o paciente apresenta constantemente sintomas relacionados com a insuficiência renal. As opções terapêuticas para esta condição são os métodos de filtração artificial do sangue (DP ou hemodiálise) ou o transplante renal. O ritmo de filtração glomerular é inferior a 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (Junior, 2004). Quando o paciente evolui para a última etapa da IRC, as toxinas acumulam-se de tal forma que os pacientes geralmente apresentam uma perturbação significativa nas suas atividades diárias, bem-estar, o estado nutricional, e homeostasia de eletrólitos, culminando numa síndrome urémica, podendo levar à morte quando não se aplicar qualquer terapia de substituição renal, uma vez que se trata de uma situação permanente e irreversível (Kasper *et alli*, 2008). Certos autores defendem que esta fase não se trata apenas de mais uma fase, mas sim de um terceiro tipo de insuficiência renal, o qual classificam como terminal. É uma condição em que as funções renais estão quase ausentes ou mesmo nulas, com TFG inferior a 15% (News medical, 2014).

Os fatores de risco que favorecem o desenvolvimento de IRT são:

- A IRC;
- Lesão ou trauma para os rins;
- Grande perda de sangue.

#### v. **Tratamento da IRC**

O tratamento da IRC divide-se em 4 etapas essenciais:

- 1ª Etapa: Depois do diagnóstico é necessário adotar medidas protetoras com o objetivo de evitar que a função renal se degenere. Nesta etapa, é fundamental uma monitorização rigorosa da IRC; o controlo da diabetes *mellitus* ajuda na prevenção da evolução da patologia, assim como a utilização de medidas preventivas para a proteção do sistema cardiovascular (controlo da hipertensão, a restrição de sal, o tratamento da dislipidemia, a suspensão do tabagismo). Para controlar a hipertensão estão geralmente indicados, desde que não provoquem hipotensão, os fármacos do sistema renina-angiotensina, uma vez que induzem a dilatação da arteríola eferente, reduzindo a pressão intraglomerular (Guimarães, 2009).

- 2ª Etapa: Com a progressão da IRC, particularmente na fase 3 da doença renal, surgem complicações (anemia, doença óssea, acidose metabólica, hipertensão, retenção de líquidos) que necessitam de tratamento desde o momento em que são detetadas. Para o tratamento da anemia recorre-se à administração de eritropoietina e ferro; a doença óssea requer quelantes do fósforo, cálcio e vitamina D; na acidose metabólica utiliza-se bicarbonato de sódio oral; a hipertensão pode requerer a associação de fármacos; a diminuição da capacidade de excreção de água pode ser controlada com diuréticos da ansa que ajudam também a diminuir a hipertensão e contrariam a tendência para a hipercaliemia (Guimarães, 2009).
- 3ª Etapa: No momento em que se torna evidente que a substituição da função renal é imprescindível, devem ser apresentadas aos pacientes as diferentes alternativas possíveis: hemodiálise, DP ou transplante renal. Nem todos os pacientes são elegíveis para todas as alternativas, mas, caso não haja contraindicação para nenhuma delas, deve ser dado o direito de opção ao doente. Perante a decisão, o doente deve ser preparado para a técnica através da construção do acesso vascular. Sempre que for viável, o paciente deve ser referenciado para um centro de transplante renal, especialmente quando existe possibilidade de dador (Guimarães, 2009).
- 4ª Etapa: Deve ser iniciado o processo de diálise quando os benefícios ultrapassam os riscos associados. Há 4 situações que requerem diálise urgente: hipercaliemia, pericardite urémica, acidose metabólica não ultrapassável com a administração de fármacos e edema agudo do pulmão por perda da capacidade de excreção de água. Em relação a todos os outros sinais e sintomas descritos, a decisão de iniciar a substituição da função renal toma-se quando há consciência de que já não é possível o tratamento por via oral, pois com a administração de crescentes doses de fármacos, o doente fica cada vez mais fraco e a sua capacidade física deteriora-se progressivamente (Guimarães, 2009).

#### IV. TERAPIAS DE SUBSTITUIÇÃO RENAL

A diálise é o processo de extração dos produtos residuais e do excesso de água do corpo. Dividindo-se em dois procedimentos:

- DP;
- Hemodiálise (Manual Merck, 2009b).

##### 1. Diálise peritoneal

O abdómen e os órgãos abdominais são revestidos por uma fina membrana designada de peritoneu que atua como um filtro permeável. Aqui, o peritoneu está dotado de uma extensa superfície e uma rica rede de vasos sanguíneos. Com esta membrana é possível filtrar as substâncias do sangue facilmente para o interior da cavidade abdominal, se as condições assim o permitirem. O líquido filtrante (solução de glicose e sais) é introduzido com a ajuda de um cateter que penetra através da parede abdominal até ao espaço peritoneal, no interior do abdómen. O líquido deve permanecer neste o tempo necessário para permitir que os materiais residuais provenientes da circulação sanguínea passem lentamente para ele. Após este processo, o líquido é extraído, rejeitado e substituído por outro novo, de modo a obter a maior eficiência do processo (figura 6) (Manual Merck, 2009b).

Na maioria das situações é usado um cateter flexível de silicone ou de poliuretano poroso, porque este permite que o líquido flua uniformemente e é improvável que cause lesões. Se o cateter for instalado por um curto período de tempo, pode-se colocar enquanto o paciente está na cama. Se for permanente, deve-se colocar na sala de operações (Manual Merck, 2009b).

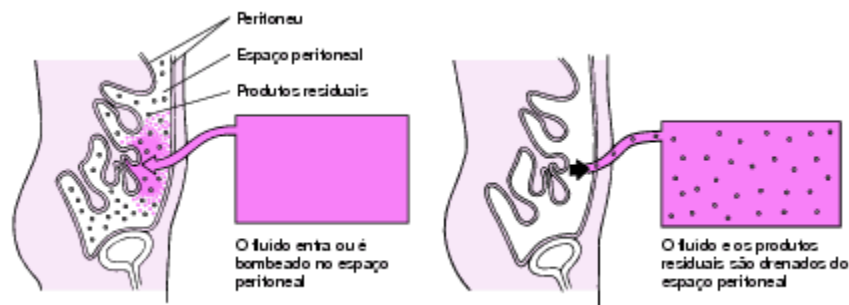


Figura 6: Mecanismo de DP (adaptado de Manual Merck, 2009b).

Vantagens	<ul style="list-style-type: none"><li>• Menos restrição de dietas e líquidos.</li><li>• Util para pessoas que não consigam obter um bom acesso vascular.</li><li>• Bom controlo sobre a pressão arterial e menos stress a nível cardiovascular.</li></ul>
Desvantagens	<ul style="list-style-type: none"><li>• Infeções.</li><li>• Hiperdislipidemia.</li><li>• Hemorragias.</li><li>• Dor lombar crónica.</li></ul>

Figura 7: Vantagens e desvantagens da DP (adaptado de Grupo CHR, 2014).

#### Complicações:

- Perfuração de órgãos internos;
- Obstrução devido a coágulos e resíduos;
- Infeção;
- Hipoalbuminemia;
- Esclerose Peritoneal;
- Hipotiroidismo;
- Ataques epiléticos;
- Hiperglicemia;
- Hérnias abdominais (Manual Merck, 2009b).

## 2. Hemodiálise

Atualmente, o número de dadores para transplante renal é muito escasso, não sendo suficiente para que todos os casos sejam resolvidos por este método, pelo que a hemodiálise continua a ser a forma predominante de terapia de substituição renal mais utilizada a nível mundial (Foley *et alli*, 1998; Saran *et alli*, 2006).

A hemodiálise é um tratamento para pacientes cujos rins não têm capacidade para funcionar mais, como é o caso dos doentes com IRC. Permite manter o sangue livre de toxinas através de uma máquina de diálise, popularmente designada por "rim artificial"; esta ajuda a manter a homeostasia de vários iões como o potássio, o sódio e o

cloreto, mantendo a pressão arterial dentro dos valores normais, pois é um dos fatores que é mais importante controlar num doente renal (National kidney foundation singapore, 2013).

Esta terapia pode aliviar algumas situações clínicas de uremia, reduzindo a acumulação de produtos nitrogenados, de forma a que muitos pacientes sejam capazes de retomar a sua atividade normal (Sokol *et alli*, 1967).

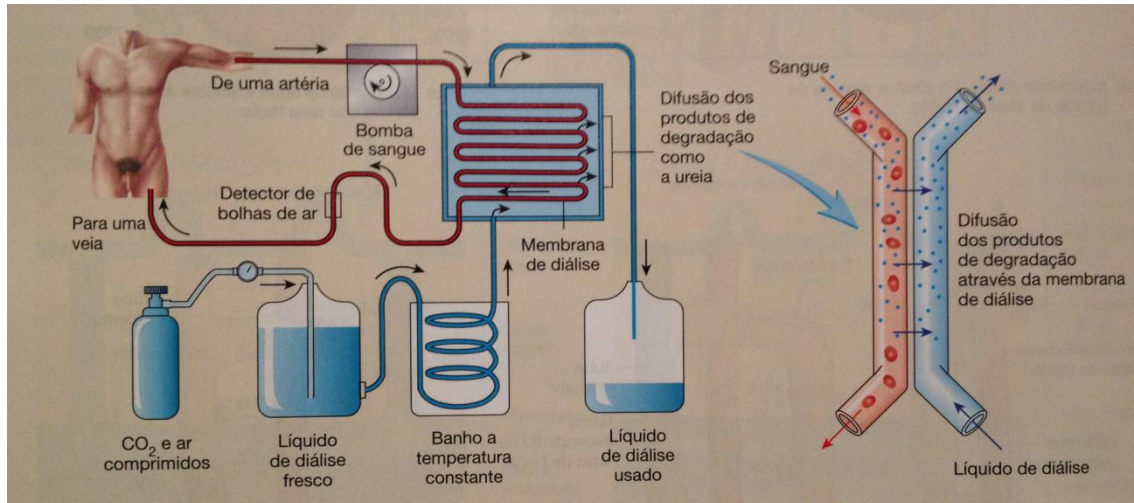


Figura 8 : Sistema de circulação sanguínea durante a Hemodiálise (Seeley *et alli*, 2003).

A circulação de sangue através de tubos constituídos por membranas seletivamente permeáveis designa-se hemodiálise (figura 8) (Seeley *et alli*, 2003). Durante a diálise, colocam-se duas agulhas no acesso vascular, uma para fazer a recolha do sangue do corpo do paciente e outra para transportar o sangue purificado pela máquina novamente para o organismo (National kidney foundation singapore, 2013).

Um líquido com a mesma concentração de solutos que o plasma, exceto os produtos de degradação metabólica, encontra-se nos tubos de diálise. Por outro lado existe um gradiente de difusão para estes produtos entre o sangue e o líquido de diálise. As proteínas plasmáticas são filtradas, uma vez que a membrana de diálise é constituída por poros de reduzido diâmetro, sendo seletiva e impedindo a sua passagem; o dialisante possui a mesma composição que o plasma, levando a que o movimento destas substâncias seja nulo. Os produtos de degradação metabólica, como a ureia, difundem-se rapidamente do sangue para o dialisante permitindo a sua eliminação porque este não contém nenhum destes produtos na sua composição (Seeley *et alli*, 2003). Este processo repete-se várias

vezes ao longo de cada sessão de diálise. Cada vez que o sangue filtrado volta ao organismo capta mais produtos de degradação metabólica e volta de novo à máquina para que estes também sejam eliminados, garantindo desta forma uma maior eficiência do processo (Kidney patient guide, 2009).

Normalmente, o sangue é obtido a partir de uma artéria, passa pelos tubos da máquina de hemodiálise e reentra no organismo por uma veia. A velocidade do fluxo sanguíneo é de várias centenas de mililitros por minuto, e a superfície total de troca, na máquina, aproxima-se dos 10 000 – 20 000 cm<sup>2</sup> (National kidney foundation singapore, 2013).

Uma sessão de hemodiálise tem cerca de 4 horas de duração, podendo atingir mesmo um período de 5 horas e repete-se cerca de três vezes por semana, dependendo do peso corporal e da condição médica do indivíduo (National kidney foundation singapore, 2013).

A máquina de diálise tem também a capacidade de remover o excesso de água existente no organismo, podendo este processo ser realizado separadamente da diálise e denominada ultrafiltração (Kidney patient guide, 2009).

Vantagens	<ul style="list-style-type: none"><li>• Reduzida probabilidade de ocorrência de falhas técnicas.</li><li>• Tratamento descontínuo devido à grande clearance do soluto.</li><li>• Ótima correção dos parâmetros hemostáticos</li></ul>
Desvantagens	<ul style="list-style-type: none"><li>• É obrigatório ir regularmente ao centro de diálise.</li><li>• A frequência do acesso vascular em hemodiálise leva muitas vezes a infecções.</li><li>• A diminuição da função renal residual é mais rápida do que o tratamento por DP.</li></ul>

Figura 9: Vantagens e desvantagens de hemodiálise (adaptado de Foote e Manley, 2008).

#### **i. Locais de tratamento**

Este tratamento pode ser realizado em dois locais:

- No hospital: os pacientes a necessitar da terapia de hemodiálise são tratados em ambiente hospitalar com o auxílio de uma máquina de diálise.

- Em casa: os pacientes são ensinados a fazer a sua própria hemodiálise (University of Hertfordshire, 2014).

## ii. Acesso Vascular para Hemodiálise

Num paciente que apresenta falência renal, o acesso à corrente sanguínea deve ser estabelecido e mantido para tratamentos de hemodiálise (Navylist medical, 2014). A preparação deste acesso é fundamental e inicia-se semanas ou meses antes de o paciente começar as sessões de hemodiálise, pois é o local no organismo de onde o sangue vai ser retirado e devolvido durante a diálise. Para maximizar a quantidade de sangue limpo durante os tratamentos de hemodiálise, o acesso vascular deve permitir a circulação de grandes volumes contínuos de fluxo sanguíneo. A preparação antecipada do mesmo permite a remoção mais fácil e eficiente, bem como a substituição do sangue evitando certas complicações. Os três tipos básicos de acesso vascular para hemodiálise são: a FAV, o enxerto e o cateter venoso (National kidney and urologic diseases informantion clearinghouse, 2010).

### ❖ FAV

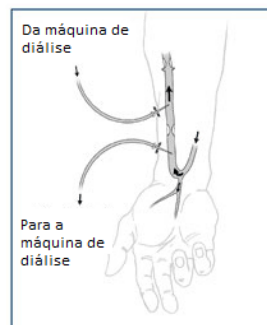


Figura 10: FAV do antebraço (adaptado National kidney e urologic diseases informantion clearinghouse, 2010).

A FAV (figura 10) é uma abertura ou uma ligação entre duas partes do corpo que são geralmente separadas; por exemplo, efetua-se um orifício no tecido que normalmente separa a bexiga do intestino. Enquanto que a maioria dos tipos de fístula são um problema, uma FAV é útil porque permite o crescimento de uma veia mais forte, facilitando o acesso ao sistema sanguíneo. A FAV considera-se o melhor acesso vascular a longo prazo para

a hemodiálise, uma vez que proporciona o fluxo de sangue adequado durante mais tempo e tem uma taxa de complicações inferior a todos os outros tipos de acesso (National kidney and urologic diseases information clearinghouse, 2010). As FAVs continuam a ser o método mais utilizado pois apresentam uma elevada taxa de sobrevivência, reduzida morbidade associada e baixos custos médicos (KDOQI, 2006). Se não for possível a utilização de uma FAV opta-se por um enxerto ou por um cateter venoso (National kidney and urologic diseases information clearinghouse, 2010).

❖ Enxerto

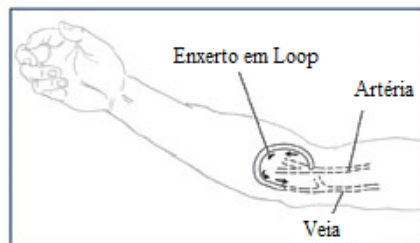


Figura 11: Um tipo de enxerto (adaptado de (National kidney and urologic diseases information clearinghouse, 2010).

Quando o paciente tem veias pequenas e não é possível utilizar uma FAV, uma das outras alternativas possíveis é obter um acesso vascular que ligue uma artéria a uma veia através de um enxerto implantado sob a pele do braço. O enxerto (figura 11) é um tubo sintético que funciona como uma veia artificial; pode ser usado repetidas vezes para a colocação da agulha e acesso do sangue durante a hemodiálise. Este não precisa de se desenvolver como uma fístula, permitindo a sua utilização mais cedo, cerca de 2 ou 3 semanas após a colocação. Comparado com fístulas devidamente formadas, os enxertos tendem a ter mais problemas relacionados com a coagulação e infeção e precisam de ser substituídos mais precocemente (National kidney and urologic diseases information clearinghouse, 2010).

❖ Cateter

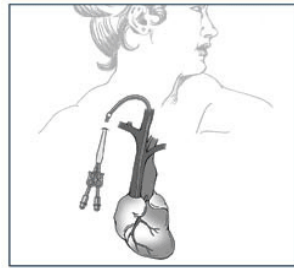


Figura 12: Cateter venoso para hemodiálise de acesso temporário (National kidney and urologic diseases information clearinghouse, 2010).

Se a insuficiência renal progredir rapidamente, o paciente pode não ter tempo para obter um acesso vascular permanente antes de iniciar os tratamentos de hemodiálise, sendo necessária a utilização temporária de um cateter venoso (figura 12) (National kidney and urologic diseases information clearinghouse, 2010).

Um cateter é um tubo inserido numa veia do pescoço, do tórax ou da perna perto da virilha; possui duas câmaras que permitem um fluxo bidirecional de sangue. Quando o cateter é colocado deixa de ser necessária a inserção da agulha. A colocação de um cateter de diálise crônica tem uma abertura (porta arterial) que serve para o fluxo de sangue para fora do organismo e uma outra abertura (porta venosa) para o retorno do sangue, depois de passar pela máquina de diálise (Navylist medical, 2014).

Os cateteres não são acessos vasculares ideais para um acesso permanente, uma vez que podem entupir, são muito sujeitos a infecções e podem causar o estreitamento das veias em que são colocados. No entanto, se o paciente necessitar de começar imediatamente a hemodiálise pode ser necessário usá-lo por várias semanas ou meses enquanto o acesso permanente se desenvolve, tornando-se uma alternativa bastante viável (National kidney and urologic diseases information clearinghouse, 2010).

**iii. Classificação de cateteres em hemodiálise**

Como já foi referido anteriormente, para se efetuar a técnica de hemodiálise de modo a evitar a ocorrência de complicações a melhor forma de acesso vascular a utilizar é a FAV. Mas, por vezes não há possibilidade de aceder desta forma, havendo a necessidade de se optar por outro tipo de acesso, como o cateter venoso central. No entanto não é uma

alternativa muito aconselhável pois tem maior probabilidade de gerar complicações e o seu tempo de utilização é mais reduzido (Leś e Wańkowicz, 2013).

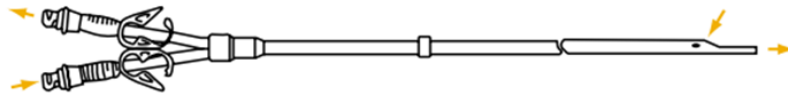


Figura 13: Primeiros cateteres a serem utilizados: Cateter *double-lumen* de silicone (adaptado de Canaud *et alli*, 2004)

Quando é necessário utilizar um cateter existe uma equipa médica especializada que é responsável pela inserção do cateter; normalmente, o local escolhido para a colocação é a veia jugular interna do lado direito, podendo também optar-se pela veia subclávia ou pela veia femoral (Bagul *et alli*, 2007; Mitchell e Welsby, 2004). Desta forma, após ser criado um acesso direto à veia cava inferior, a possibilidade de surgirem complicações é menor (Bagul *et alli*, 2007). Os materiais mais utilizados são silicões ou poliuretanos, constituídos por um lúmen único ou múltiplo, podendo ser semi ou totalmente implantáveis (Wolosker e Carnevale, 2006).

Segundo Leś e Wańkowicz (2013), os cateteres podem ser classificados de acordo com três critérios distintos:

Duração de uso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temporário: cateter percutâneo <i>noncuffed</i>, destinado a doentes hospitalizados durante 7 dias.</li> <li>• Longo período: cateter percutâneo revestido, utilizado em acessos vasculares por mais de 7 dias.</li> </ul>
Revestido com agente bactericida ou anticoagulante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não revestidos.</li> <li>• Revestidos : por exemplo minociclina, heparina, rifampicina, prata.</li> </ul>
Componentes utilizados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poliuretano;</li> <li>• Silicone</li> <li>• Poliuretano termoplástico.</li> </ul>

Figura 14: Classificação dos cateteres em hemodiálise (adaptado de Lés *et alli*, 2013)

Os cateteres, principalmente os de silicone, contêm um sistema de ancoragem subcutâneo que se designa por *dacron cuff*. Este sistema permite que a pele à volta do cateter cicatrize,

tornando-se estável e atuando como uma barreira física que impede a entrada de microrganismos para o organismo humano pelo cateter (Canaud *et alli*, 2004).

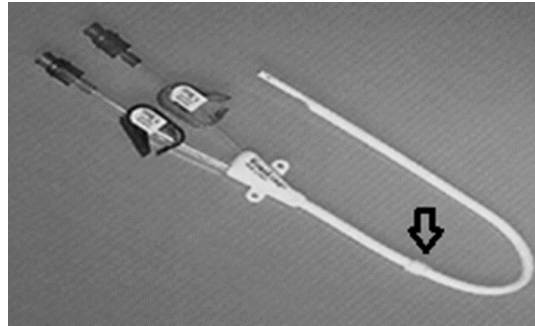


Figura 15: Cateter *double-lumen* de longo período com sistema de ancoragem *dacron cuff* que permite a ancoragem subcutânea (adaptado de Medicinanet, 2013).



Figura 16: Cateter *double-lumen* de tempo reduzido sem o sistema de ancoragem *dacron cuff* (adaptado de Lés *et alli*, 2013).

Atualmente, os cateteres são essencialmente constituídos por poliuretano; possuem propriedades que permitem uma adaptação ao meio de acordo com a temperatura, ou seja, à temperatura ambiente endurecem e, por outro lado, quando entram em contacto com o corpo humano tornam-se mais flexíveis (Frankel, 2006).

### 3. Problemas associados à terapia de substituição renal

Existem alguns problemas médicos relacionados com os pacientes cronicamente dialisados que são provocados pela própria diálise, como é possível verificar na tabela 4. Para evitar estas situações, o paciente deve seguir um aconselhamento adequado e a medicação deve ser administrada conforme a prescrição médica (National kidney foundation singapore, 2013).

Destas complicações podemos salientar algumas delas como: (1) hipotensão, (2) sobrecarga hídrica, (3) hipercalemia, (4) perda de independência, (5) amiloidose, (6) fístulas, (7) cateteres, (8) agulhas, (9) sangramento, (10) infeções (Renal info, 2006).

- (1) A velocidade com que a água é removida do sangue durante a hemodiálise pode causar uma queda acentuada na pressão arterial, fazendo com que alguns pacientes se sintam mal durante ou após a sessão de tratamento. Podem ocorrer desmaios, vômitos, cãibras, perda temporária da visão, dor no peito, irritabilidade e fadiga (Renal info, 2006).
- (2) Os pacientes em hemodiálise, por vezes, desenvolvem uma condição que se designa sobrecarga de fluídos entre as sessões. O excesso de água acumula-se na pele, nos tornozelos e noutras partes do corpo, como os pulmões. Para evitar que isto aconteça, os pacientes em tratamento devem restringir a quantidade de líquidos que ingerem, de modo a minimizar os problemas causados por mudanças físicas rápidas durante a hemodiálise. As restrições aplicadas à ingestão de líquidos para pacientes em hemodiálise são mais rigorosas do que para doentes em diálise peritoneal (Renal info, 2006).
- (3) A hipercalemia é causada por uma acumulação excessiva de potássio no sangue e pode interferir com o ritmo cardíaco, podendo mesmo causar paragens cardíacas. A maioria dos pacientes em hemodiálise são aconselhados a restringir a ingestão de alimentos que contêm elevados níveis de potássio (Renal info, 2006).
- (4) O facto de os pacientes terem de se deslocar aos locais de hemodiálise pode tornar-se incómodo para o doente (Renal info, 2006).
- (5) A dor óssea pode ser causada por uma doença denominada amiloidose. Esta condição pode-se desenvolver 10 anos ou mais após o início da diálise. Deve-se à acumulação de uma proteína chamada amilóide, que não é facilmente removida no processo de diálise; deposita-se nas articulações causando dores. No entanto, ainda há nenhum tratamento para a doença (Renal info, 2006).
- (6) Nem todas as fístulas funcionam perfeitamente, pois algumas nunca têm a capacidade de se transformar numa veia suficientemente grande. Outras aparentemente funcionam bem, mas de repente deixam de funcionar. Em qualquer

caso, uma nova fístula ou um enxerto poderão ter de se fazer noutras partes do corpo. Apenas um número limitado de veias podem originar uma fístula. O acesso pode ser um problema particular para pacientes com diabetes ou para as crianças, uma vez que os vasos sanguíneos são frequentemente mais estreitos (Renal info, 2006).

- (7) Os cateteres podem parar de funcionar por um bloqueio causado por um coágulo sanguíneo, sendo necessária a sua substituição. Apenas um número limitado de veias são adequadas à inserção de um cateter (Renal info, 2006).
- (8) Se o acesso for obtido através de uma fístula ou enxerto, é necessário inserir as agulhas no início de cada sessão de diálise, mas, mesmo com a administração de um anestésico local pode tornar-se doloroso (Renal info, 2006).
- (9) Alguns pacientes podem ter problemas com o sangramento da fístula durante ou após a diálise (Renal info, 2006).
- (10) Existe o risco da ocorrência de uma infeção durante uma sessão de diálise. Normalmente, as infeções são tratadas com antibióticos. Devem ser tomados certos cuidados de higiene durante a preparação da máquina de diálise e do acesso para prevenir uma infeção. As infeções no local de saída podem ocorrer quando o cateter de diálise sai da pele, mas normalmente respondem bem aos antibióticos; a área em torno do local de saída fica vermelha e inflamada (Renal info, 2006).

Tabela 4: Complicações mais comuns associadas a Hemodiálise (adaptado de NFK, 2013).

<b>Sinais</b>	<b>Causas</b>	<b>Tratamento</b>
Hipotensão arterial, tonturas, náuseas ou vômitos	Queda súbita da pressão arterial devido à rápida remoção dos fluidos	Retornar fluidos de volta para o corpo
Cãibras musculares	Queda súbita da pressão arterial devido à rápida remoção dos fluidos	Retornar fluidos de volta para o corpo
Fadiga	Troca de fluidos	Descanso após tratamento

## V. INFEÇÕES EM HEMODIÁLISE

Uma infecção da corrente sanguínea é presença de um microrganismo numa cultura de sangue colhido a partir do local de acesso vascular; quando este resultado é positivo, independentemente do foco de origem da infecção, inclui-se no grupo de infecções da corrente sanguínea associadas ao acesso vascular, podendo tratar-se de uma pequena infecção localizada ou de uma infecção disseminada no sangue. Mesmo na ausência de infecção evidente, a colonização microbiana de cateteres pode gerar uma inflamação crônica, que por sua vez aumenta o risco de anemia eritropoietina-resistente, desnutrição e doenças cardiovasculares. A infecção pode não estar relacionada com outra infecção que o paciente possua e, provavelmente, o microrganismo não estava presente nem incubado na altura do internamento (Barraclough *et alli*, 2009; Centers for Disease Control and Prevention, 2002).

Apesar dos protocolos de profilaxia no que toca a esterilidade e assepsia terem como principal objetivo minimizar a possibilidade de contaminação durante a implantação dos cateteres, de forma a evitar infecções nos pacientes, são incapazes de controlar completamente a ocorrência de infecções (Montanaro *et alli*, 2007).

### 1. Papel do cateter na infecção

Em hemodiálise, hemoterapia, quimioterapia, nutrição parenteral prolongada (NPP) ou em situações onde é necessário o acesso prolongado são usados os cateteres venosos centrais de longa permanência (Wolosker e Carnevale, 2006). Este tipo de acesso vascular é frequentemente utilizado para a administração de fármacos ou fluidos a pacientes internados em oncologia, nefrologia ou unidades de terapia intensiva (Flemming e Wingender, 2010; Steinberger e Holden, 2005; Whitchurch *et alli*, 2002).

Num paciente que possui um cateter venoso central, a presença de febre e/ou calafrios sem outro foco infeccioso aparente denomina-se bacteriemia; neste caso, deve-se averiguar a causa associada fazendo uma coleta de hemoculturas, tanto periférica como do próprio cateter (Maki, 1989; Nishinari e Wolosker, 2007; Raad *et alli*, 2007).

As infecções bacteriológicas associadas ao uso de cateteres são a segunda causa mais comum de morte entre os pacientes com IRT, sendo responsáveis por cerca de 14 % das

mortes. O risco de infecção resulta de um processo de imunossupressão e é agravada pela frequência de acesso à corrente sanguínea exigida pelo tratamento. De uma forma geral, a infecção ocorre em aproximadamente 19% dos pacientes que usam este tipo de dispositivo de acesso vascular, sendo que 7% das infecções são locais e 12% dos casos apresentam bacteriemia associada ao uso de um cateter (Caramori *et alli*, 2002).

O acesso vascular continua a ser a principal causa de mortalidade em pacientes que necessitam do tratamento por hemodiálise. Apesar de todas as desvantagens associadas ao uso dos cateteres, estes continuam a ser grandemente usados por diversas razões. No entanto, devido à elevada taxa de morbidade causada por cateteres de hemodiálise, existe grande interesse em descobrir métodos que permitam uma diminuição da probabilidade de ocorrência de infecção (National Kidney Foundation, 2006).

Os cateteres totalmente implantáveis são geralmente utilizados para tratamentos de quimioterapia, uma vez que não possuem nenhuma parte exposta apresentando índices de infecção mais reduzidos; Groeger *et alli* (1993) demonstraram que a probabilidade de infecção com a utilização de cateteres semi-implantáveis ronda os 43%, enquanto que com os cateteres totalmente implantáveis se reduz para apenas 8% em situações oncológicas.

Nos Estados Unidos, cerca de um em vinte pacientes hospitalizados adquire uma infecção associada aos cuidados de saúde, no período de um ano; a partir de estudos realizados é possível constatar ainda que as infecções sanguíneas são umas das mais letais, tendo uma taxa de mortalidade entre os 12 e os 25% (Centers for Disease Control and Prevention, 2001; Groeger *et alli*, 1993).

Existe uma associação entre o tipo de acesso utilizado e as infecções desenvolvidas com base em dados epidemiológicos. A utilização de cateteres venosos ou de enxertos arteriovenosos, em vez de FAVs, revela que existe um aumento acentuado da mortalidade devido à ocorrência de infecções (Dhingra *et alli*, 2001; Pastan *et alli*, 2002; Polkinghorne *et alli*, 2004).

No entanto, comparando com infecções associadas a metástases, como osteomielite, endocardite, artrite séptica ou abscesso epidural, verifica-se que as infecções associadas ao uso de cateteres são muito mais significativas, pois rondam 10 a 40% dos casos (Marr *et alli*, 1997; Maya *et alli*, 2007; Nielsen *et alli*, 1998).

Na maioria dos casos, os cateteres são uma grande porta de entrada de microrganismos no organismo humano, levando ao desenvolvimento de infecções, sendo geralmente

utilizados nos pacientes que apresentam situações clínicas que inspiram mais cuidados (como os que exigem mais tempo de diálise, e para os quais não há outras opções para o acesso vascular). As elevadas taxas de infecção associadas a estes pacientes são uma preocupação devido a um aumento significativo do número de pacientes em hemodiálise e, conseqüentemente, da percentagem de pacientes com cateteres de diálise (Tokars *et alli*, 2014).

Uma infecção associada a um cateter pode surgir por duas vias:

- Difusão direta de microrganismos a partir da pele ao longo do exterior do cateter, permitindo a contaminação da corrente sanguínea - via extraluminal (pele ao redor).
- Colonização do lúmen interno do cateter, levando à formação de um biofilme e migração direta dos microrganismos para a corrente sanguínea, durante a manipulação efetuada pelos profissionais de dialise - via intraluminal (*hub* ou relacionada à perfusão) (De Cicco *et alli*, 2003).

## 2. Diagnóstico de infecção

No diagnóstico da infecção deve ser realizada uma hemocultura periférica e do cateter. A interpretação dos resultados obtidos pode ser feita de diversas maneiras, como por exemplo:

- Técnicas que envolvem a remoção do cateter: semi-quantitativas (Maki, *roll plate* ou rolamento do cateter); quantitativa (vórtex, sonicação);
- Técnicas conservativas com o cateter no local: hemoculturas pareadas; diferencial do tempo de positividade (hemoculturas qualitativas); hemoculturas quantitativas (Hospital Israelita Albert Einstein, 2014).

Existem diversos fatores de infecção associados à hemodiálise, sendo que os mais importantes são:

- Imunossupressão associada à uremia;
- Falta de técnica asséptica e manipulação do acesso vascular;
- Tempo de permanência do cateter no organismo;

- Número de sessões de hemodiálise (Engemann *et alli*, 2005; Goncalves *et alli*, 2004).

### 3. Biofilmes

A utilização de cateteres vasculares de longa permanência representa um fator de risco muito relevante para a existência de infecções associadas à hemodiálise, uma vez que são locais com condições propícias à formação de biofilmes (Goncalves *et alli*, 2004).

Os biofilmes são estruturas tridimensionais que estão ligadas a uma superfície que permite o seu desenvolvimento e encontram-se envolvidas numa matriz extracelular (MEC), que compreende a presença de ADN extracelular (ADNe), polissacarídeos e proteínas (Flemming e Wingender, 2010).

O ADNe é formado pela libertação de ADN genómico bacteriano, devida a um processo de lise celular, ou por excreção ativa na matriz do biofilme em algumas bactérias (por exemplo, Gammaproteobacteria) embora com menos frequência (Flemming e Wingender, 2010).

O ADNe dos biofilmes facilita a fase inicial de aderência aos biomateriais, constituindo a espinha estrutural dorsal e atua como uma cola, que promove a agregação de biofilme (Izano *et alli*, 2008; Steinberger e Holden, 2005; Whitchurch *et alli*, 2002).

Para além de um obstáculo mecânico, os biofilmes associados aos cateteres são a principal causa das infeções nosocomiais que são difíceis de erradicar devido à elevada tolerância dos biofilmes aos antimicrobianos (Hoiby *et alli*, 2010; Wagner *et alli*, 2006).

No interior dos biofilmes, as bactérias podem desenvolver propriedades distintas em relação às fases de crescimento das mesmas espécies, podendo levar a que diferentes biofilmes constituídos pelos mesmos microrganismos sejam diferentemente reconhecidos pela resposta imunológica do hospedeiro (Chandra *et alli*, 2007; Jensen *et alli*, 1990; Jesaitis *et alli*, 2003; Kristian *et alli*, 2008; Mittal *et alli*, 2006; Walker *et alli*, 2005).

**i. Definição de biofilme**

Um biofilme é um grupo de bactérias, distribuídas em várias camadas, com uma forte propensão para aderir a superfícies de polímeros, de forma a fornecer um ambiente protegido para microrganismos criando uma barreira física de proteção contra os antibióticos. Dentro do biofilme, as bactérias apresentam um aumento das taxas de crescimento, uma densidade de células maior e um aumento da atividade da transcrição do gene, elevando ainda mais a resistência das bactérias à terapia com antibióticos (Fux *et alli*, 2003).

Os biofilmes são constituídos por microrganismos, MEC e resíduos do ambiente colonizado, que aderem a uma superfície sólida; nesta, formam uma estrutura porosa e altamente hidratada, que contém pequenos canais, abertos entre as microcolônias formadas; são complexos ecossistemas microbianos formados por populações desenvolvidas a partir de uma única ou diversas espécies (Allison, 2003; Sutherland, 2001).

**ii. Estrutura e composição do biofilme**

Na década de 1980, os biofilmes eram representados como uma estrutura simples plana, a duas dimensões e com uma espessura relativamente constante (Costerton *et alli*, 1994).

Depois da realização de vários estudos, os investigadores classificaram os biofilmes em três modelos diferentes. No primeiro modelo, a estrutura é a tradicional, plana e com uma visão do biofilme. O segundo modelo, descoberto através da microscopia de contraste de interferência diferencial, para examinar amostras crescidas em superfícies internas do sistema de distribuição de água denomina-se de “Modelo do Mosaico Heterogéneo”, como se pode verificar na figura 17; este método de estudo permitiu a observação de mosaicos constituídos por microcolônias de bactérias ligadas umas às outras através de uma substância polimérica extracelular (SPE) e organizadas em colunas (Allison, 2003; Sutherland, 2001).

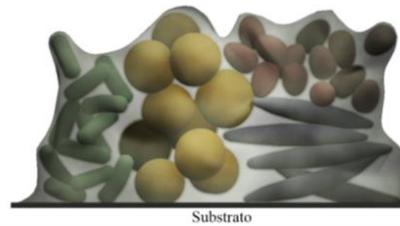


Figura 17: Modelo do Mosaico Heterógeno (adaptado de Elsa *et alli*, 2012).

O terceiro modelo representa o biofilme sob a forma de um cogumelo ou tulipa (figura 18), com estrutura porosa e canais capilares de água, por onde ocorre a distribuição de nutrientes e água (Allison, 2003; Sutherland, 2001).

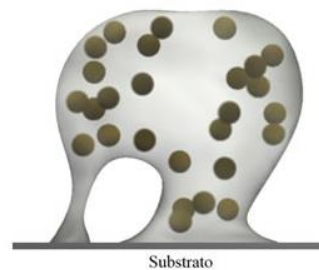


Figura 18: Modelo em forma de cogumelo (adaptado de Elsa *et alli*, 2012).

As bactérias são excelentes entidades produtoras de biofilmes devido às suas características particulares, como tamanhos reduzidos, elevadas taxas de reprodução, grande capacidade de adaptação, de produção de substâncias e de estruturas extracelulares que as protegem do meio circundante. Segundo Characklis e Marshall (1990), os biofilmes possuem uma enorme diversidade de espécies microbianas, nos quais os microrganismos frequentemente encontrados são microalgas, fungos, protozoários, bactérias e vírus, embora os mais predominantes sejam as bactérias sendo devido à sua maior versatilidade e resistência. Os microrganismos representam somente uma parte da massa do biofilme, que geralmente é inferior a 10% (Characklis e Marshall, 1990).

De acordo com Flemming e Wingender (1999), a SPE que envolve todas as células microbianas representa cerca de 70 a 95% da matéria orgânica da massa seca do biofilme e dá origem ao glicocálix, que se trata de uma camada abundante de material polimérico extracelular produzido pelas células bacterianas, depois da adesão a uma superfície sólida (Cooper, 2010; Flemming e Wingender, 1999).

A composição química da SPE é muito heterogênea e complexa, mas de um modo geral, são os polissacarídeos que predominam (Wimpenney *et alli*, 1993). A matriz polimérica

pode ser constituída por proteínas, substância húmidas, ácidos nucleicos (ADN, ARN), glicoproteínas, fosfolípidos, entre outros (Phillips *et alli*, 2010).

A estrutura e integridade funcional do biofilme bacteriano é dada pelos exopolissacarídeos das SPEs. A barreira defensiva, formada pelas SPE, protege as células para que não sejam arrastadas pelo fluxo de substâncias, ajudando a célula a resistir a múltiplas condições de stress, tais como a diminuição de nutrientes e água, a presença de biocidas e outros agentes antimicrobianos e de condições ambientais desfavoráveis. Assim, a matriz polimérica é determinante na responsabilidade da morfologia, estrutura, coesão e integridade funcional dos biofilmes, bem como a sua composição determina a maioria das propriedades físico-químicas e biológicas destes (Flemming e Wingender, 1999).

Relativamente à distribuição das células, as que estão presentes nas camadas superficiais externas têm propriedades semelhantes às das células planctónicas que têm maior facilidade de acesso ao oxigénio e aos nutrientes. São metabolicamente ativas e não têm dificuldade na eliminação de detritos metabólicos, sendo que as células incorporadas na matriz estão protegidas de agentes causadores de stress e são metabolicamente menos ativas (Flemming e Wingender, 1999).

Os biofilmes possuem numerosos canais aquosos na sua constituição que podem ser comparados a um sistema circulatório. Neste existe a troca de nutrientes e metabolitos, assim como a eliminação de metabolitos tóxicos. Assim, os biofilmes que se encontram em ambientes naturais são de um modo geral heterogéneos, contendo diversos microambientes distintos que podem conter bactérias aeróbias na camada superficial do biofilme e bactérias anaeróbias nas camadas mais profundas (Characklis e Marshall, 1990; Wimpenney *et alli*, 1993).

A composição dos biofilmes depende das condições do meio, como a temperatura, a composição do meio, a pressão, o pH e oxigénio dissolvido (O'Toole *et alli*, 2000); não é necessariamente uniforme, podendo até englobar partículas sólidas (argilas, areias, partículas orgânicas) provenientes do meio aquoso onde está imerso (Characklis e Marshall, 1990; Wimpenney *et alli*, 1993). Também podem fazer parte do biofilme alguns fragmentos proteicos, como fibrina ou corpos estranhos.

iii. **Mecanismos envolvidos na formação e acumulação dos biofilmes**

A formação e acumulação de biofilmes é contínua, se não forem tomadas medidas profiláticas. De acordo com a figura 19, existem quatro mecanismos de formação de biofilmes aceites na comunidade científica:

- 1º Mecanismo: Transporte de células livres do meio líquido para uma superfície sólida e posterior fixação.
- 2º Mecanismo: Crescimento e divisão de células fixas à custa de nutrientes provenientes do líquido circundante, juntamente com a produção e excreção de SPE.
- 3º Mecanismo: Fixação de células bacterianas flutuantes e de outras partículas, contribuindo para a acumulação de bactérias e formação do biofilme.
- 4º Mecanismo: Libertação de material celular segundo dois processos diferentes: (4a) erosão (perda de células individuais) ou (4b) perda de agregados maiores.

Após a fixação inicial de células microbianas (mecanismo 1), os mecanismos seguintes (mecanismos 2, 3 e 4) definem tanto a estrutura como a atividade do biofilme. Estes processos incluem todos os fatores físicos envolvidos no desenvolvimento dos biofilmes e alguns fatores biológicos, tais como crescimento, divisão celular, produção e excreção de SPE (Monotorização e modelação da estrutura de biofilmes).

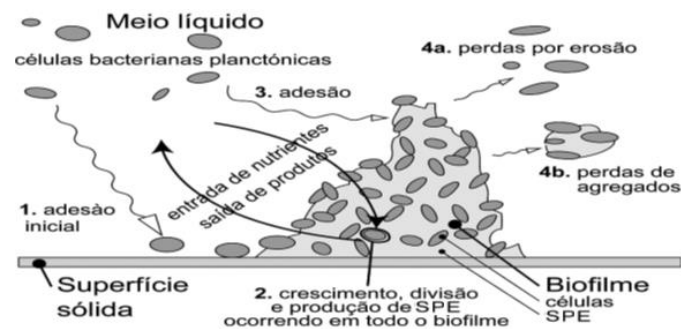


Figura 19: Mecanismos envolvidos na formação de biofilmes (Monotorização e modelação da estrutura de biofilmes).

#### 4. Bactérias

As bactérias Gram positivas são o principal grupo de microrganismos responsável pelas infecções em cateteres de hemodialisados, correspondendo entre 61 e 95% dos casos (Hoen *et alli*, 1998).

A coloração de Gram é um método de coloração de bactérias que foi desenvolvido pelo médico dinamarquês Hans Christian Joachim Gram (1853 - 1938) em 1884, e que consiste no tratamento sucessivo de um esfregaço bacteriano, que envolve fixação pelo calor, com recurso os reagentes cristal violeta, lugol, etanol, acetona e fucsina básica. Esta técnica permite a distinção entre bactérias Gram positivas de bactérias Gram negativas, com base na capacidade das paredes celulares das bactérias Gram positivas reterem o corante cristal violeta no citoplasma, enquanto que nas Gram negativas isto não acontece. Desta forma, com recurso a um microscópio ótico, é possível distinguir as bactérias Gram negativas coradas de vermelho e as Gram positivas de roxo/violeta-azulado devido à retenção do corante. (Departamento de microbiologia, 2014). As primeiras possuem lípidos e perdem o corante primário durante o processo de descoloração com acetona, adquirindo a cor vermelha do corante secundário utilizado (fucsina). Por outro lado, as Gram positivas não contêm lípidos e retêm a coloração do primeiro corante, resistindo à descoloração com a acetona e têm capacidade de adquirir a cor roxo/violeta-azulado do cristal violeta (Sousa, 2006).

##### i. Bactérias Gram positivas

São várias os géneros de bactérias Gram positivas que participam nas infecções de cateteres, como por exemplo *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.* e *Streptococcus spp.* No entanto o que está associado a maiores índices de infeção é o género *Staphylococcus spp.* (Arciola *et alli*, 2005; Quesada *et alli*, 2005).

##### ❖ *Staphylococcus spp.*

Este género é caracterizado por ter forma esférica com cerca de 1,5 µm de diâmetro. São bactérias Gram positivas, imóveis, aeróbias ou anaeróbias facultativas. Geralmente

apresentam resultado positivo na prova da catalase e negativo na oxidase. Relativamente à sua distribuição no organismo humano, são encontradas principalmente na pele e mucosas; podem ser ingeridas em produtos alimentares, água e inalados no pó. Algumas espécies são patogênicas oportunistas tanto no homem como nos animais, onde produzem toxinas extracelulares. No pus, apresentam-se sob a forma de massas aglomeradas, semelhantes a cachos de uvas. A principal espécie deste gênero é o *S. aureus* e é considerada oportunista no organismo humano, sendo o microrganismo responsável por cerca de 70 a 90% dos casos das infecções de acesso vascular (Del Rio *et alli*, 2009; Gould, 2007).

A capacidade de produção da enzima coagulase permite a divisão das espécies em dois grupos:

- Os *Staphylococcus* coagulase positivos, que incluem as espécies: *S. aureus*, *S. hyicus*; *S. lutrae*; *S. intermedius*; *S. pseudintermedius*; *S. schleiferi*; *S. delphini*.
- Os *Staphylococcus* coagulase negativos (Gênero *Staphylococcus spp.*, 2013).

Da família dos *Staphylococcus spp*, os microrganismos *S. aureus* e *S. epidermidis* são a causa do aumento dos índices de infecção (Arciola *et alli*, 2005).

### *Staphylococcus aureus*

Segundo Hoen *et alli* (1998), o principal microrganismo causador de infecções locais e da corrente sanguínea provocadas por cateteres de hemodiálise é o *S. aureus*. Este tem vindo a tornar-se cada vez mais resistente à primeira linha de agentes antimicrobianos nas unidades de cuidados de saúde (Fridkin *et alli*, 2005; Hoen *et alli*, 1998; Uttley *et alli*, 1989).

Os pacientes em hemodiálise são frequentemente hospitalizados, estando constantemente expostos a agentes patogênicos, e são tratados com antibióticos durante muito tempo, o que aumenta a probabilidade de resistência (Centers for Disease Control and Prevention, 2001; Uttley *et alli*, 1989). Como resultado da frequência de administração de antibióticos, particularmente a vancomicina, a resistência antimicrobiana tem-se tornado muito comum em pacientes submetidos a hemodiálise (Uttley *et alli*, 1989).

Como já foi referido anteriormente, os pacientes em hemodiálise são especialmente vulneráveis a infeções, incluindo as que são causadas por microrganismos resistentes a antimicrobianos, como *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA). Estes pacientes são considerados um grupo de alto risco para as infeções por MRSA, comparativamente à população em geral (Fridkin *et alli*, 2005). Além disso, os pacientes colonizados por MRSA são um reservatório propício à transmissão destes microrganismos no meio hospitalar (Klevens *et alli*, 2005).

As infeções nestes pacientes podem ter graves consequências, como o aumento da morbidade e mortalidade, assim como para a sociedade pois há um aumento de custos devido às taxas de hospitalização e à necessidade de administração de antimicrobianos (Uttley *et alli*, 1989).

As infeções sanguíneas por *S. aureus* estão associadas a hospitalizações caras e demoradas, devido à existência de recidivas. A probabilidade de mortalidade em pacientes hospitalizados com infeções por *S. aureus* varia entre 11,9 e 46,5% por ano (Nissenson *et alli*, 2005; Yoon *et alli*, 2005).

Esta bactéria provém da flora comensal da pele do paciente e mesmo da equipa médica (Beghetto *et alli*, 2002; O'grady *et alli*, 2002).

### *Staphylococcus epidermidis*

Como já foi referido, o *S. epidermidis* pertence ao grupo de *Staphylococcus* coagulase negativos, sendo a espécie mais prevalente deste grupo (65% a 90%) no organismo humano (Vadyvaloo e Otto, 2005).

Foi considerado durante muito tempo inócuo, havendo apenas uma relação de comensalismo com o ser humano. Embora não estivesse comprovado cientificamente, considerava-se que tinha função probiótica, impedindo a colonização de bactérias bem mais prejudiciais, como o *S. aureus* (Vuong e Otto, 2002). Posteriormente transformou-se num problema de saúde no meio hospitalar, representando um potencial foco para o desenvolvimento de infeções em cateteres (Hennig *et alli*, 2007; Mack *et alli*, 2004; Mack *et alli*, 2007; Vandecasteele *et alli*, 2003).

Apesar de as infeções por *S. epidermidis* normalmente não terem evolução para doenças graves, as infeções dos cateteres estão relacionadas com elevados índices de morbilidade, mortalidade, aumento dos períodos de internamento hospitalar e, conseqüentemente, dos custos associados, principalmente em indivíduos imunodeprimidos (Ziebuhr, 2001). Nas endocardites, infeções cutâneas e osteomielite é o microrganismo patogénico mais predominante (Vuong e Otto, 2002).

Ao contrário do *S. aureus*, o *S. epidermidis* geralmente não é responsável por infeções piogénicas em pacientes saudáveis, devido à reduzida libertação de toxinas. Aparentemente, apenas a  $\delta$ -toxina é libertada pelo *S. epidermidis*; forma poros na membrana induzindo a lise dos eritrócitos e de outras células, mas não causa danos severos nos tecidos (Vuong e Otto, 2002).

Como o *S. epidermidis* é uma bactéria comensal, às vezes, é difícil definir, se é o agente causador da infeção ou apenas uma contaminação. No entanto, tem a capacidade de aderir a superfícies abióticas, formando um biofilme bacteriano e podendo originar uma infeção (Saginur *et alli*, 2006).

## ii. Bactérias Gram negativas

Uma bactéria Gram negativa distingue-se das outras devido à presença de uma dupla membrana. Possui uma membrana externa rica em lipopolissacarídeos (LPS) que impede a penetração de certos fármacos e antibióticos, justificando uma maior resistência relativamente às bactérias Gram positivas. Quando uma bactéria Gram negativa entra na corrente sanguínea, os LPS da membrana desencadeiam sintomas como febres altas e crises de hipotensão, sendo designados por endotoxinas. (Manual Merck, 2009a). São diversos os géneros de bactérias de Gram negativas responsáveis pelas infeções em cateteres, como por exemplo: *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia spp.* e *Klebsiella spp.* Porém, o género mais predominante é o *Pseudomonas spp.* (Agência nacional de vigilância sanitária, 2007; Quesada *et alli*, 2005).

❖ *Pseudomonas spp.*

A *Pseudomonas* integra a família Pseudomonadaceae; caracteriza-se como um bacilo Gram negativo, anaeróbio estrito, apresenta mobilidade pois possui flagelos polares e são geralmente bactérias oportunistas (Koneman et alli, 2001; Infeções por *Pseudomonas aeruginosa*).

*Pseudomonas aeruginosa*

A nível hospitalar, esta bactéria enquadra-se nas principais causadoras de infeções devido à capacidade que possui para se desenvolver dentro do meio hospitalar, tanto no ar, como em reservatórios de água e outros fluídos ou em superfícies inanimadas que se encontram em contacto com o paciente, como os cateteres (Trabulsi, 1999).

É responsável por cerca de 15% dos casos de infeções causadas por bactérias Gram negativo, nos quais a mortalidade pode atingir os 50%. Possui LPS na sua membrana externa o que lhe confere resistência a diversos antibióticos. O diagnóstico faz-se com recurso a uma cultura do material proveniente do local da infeção (Trabulsi, 1999).

Em pacientes hospitalizados e imunodeprimidos é muito frequente encontrar esta bactéria; causa principalmente infeções localizadas, como consequência de processos cirúrgicos ou queimaduras, originando bacteriemias severas, tais como: infeções do trato urinário, infeções no sistema respiratório, infeções da pele e dos tecidos moles, infeções oftalmológicas, infeções ósseas e articulares e outras infeções sistémicas (Abc Saúde, 2010; Infeções por *Pseudomonas aeruginosa*, 2008).

## 5. Fungos

No último século passou a ser dada maior importância clínica às infeções causadas por fungos. Este facto prende-se com os avanços terapêuticos, a um aumento do uso de antibacterianos, bem como a um melhoramento das técnicas de transplantes. Também a descoberta de que uma redução dos linfócitos T CD4+ aumenta a probabilidade de os pacientes adquirirem infeções fúngicas, levou a comunidade médica a prestar mais atenção a esta área. O género *Candida* é um dos principais encontrados nas infeções de

indivíduos imunodeprimidos e até mesmo em indivíduos saudáveis (Naglik *et alli*, 2003; Nishinari e Wolosker, 2007; Quesada *et alli*, 2005).

**i. *Candida spp.***

Uma candidíase ou candidose é uma micose causada por leveduras do género *Candida*. A lesão causada pode ser aguda ou crónica, superficial ou profunda, e de espectro clínico bem variável (Chaves e Cavancalti, 2003; Menezes *et alli*, 2004).

❖ *Candida albicans*

O principal fungo que origina as candidíases é a *C. albicans*. Esta espécie foi encontrada em 60% dos casos estudados. Como esta levedura faz parte da flora comensal do organismo humano é considerada uma micose oportunista (Chaves e Cavancalti, 2003; Menezes *et alli*, 2004).

Quando existe uma rutura na flora normal da pele ou quando o sistema imunitário do hospedeiro se encontra comprometido, a levedura manifesta-se de forma agressiva, tornando-se patogénica (Naglik *et alli*, 2003; Monge *et alli*, 2006).

Desta forma, possui grande importância clínica pela alta frequência com que infecta e coloniza o organismo humano, correspondendo a cerca de 80% das infeções fúngicas, que podem ter como consequência o desenvolvimento de doenças superficiais e invasivas oportunistas em pacientes expostos a vários fatores de risco (Colombo e Gimarães, 2003).

Destes fazem parte:

- O rompimento das barreiras cutâneas;
- Disfunção dos neutrófilos;
- Desordens metabólicas;
- Exposição direta aos fungos;
- Recém-nascidos e idosos;
- Desnutrição aguda;
- Tratamento prolongado com antibióticos;

- Quimioterapia;
- Transplantes;
- Resistência a antifúngicos;
- Hemodiálise (Pfaller e Diekema, 2007).

A infecção por esta levedura tem sido emergente nos últimos anos, principalmente em infecções da corrente sanguínea. Isto deve-se provavelmente ao uso indiscriminado de antimicrobianos de última geração e do próprio aumento do uso de cateteres venosos (Associação Paulista de Estudos e Controle de Infecção Hospitalar, 2005).

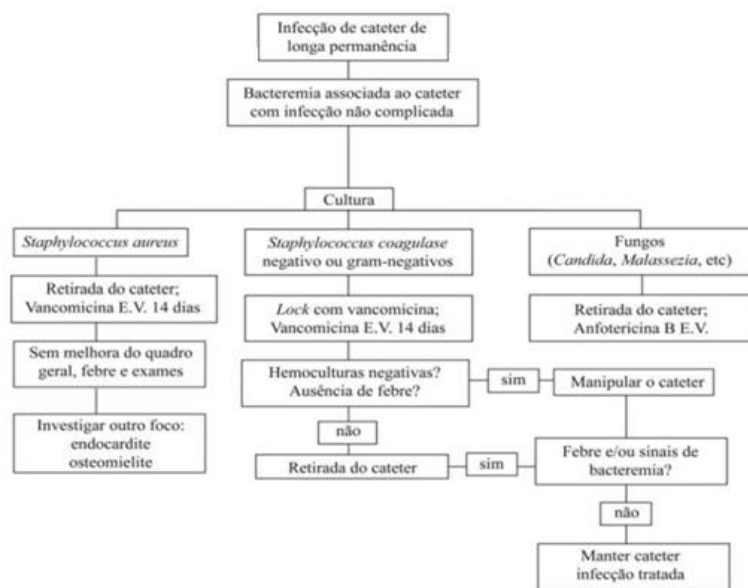


Figura 20: Algoritmo de tratamento de cateteres dependendo do tipo de microrganismo (adaptado de Neves *et alli*, 2010).

## 6. Prevenção e tratamento de infecções associadas ao uso dos cateteres

Atualmente ainda não existe unanimidade quanto à melhor forma de prevenção e tratamento de infecções em cateteres. Segundo Caramori *et alli* (2002), deve-se ter em conta o tipo de infecção, o microrganismo responsável, as condições clínicas do paciente, a necessidade do acesso venoso e o tipo de cateter envolvido. Relativamente aos cateteres de longo prazo deve-se evitar a realização de múltiplas punções e o esgotamento dos acessos vasculares em pacientes com historial de acesso venoso difícil (Caramori *et alli*, 2002).

**i. Técnica asséptica**

A manipulação do cateter de diálise é crucial para a prevenção de uma infecção futura. É fundamental a utilização de técnica asséptica rigorosa, sendo aconselhável que o local de acesso seja limpo com uma solução antibacteriana e água, seguida de uma limpeza da pele com clorexidina a 2% e álcool ou com álcool a 70% (KDOQI, 2006).

**ii. Protocolos de cuidados nos cateteres**

No manuseamento dos cateteres venosos centrais devem ser cumpridos todos os critérios que constam no "protocolo de cuidados estabelecidos" de uma forma minuciosa (Beathard e Urbanes, 2008; Pronovost *et alli*, 2010). Um "protocolo de cuidados estabelecidos" é um conjunto de intervenções baseadas na experiência que são aplicados aos pacientes dos cuidados intensivos, que têm como objetivo reduzir o risco de infecção. O principal ponto do protocolo é a limpeza rigorosa da calota do cateter no momento da sua inserção, antes da hemodiálise, de modo a evitar qualquer contaminação. Também fazem parte destes cuidados o posicionamento técnico do cateter e o cuidado do local de saída (KDOQI, 2006).

**iii. O papel do design, estrutura e posicionamento do cateter**

Nos 30 dias após a inserção do cateter, para que o sucesso da técnica não fique comprometido, é necessário evitar qualquer procedimento que possa induzir uma infecção na corrente sanguínea. Para tal, a interação do pessoal médico e a flora comensal da pele do paciente devem ser controladas de forma a evitar ao máximo a entrada de microrganismos no organismo. Posteriormente, o cateter fica mais vulnerável a fontes internas de infecção, possivelmente através do *hub*, levando à disseminação hematogénica e subsequente infecção na corrente sanguínea; a infecção interna desenvolvida pode originar uma infecção em torno do cateter (Knutninen *et alli*, 2009).

**iv. Cateteres *tunneled cuff* vs cateteres *non-tunneled cuff***

A incidência de bacteriemia é muito reduzida na utilização de cateteres *tunneled cuff*, relativamente aos cateteres *non cuffed*. A maioria dos cateteres *tunneled cuff* são feitos de poliuretano ou silicone. A porção com *cuff* do cateter encontra-se no tecido subcutâneo próximo do local de inserção do mesmo e cria uma vedação fibrosa que tem como função proporcionar uma barreira eficaz contra a ocorrência de infeções, uma vez que previne a migração das bactérias para baixo da superfície exterior do cateter (Andrivet *et alli*, 1994; Timsit *et alli*, 2009). Relativamente às diferentes marcas de cateteres existentes no mercado, não há nenhuma evidência que justifique alguma diferença nas taxas de bacteriemia. No entanto, determinados estudos defendem que os cateteres *tunneled cuff* possuem taxas de bacteriemia semelhantes às das FAV, o que os torna mais vantajosos; na realização destes estudos foram seguidos protocolos rígidos no que diz respeito aos cuidados de manipulação dos cateteres (Power *et alli*, 2011). Os quatro cateteres *tunneled* mais comuns e disponíveis no mercado são: Twin HemoSplit, Tesio cateter, Split-Cateter III e Permcath. Um estudo no Reino Unido demonstrou que o Split-Cateter III e o Permcath possuem resultados mais desfavoráveis que o Twin HemoSplit e o Tesio cateter. As taxas de infeção não foram especificamente estudadas (Fry *et alli*, 2008).

**v. Local de inserção do cateter**

Não há evidência de qualquer estudo sobre o local de inserção do cateter conferir um aumento do risco de infeção (Ruesch *et alli*, 2002). Num grupo de pacientes pertencentes a unidades de cuidados intensivos não houve diferença significativa na incidência de infeção ou da duração do cateter nos diferentes locais de inserção utilizados (Deshpande *et alli*, 2005). No entanto, outros autores defendem, com base em estudos realizados, que a taxa de infeção é mais elevada quando o cateter é colocado na veia femoral ou na veia jugular, em relação à veia subclávia (Breschan *et alli*, 2007; Ishizuka *et alli*, 2008; Ishizuka *et alli*, 2009; Nagashima *et alli*, 2006).

**vi. Antibióticos tópicos**

A utilização de antibióticos tópicos tem sido associada a uma redução das taxas de infecção (Rabindranath *et alli*, 2009). A aplicação local de mupirocina, um antibiótico ativo contra as bactérias Gram positivas, resulta na redução significativa das infecções existentes em cateteres (Johnson *et alli*, 2002). Recentemente, McCann & Moore (2010) publicou os resultados de uma análise sistemática na qual avaliou as vantagens e desvantagens da administração de antibióticos tópicos profiláticos em complicações infecciosas relacionadas com infecções nos cateteres de hemodialisados, concluindo que o risco de infecção no cateter é menor quando se administra topicamente a mupirocina. No entanto, a utilização dos antibióticos deve ser moderada porque há um risco elevado de desenvolvimento de resistências; por este motivo, certos autores defendem que a terapia antimicrobiana profilática deve ser limitada no tempo e espaço (McCann & Moore, 2010; Tordoir *et alli*, 2007).

**vii. Colocação de antibióticos no lúmen do cateter**

Segundo estudos realizados, a inserção de uma pequena quantidade de antibiótico no interior do lúmen do cateter pode evitar bacteriemias e auxiliar a remoção do biofilme (Droste *et alli*, 2003; Regamey *et alli*, 1972; Shanks *et alli*, 2006). Diferentes preparações antimicrobianas como a amicacina, a cefazolina, a cefotaxima, a ciprofloxacina, o EDTA, a gentamicina, a vancomicina e a minociclina, contribuem para a redução das bacteriemias associadas ao uso de cateteres, reduzindo a mortalidade e a morbidade, bem como a taxa de perda do cateter (Allon, 2008; Jaffer *et alli*, 2008; Labriola *et alli*, 2008; Rabindranath *et alli*, 2009). A hipocalcemia e a ototoxicidade são efeitos secundários do *lock* dos cateteres com a colocação de antibióticos, como a gentamicina (Power *et alli*, 2009; Dogra *et alli*, 2002).

**viii. Citrato de sódio (anticoagulante/quelante)**

O largo espectro de resistência a antibióticos tem levado os nefrologistas a procurar outras alternativas ao *lock* dos cateteres com antibióticos. O citrato de sódio foi utilizado como anticoagulante em alternativa à administração de heparina, que tem atividade antagonista relativamente às propriedades antimicrobianas, promovendo a formação de biofilmes. A atividade anticoagulante deve-se à redução da concentração plasmática de cálcio livre, retardando assim a cascata de coagulação. A solução de citrato a 30% possui características antimicrobianas e propriedades antibacterianas; não promove a resistência bacteriana e, devido a esta particularidade, tem sido proposto como a solução de *lock* ideal para cateteres (Bleyer, 2007). No entanto, o citrato possui propriedades quelantes que podem causar hipocalcemia, aumentando o risco de arritmias ventriculares. No ano de 2000, a morte de um paciente por paragem cardíaca após a colocação de citrato de sódio num cateter de hemodiálise colocou em alerta o grupo Food and Drug Association (FDA). Depois deste acontecimento, muitos centros de hemodiálise passaram a evitar a utilização de citrato em elevadas concentrações; no entanto, continua a haver interesse na utilização de concentrações mais baixas de citrato de sódio, quer isoladamente ou em combinação com taurolidina ou etanol (Nirosha *et alli*, 2011).

**ix. Taurolidina**

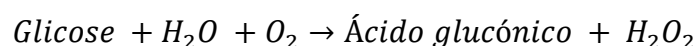
Os *locks* à base de taurolidina possuem atividade antimicrobiana de largo espectro que reduz a formação de biofilmes, uma vez que originam produtos metil que se ligam às paredes celulares das bactérias e dos fungos causando danos (Torres-Viera *et alli*, 2000). Não há registos de resistências à taurolidina, mas existem algumas desvantagens quando associada ao citrato, uma vez que induz a formação de coágulos. Desta forma, apenas é aconselhável em infeções de origem intraluminal e também a adoção de um perfil terapêutico anticoagulante (Allon, 2003; Betjes e Van Agteren, 2004; Solomon *et alli*, 2010; Taylor *et alli*, 2008).

**x. Etanol**

O etanol é um desinfetante eficaz, com um amplo espectro de atividade contra uma grande variedade de microrganismos. As vantagens da sua utilização são: baixa toxicidade, disponibilidade imediata e baixos custos. Inicialmente, a terapia não farmacológica com a utilização de etanol foi testada em pacientes oncológicos e que recebiam nutrição parenteral para a manutenção de cateteres de longo prazo de forma a se conseguir obter a oclusão do cateter (Bal *et alli*, 2003; Metcalf *et alli*, 2004; Pennington e Pithie, 1987). A exposição a uma solução de etanol a 14% com citrato trissódico a 30% durante o período de 60 minutos demonstrou a capacidade de erradicação efetiva de bactérias Gram negativas, bactérias Gram positivas e bactérias comuns colonizadoras de cateteres (Maharaj *et alli*, 2008; Takla *et alli*, 2007). Maharaj *et alli* (2008) demonstraram a existência de um efeito igualmente impressionante relativamente ao fungo *C. albicans*. Estes benefícios antimicrobianos do etanol parecem estar associados a um efeito neutro sobre a integridade do material do cateter. Guenu *et alli* (2007) não encontraram nenhuma deterioração da viabilidade do cateter de silicone após a exposição a concentrações elevadas de etanol (Guenu *et alli*, 2007; Maharaj *et alli*, 2008).

**xi. Mel**

As propriedades curativas do mel têm vindo a ser reconhecidas desde a antiguidade. Os Gregos e os Egípcios usavam o mel para a cicatrização de queimaduras e feridas. Durante a 1ª Guerra Mundial, os médicos alemães utilizavam mel e óleo de fígado de bacalhau em conjunto, como um curativo cirúrgico para as feridas. As propriedades antimicrobianas do mel estão essencialmente relacionadas com o alto teor de de glucose e frutose que possui, sendo capaz de matar as bactérias por dissecação e produção enzimática de peróxido de hidrogénio.



A enzima glucose-oxidase confere-lhe acidez, pelo que a banda de pH do mel se situa entre 3,2 e 4,5. Desta forma, é suficientemente baixa para inibir o crescimento de muitas bactérias. Após a realização de estudos, comprovou-se que os linfócitos B periféricos e

os linfócitos T proliferam na presença de mel em concentrações baixas - cerca de 0,1%, sendo capazes de ser ativados pelos fagócitos em concentrações semelhantes (Abbas, 1997). Segundo um estudo realizado por Johnson *et alli* (2005), verificaram-se efeitos vantajosos na colocação de mel no local de saída do cateter relativamente à aplicação de pomada de mupirocina a 2% no mesmo local. O mel tópico revelou taxas de infecção semelhantes às obtidas com a utilização de mupirocina, possuindo benefícios adicionais como baixos custos, um excelente perfil de segurança e evita o desenvolvimento de resistências a antibióticos, especialmente à mupirocina (Johnson *et alli*, 2005).

## **xii. Erradicação nasal de *S. aureus***

Historicamente, o transporte nasal de *S. aureus* tem sido associado a um aumento dos episódios de infeções causadas por *S. aureus* nos pacientes que se encontram a realizar hemodiálise (Yu *et alli*, 1986). Segundo um estudo realizado, pode-se constatar que os pacientes cronicamente hemodialisados possuem uma taxa de colonização nasal de *S. aureus* duas vezes superior à dos indivíduos saudáveis utilizados como controlo. Dados mais recentes mostram que a colonização nasal por este microrganismo fornece um reservatório natural que facilita a habitação permanente e conseqüente propagação de *S. aureus* em populações humanas (Elie-Turenne *et alli*, 2010; Mermel *et alli*, 2010).

A aplicação nasal de mupirocina mostrou ser eficaz na erradicação do transporte nasal de *S. aureus* em cerca de 98,5% dos casos (Taal *et alli*, 2006); apesar desta estratégia permitir uma redução significativa de *S. aureus*, a utilização frequente de mupirocina tem levado ao aumento do desenvolvimento de resistências a este antibiótico (Boelaert *et alli*, 1993; Cavdar *et alli*, 2004; Lobbedez, 2004).

## **xiii. Cateteres impregnados em antibiótico**

Desde o início da década de 1990 que existem diferentes tipos de antibióticos impregnados nos cateteres venosos centrais principalmente em unidades de terapia intensiva. Atualmente, não há ensaios clínicos demonstrativos da utilização de cateteres

impregnados com antibióticos na população sujeita hemodiálise crónica. Raad *et alli* (1997) compararam cateteres impregnados em minociclina e rifampicina com cateteres sem estarem impregnados nos mesmos, e demonstraram que existiu uma redução significativa da taxa de infeção associada ao cateter, 0 e 5% respetivamente. Os antibióticos utilizados mostraram atividade contra *S. aureus* MRSA, assim como contra bacilos Gram negativos e espécies de *Candida*. Após a realização de um estudo em diversas unidades de terapia intensiva, Maki *et alli* (1997) constatou que existia uma colonização bacteriana maior nos cateteres que não estavam impregnados em antibiótico, provando assim que cateteres impregnados apresentam melhores resultados no que diz respeito à ausência de infeções. Depois destes resultados, o CDC nos Estados Unidos passou a recomendar o uso de cateteres impregnados em antibióticos nas situações que possuem uma elevada taxa de infeção, bem como a adoção de medidas estéreis na sua manipulação; recomenda ainda que quando é necessário utilizar um mesmo cateter por um período superior a cinco dias se opte um cateter impregnado em antibiótico (Maki *et alli*, 1997; Raad *et alli*, 1997).

#### **xiv. Antitrombóticos**

Uma infeção relacionada com a utilização de um cateter pode ocorrer através da formação de um trombo intraluminal, que pode ser um local favorável ao desenvolvimento de um biofilme bacteriano (Mcgee e Gould, 2003; Jain *et alli*, 2009). O tecido de plasminogénio recombinante ativado tem revelado alguma utilidade em trombos intraluminais do cateter (Clase *et alli*, 2001; Macrae *et alli*, 2005; Tumlin *et alli*, 2010). Alguns estudos pediátricos demonstram um potencial efeito sobre as taxas de bacteriemia na população de hemodialisada; a utilização profilática de um ativador tecidual do plasminogénio juntamente com um antibiótico pode reduzir a incidência de infeções associadas aos cateteres e aumentar o período de tempo em que os estes estão isentos de infeção (Onder *et alli*, 2009).

**xv. Aspirina**

Estudos *in vitro* e em animais *in vivo* de endocardite infecciosa demonstraram que a aspirina pode ter efeitos anti-estafilococos diretos. Verificou-se que o princípio ativo presente na aspirina - ácido acetilsalicílico, transforma-se em ácido salicílico, que é o principal biometabolito, e inibe a expressão de dois genes virulentos dos *S. aureus* envolvidos na patogênese endovascular. Um estudo retrospectivo, com a duração de um período superior a 10 anos num centro de hemodiálise, demonstrou uma menor taxa de infecção em cateteres por *S. aureus* nos pacientes aos quais se administrou uma dose diária de 325 mg de aspirina (Sedlacek *et alli*, 2007).

**VI. CONCLUSÃO**

O principal órgão excretor do corpo humano é o rim. Apesar de existirem outros órgãos que apresentam a mesma função – pele, fígado, pulmões e intestinos, quando os rins apresentam alguma falha a nível funcional, o mecanismo de excreção dos produtos tóxicos existentes no organismo humano fica comprometido e pode acontecer uma situação de falência renal.

Dentro das funções realizadas pelos rins destacam-se a capacidade de filtração do sangue, a regulação do volume sanguíneo, a regulação da concentração de solutos no sangue, a regulação do pH do líquido extracelular, a regulação da síntese de glóbulos vermelhos e por último, a síntese da vitamina D.

No organismo humano, quando a função renal apresenta um decréscimo na sua capacidade verifica-se a presença de uma patologia denominada insuficiência renal, que posteriormente se classifica em IRA ou IRC.

A IRA caracteriza-se por um decréscimo acentuado da TFG, enquanto que a IRC se define com base numa TFG inferior a 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, ou então TFG superior a 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, associada pelo menos a um biomarcador renal parenquimatoso, que na maior parte das situações é a albumina. A IRC divide-se em cinco fases de acordo com os valores da TFG. Na fase 5, quando a TFG é inferior a 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, certos autores

atribuem a designação de IRT; nesta fase é urgente a adoção de uma terapia de substituição renal, como a hemodiálise, a DP ou o transplante renal.

Milhares de pessoas em Portugal são afetadas pela IRC e, devido à existência de um escasso número de dadores, a única alternativa de terapia de substituição possível é a hemodiálise. Esta tem como principal característica a filtração do sangue, que é recolhido do organismo do paciente e enviado ao dialisador, onde é devidamente filtrado e de novo devolvido ao organismo.

As complicações associadas à hemodiálise são diversas, desde a hipotensão, sobrecarga hídrica, perda de independência, amiloidose, hemorragias e por último infeções.

Relativamente às infeções é muito importante o tipo de acesso vascular escolhido no tratamento com hemodiálise; existem três opções viáveis que são a FAV, o cateter ou o enxerto, sendo que a opção que oferece menos complicações, menor possibilidade de infeção e maior segurança para o paciente é a FAV.

Quando não é possível usar a FAV como meio de acesso vascular, recorre-se ao cateter apesar do risco de infeção com a sua utilização ser alto. A infeção associada a este tipo de acesso vascular é a segunda causa de morte mais comum entre os pacientes sujeitos ao uso de cateteres em hemodiálise, sendo responsáveis por cerca de 14 % de mortes. O risco de infeção ocorre como um resultado de um processo de imunossupressão e agrava-se pela frequência de acesso à corrente sanguínea exigida por este tratamento.

A infeção pode ocorrer por 2 vias: a primeira deve-se à migração de microrganismos para a superfície externa do cateter, alcançando a corrente sanguínea; a segunda ocorre por colonização dos *hubs* do cateter durante a manipulação por profissionais de diálise e a bactéria coloniza a parte interna do lúmen do cateter.

As principais bactérias e fungos envolvidos nas infeções causadas por cateteres nos hemodialisados são os *S. aureus* e os *S. epidermidis* - que pertencem ao grupo das bactérias Gram positivas, a *P. aeruginosa* - pertencente às bactérias Gram negativas, e o fungo *C. albicans*. Estes microrganismos fazem parte dos biofilmes desenvolvidos em superfícies inanimadas, como é o caso dos cateteres, sendo extremamente importantes quando se faz referência a infeções associadas aos cateteres de hemodialisados.

Para evitar os riscos que se correm devido às infeções associadas ao uso de cateteres devem-se adotar medidas preventivas, como a utilização de técnica asséptica e determinados protocolos de manuseamento dos cateteres, e medidas farmacológicas, tais como o uso antibióticos tópicos e *locks* do cateter com a colocação de antibióticos no lúmen.

## VII. BIBLIOGRAFIA

- Abbas, T. (1997). Royal treat. Living in the Gulf, pp. 50-51.
- ABC Saúde. (2010). [Em linha] Disponível em <<http://www.abcdasaude.com.br/nefrologia/infeccao-urinaria-nefrologia>>. [Consultado em 2/08/2014].
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2007). Investigação e controle de bactérias multirresistentes. Brasília, Ministério da Saúde.
- Allison, D. G. (2003). The biofilm matrix. *Biofouling*, 19, pp. 139-150.
- Allon, M. (2003). Prophylaxis against dialysis catheter-related bacteremia with a novel antimicrobial lock solution. *Clin Infect Dis*, 36, pp. 1539-1544.
- Allon, M. (2008). Prophylaxis against dialysis catheter-related bacteremia: a glimmer of hope. *Am J Kidney Dis*, 51, pp. 165-168.
- Allon, M. (2009). Treatment guidelines for dialysis catheter-related bacteremia: an update. *Am J Kidney Dis*, 54, pp. 13-17.
- Allon, M. e Work, J. (2007). In: Handbook of dialysis. Daugirdas, JT., et alli (Ed). Filadélfia, Lippincott Williams & Wilkins, pp. 87-104.
- Allon, M., et alli (2003). Impact of dialysis dose and membrane on infection-related hospitalization and death: results of the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol*, 14, pp. 1863-1870.
- Anderson, R. J., et alli (1977). Nonoliguric acute renal failure. *N Engl J Med*, 296, pp. 1134-1138.
- Andreoli, T. et alli (2001). Cecil essentials of medicine. 5th ed. Philadelphia, WEB Saunders Company, pp. 291-300.
- Andrivet, P., et alli (1994). Lack of clinical benefit from subcutaneous tunnel insertion of central venous catheters in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*, 18, pp. 199-206.
- Arciola, C. R., et alli (2005). Etiology of implant orthopedic infections: a survey on 1027 clinical isolates. *Int J Artif Organs*, 28, pp. 1091-1100.

- Associação Paulista de Estudos e Controle de Infecção Hospitalar. (2005). Infecção Relacionada ao uso de Cateteres Vasculares. São Paulo, APECIH.
- Associação Portuguesa de Urologia. (2010). [Em linha]. Disponível em <[http://www.apurologia.pt/publico/frameset.htm?http://www.apurologia.pt/publico/transplante\\_renal.htm](http://www.apurologia.pt/publico/frameset.htm?http://www.apurologia.pt/publico/transplante_renal.htm)>.[Consultado em 5/08/2014].
- Bagul, A. *et alli* (2007). Tunnelled Catheters for the Haemodialysis Patient. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 33, pp. 105-112.
- Ball, P. A., *et alli* (2003). Ethanol locking as a possible treatment for microbial contamination of long-term central venous catheters. *Nutrition*, 19, pp. 570.
- Barraclough, K. A., *et alli* (2009). Prevention of access-related infection in dialysis. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 7, pp. 1185-1200.
- Beathard, G. A. e Urbanes, A. (2008). Infection associated with tunneled hemodialysis catheters. *Semin Dial*, 21, pp. 528-538.
- Beghetto, M., *et alli* (2002). Fatores de risco para infecção relacionada a cateter venoso central. *Rev Bras Ter Intensiva*, 14, pp. 107-113.
- Betjes, M. G. e Van Agteren, M. (2004). Prevention of dialysis catheter-related sepsis with a citrate-taurolidine-containing lock solution. *Nephrol Dial Transplant*, 19, pp. 1546-1551.
- Bleyer, A.J. (2007). Use of antimicrobial catheter lock solutions to prevent catheter-related bacteraemia. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5, pp.1073-1078.
- Bloembergen, W. E., *et alli* (1999). Relationship of dialysis membrane and cause-specific mortality. *Am J Kidney Dis*, 33, pp. 1-10.
- Boelaert, J. R., *et alli* (1993). Nasal mupirocin ointment decreases the incidence of *Staphylococcus aureus* bacteraemias in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 8, pp. 235-239.

- Bonfante, G. M., *et alli* (2011). Duration of temporary catheter use for hemodialysis: an observational, prospective evaluation of renal units in Brazil. *BMC Nephrol*, 12, pp. 63-70.
- Breschan, C., *et alli* (2007). Comparison of catheter-related infection and tip colonization between internal jugular and subclavian central venous catheters in surgical neonates. *Anesthesiology*, 107, pp. 946-953.
- Brezis, MR., Osen, S. e Epstein, FH (1993). Acute renal failure due to ischemia (acute tubular necrosis). *In: Lazarus, JM. e Brenner, BM. Acute renal failure*, 3th Ed., Churchill Livingstone, New York, pp. 207-229.
- Burnnet, Jr. (1993). Acute renal failure associated with cardiac failure and hypovolemia. *In: Lazarus, JM. e Brenner, BM. Acute renal failure*, 3rd ed. Churchill Livingstone, New York, pp. 193-206.
- Cameron, J. S. (1986). Acute renal failure in the intensive care unit today. *Intensive Care Med*, 12, pp. 64-70.
- Canaud, B., *et alli* (2004). Vascular access for dialysis in the intensive care unit. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 18, pp. 159-174.
- Caramori, Jt., Barretti, P. e Giannini, M. (2002). Acessos vasculares para hemodiálise. *In: Maffei FHA. Doenças vasculares periféricas*. Rio de Janeiro, Medsi, pp. 1724-1736.
- Cavdar, C., *et alli* (2004). Emergence of resistance in staphylococci after long-term mupirocin application in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial*, 20, pp. 67-70.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2001). Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR*, 50, (5), pp. 1-43.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2002). Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. *MMWR*, 51(10), pp.3-18.
- Chandra, J., *et alli* (2007). Interaction of *Candida albicans* with adherent human peripheral blood mononuclear cells increases *C. albicans* biofilm formation and

- results in differential expression of pro- and anti-inflammatory cytokines. *Infect Immun*, 75, pp. 2612-2620.
- Characklis, W. G. e Marshall, K. C. (1990). Biofilm: A basis for an interdisciplinary approach. In: Characklis, W. G. e Marshall, K. C. (eds) Biofilms. John Wiley and Sons Inc. New York.
- Chaves, G.M. e Cavalvanti, M.A.Q. (2003). Pathogenicity characteristics of stocked and fresh yeast strains. *Braz J Microbiol*, Porto ALF, 34, pp. 197-202.
- Choudhury, D. e Ahmed, Z. (2006). Drug-associated renal dysfunction and injury. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2, pp. 80-91.
- Clase, C. M., *et alli* (2001). Thrombolysis for restoration of patency to haemodialysis central venous catheters: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis*, 11, pp. 127-136.
- Collins, A. J., *et alli* (2009). The state of chronic kidney disease, ESRD, and morbidity and mortality in the first year of dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4 Suppl 1, pp. 5-11.
- Colombo, A.L. e Guimarães, T. (2003). Epidemiologia das infecções hematogênicas por *Candida* spp. *Rev Soc Bras Med Trop*, 36(5), pp. 599-607.
- Conger, J. (1998). Prophylaxis and treatment of acute renal failure by vasoactive agents: the fact and the myths. *Kidney Int Suppl*, 64, pp. 23-26.
- Cooper, R. (2010). Biofilms and wounds: much ado about nothing? *WoundsUK*, 6,4, pp. 84-90.
- Costa, J., Vieira-neto, O. e Neto, M. (2003). Insuficiência renal aguda. *Urgência e Emergências Nefrológicas*, 1, pp. 307-324.
- Costerton, J. W., *et alli* (1994). Biofilms, the customized microniche. *J Bacteriol*, 176, pp. 2137-2142.
- De Cicco, M., Campisi, C. e Matovic, M. (2003). Central venous catheter-related bloodstream infections: Pathogenesis factors, new perspectives in prevention and early diagnosis. *J Vasc Access*, 4, pp. 83-91.

- Del Rio, A., *et alli* (2009). Patients at risk of complications of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. *Clin Infect Dis*, 48 Suppl 4, pp. 246-253.
- Departamento de microbiologia. (2014). [Em linha]. Disponível em <<http://www.icb.ufmg.br/mic/index.php?secao=material&material=19>>. [Consultado em 30/07/2014].
- Deshpande, K. S., *et alli* (2005). The incidence of infectious complications of central venous catheters at the subclavian, internal jugular, and femoral sites in an intensive care unit population. *Crit Care Med*, 33, pp. 13-20.
- Dhingra, R. K., *et alli* (2001). Type of vascular access and mortality in U.S. hemodialysis patients. *Kidney Int*, 60, pp. 1443-1451.
- Dixon, B. S. e Anderson, R. J. (1985). Nonoliguric acute renal failure. *Am J Kidney Dis*, 6, pp. 71-80.
- Dogra, G. K., *et alli* (2002). Prevention of tunnelled haemodialysis catheter-related infections using catheter-restricted filling with gentamicin and citrate: a randomized controlled study. *Journal of the American Society of Nephrology*.13, pp.2133-2139.
- Droste, J. C., *et alli* (2003). Stability and in vitro efficacy of antibiotic-heparin lock solutions potentially useful for treatment of central venous catheter-related sepsis. *J Antimicrob Chemother*, 51, pp. 849-855.
- Early Identification and Management of Chronic Kidney Disease in Adults in Primary and Secondary Care. (2012). [Em linha]. Disponível em <<http://www.nice.org.uk/cg73>>. [Consultado em 30/07/2014].
- Elie-Turenne, M. C., *et alli* (2010). Prevalence and characteristics of *Staphylococcus aureus* colonization among healthcare professionals in an urban teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 31, pp. 574-580.
- Elsa, M. *et alli* (2012). Biofilms: knowing the entity. *Journal of Aging and Innovation*, 1, pp. 24-32.

- Engemann, J. J., *et alli* (2005). Clinical outcomes and costs due to *Staphylococcus aureus* bacteremia among patients receiving long-term hemodialysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 26, pp. 534-539.
- Faber, M.D. (1993). The differential diagnosis of acute renal failure. *In: Lazarus, J.M. e Brenner, B.M. Acute renal failure*, 3th ed. Churchill Livingstone, New York, pp. 133-192.
- Fernandez-Hidalgo, N., *et alli* (2006). Antibiotic-lock therapy for long-term intravascular catheter-related bacteraemia: results of an open, non-comparative study. *J Antimicrob Chemother*, 57, pp. 1172-1180.
- Flemming, H. C. e Wingender, J. (2010). The biofilm matrix. *Nat Rev Microbiol*, 8, pp. 623-633.
- Flemming, H-C. e Wingender, J. (1999) Extracellular polymeric substances (EPS): the biofilme construction material. *In: Weber, J.W. eds. Biofouling and Materials, Cost Workshop*. Bern. EDMZ, pp. 2-18.
- Foley, R. N., Parfrey, P. S. e Sarnak, M. J. (1998). Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 9, pp. 16-23.
- Foote, E. e Manley, H. (2008). Hemodialysis and Peritoneal Dialysis. *In: Mcgraw-Hill Companies, I. (Ed.) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. pp. 103-117.
- Frankel, A. (2006). Temporary access and central venous catheters. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 31, pp. 417-422.
- Fridkin, S. K., *et alli* (2005). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med*, 352, pp. 1436-1444.
- Fry, A. C., *et alli* (2008). Factors affecting long-term survival of tunnelled haemodialysis catheters--a prospective audit of tunnelled catheters. *Nephrol Dial Transplant*, 23, pp. 275-281.
- Fux, C. A., *et alli* (2003). Bacterial biofilms: a diagnostic and therapeutic challenge. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 1, pp. 667-683.

- Gall, I. e Moore, J. (2009). Renal failure and its treatment. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 10, pp. 300-306.
- Gênero *Staphylococcus spp.* (2013). [Em linha]. Disponível em <<http://www.ufrgs.br/labacvet/files/G%C3%AAnero%20Staphylococcus%20spp%2004-2013-1.pdf>>. [Consultado em 18/07/2014].
- Goncalves, E. A., *et alli* (2004). Effect of temporary catheter and late referral on hospitalization and mortality during the first year of hemodialysis treatment. *Artif Organs*, 28, pp. 1043-1049.
- Gould, I. M. (2007). MRSA bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents*, 30 Suppl 1, pp. 66-70.
- Groeger, J. S., *et alli* (1993). Infectious morbidity associated with long-term use of venous access devices in patients with cancer. *Ann Intern Med*, 119, pp. 1168-1174.
- Group, F. H. N. T., *et alli* (2010). In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med*, 363, pp. 2287-2300.
- Grupo CHR. (2014). [Em linha]. Disponível em <<http://grupochr.net.br/chr/pacientes/informacoes/dp/>>. [Consultado em 17/03/2014].
- Guenu, S., *et alli* (2007). Mass spectrometry and scanning electron microscopy study of silicone tunneled dialysis catheter integrity after an exposure of 15 days to 60% ethanol solution. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 21, pp. 229-236.
- Guimarães, S. (2009). Insuficiência renal crônica. [Em linha]. Disponível em <<http://www.alert-online.com/pt/medical-guide/insuficiencia-renal-cronica>>. [Consultado em 3/08/2014].
- Hegarty, N. J., *et alli* (2001). Nitric oxide in unilateral ureteral obstruction: effect on regional renal blood flow. *Kidney Int*, 59, pp. 1059-1065.
- Hennig, S., Nyunt Wai, S. e Ziebuhr, W. (2007). Spontaneous switch to PIA-independent biofilm formation in an ica-positive *Staphylococcus epidermidis* isolate. *Int J Med Microbiol*, 297, pp. 117-122.

- Hoen, B., *et alli* (1998). Epibacidal: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 9, pp. 869-876.
- Hoiby, N., *et alli* (2010). Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *Int J Antimicrob Agents*, 35, pp. 322-332.
- Hospital Israelita Albert Einstein. (2014). [Em linha]. Disponível em <[http://medsv1.einstein.br/diretrizes/terapia\\_intensiva/DiagInfeccaoRelacCVCnoHIAE3.pdf](http://medsv1.einstein.br/diretrizes/terapia_intensiva/DiagInfeccaoRelacCVCnoHIAE3.pdf)> [Consultado em 30/07/2014].
- Hou, S. H., *et alli* (1983). Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med*, 74, pp. 243-248.
- Hutchison, C. A., *et alli* (2007). Case mix, outcome and activity for patients admitted to intensive care units requiring chronic renal dialysis: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care*, 11, pp. 50.
- Ichikawa, I., *et alli* (1985). Dietary protein intake conditions the degree of renal vasoconstriction in acute renal failure caused by ureteral obstruction. *Am J Physiol*, 249, pp. 54-61.
- Infeções por *Pseudomonas aeruginosa*. (2008). [Em linha]. Disponível em <[http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/revista\\_virtual/microbiologia/micro07.pdf](http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/revista_virtual/microbiologia/micro07.pdf)> [Consultado em 19/07/2014].
- Ishizuka, M., *et alli* (2008). External jugular Groshong catheter is associated with fewer complications than a subclavian Argyle catheter. *Eur Surg Res*, 40, pp. 197-202.
- Ishizuka, M., *et alli* (2009). Femoral venous catheterization is a major risk factor for central venous catheter-related bloodstream infection. *J Invest Surg*, 22, pp. 16-21.
- Izano, E. A., *et alli* (2008). Differential roles of poly-N-acetylglucosamine surface polysaccharide and extracellular DNA in *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Appl Environ Microbiol*, 74, pp. 470-476.
- Jaffer, Y., Selby, NM., Taal, MW, Fluck, RJ. e McIntyre, CW. (2008). A meta-analysis of haemodialysis catheter locking solutions in the prevention of catheter-related infection. *American Journal of Kidney Disease*, 51, pp. 233-241.

- Jain, G., *et alli* (2009). Does heparin coating improve patency or reduce infection of tunnelled dialysis catheters? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4, pp. 1787-90.
- Jensen, A. M., *et alli* (2009). Oxygen tension correlates with regional blood flow in obstructed rat kidney. *J Exp Biol*, 212, pp. 3156-3163.
- Jensen, E. T., *et alli* (1990). Human polymorphonuclear leukocyte response to *Pseudomonas aeruginosa* grown in biofilms. *Infect Immun*, 58, pp. 2383-2385.
- Jesaitis, A. J., *et alli* (2003). Compromised host defense on *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: characterization of neutrophil and biofilm interactions. *J Immunol*, 171, pp. 4329-4339.
- Johnson, D. W., *et alli* (2002). A randomised controlled trial of topical exit-site mupirocin application in patients with tunnelled cuffed haemodialysis catheters. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17, pp. 1802-1807.
- Johnson, D. W., *et alli* (2005). Randomized, controlled trial of topical exit-site application of honey (Medihoney) versus mupirocin for the prevention of catheter-associated infections in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 16, pp. 1456-1462.
- Junior, J. (2004). Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *J Bras Nefrol*, XXVI (3), pp.1-3.
- K/DOQI (2002). Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*, 39, (Suppl 2), pp. 1-246.
- Kaplan, A.A., Paganini, E.P. e Bosch, Jp (1995). Effect of the dialysis membrane in acute renal failure. *N Engl J Med*, 332, pp. 961-964.
- Kasper, D.L., Braunwald, E., Fauci, A.S., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L. e Loscalzo, J. (2008). Harrison's principles of internal medicine. 17th ed., New York, McGraw-Hill Medical Publishing Division, pp. 1748-1775.
- KDOQI. (2006). Clinical practice guidelines and clinical practice for vascular access. [Em linha]. Disponível em <<http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guideline`upHD`PD`VA/index.htm>>.[ Consultado em 23/04/2014].

- Kidney patient guide. (2009). [Em linha]. Disponível em <<http://www.kidneypatientguide.org.uk/HD.php>>. [Consultado em 24/02/2014].
- Klevens, R. M., Tokars, J. I. e Andrus, M. (2005). Electronic reporting of infections associated with hemodialysis. *Nephrol News Issues*, 19, pp. 37-38, 43.
- Knutninen, M. G., *et alli* (2009). A review of evolving dialysis catheter technologies. *Semin Intervent Radiol*, 26, pp. 106-114.
- Koneman, E.W., *et alli* (2001). Diagnóstico Microbiológico. 5ª Ed. Medsi, São Paulo.
- Kristian, S. A., *et alli* (2008). Biofilm formation induces C3a release and protects *Staphylococcus epidermidis* from IgG and complement deposition and from neutrophil-dependent killing. *J Infect Dis*, 197, pp. 1028-1035.
- Labriola, L., Crott, R. e Jadoul, M. (2008). Preventing haemodialysis catheter-related bacteraemia with an antimicrobial lock solution: a meta-analysis of prospective randomized trials. *Nephrol Dial Transplant*, 23, pp. 1666-1672.
- Lameire, N. e Vanholder, R. (2001). Pathophysiologic features and prevention of human and experimental acute tubular necrosis. *J Am Soc Nephrol*, 12 Suppl 17, pp. 20-32.
- Leś, J. e Wańkiewicz, Z. (2013). Methods of central vascular access for haemodialysis. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 45, pp. 171- 176.
- Levey, A. e Coresh, J. (2012). Chronic kidney disease. *The Lancet*, 379, pp. 165-180.
- Levey, A. S. (1990). Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int*, 38, pp. 167-184.
- Liangos, O., *et alli* (2006). Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. *Clin J Am Soc Nephrol*, 1, pp. 43-51.
- Liano, F. e Pascual, J. (1996). Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int*, 50, pp. 811-818.
- Lobbedez, T. (2004). Routine use of mupirocin at the peritoneal catheter exit site and mupirocin resistance: still low after 7 years. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 12, pp. 3140-3143.

- Macias-Nunez, J. F., Lopez-Novoa, J. M. e Martinez-Maldonado, M. (1996). Acute renal failure in the aged. *Semin Nephrol*, 16, pp. 330-338.
- Mack, D., *et alli* (2004). Mechanisms of biofilm formation in *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus*: functional molecules, regulatory circuits, and adaptive responses. *Int J Med Microbiol*, 294, pp. 203-212.
- Mack, D., *et alli* (2007). Microbial interactions in *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Anal Bioanal Chem*, 387, pp. 399-408.
- Macrae, J. M., *et alli* (2005). Short and long alteplase dwells in dysfunctional hemodialysis catheters. *Hemodial Int*, 9, pp. 189-195.
- Maharaj, A. R., Zelenitsky, S. A. e Vercaigne, L. M. (2008). Effect of an ethanol/trisodium citrate hemodialysis catheter locking solution on isolates of *Candida albicans*. *Hemodial Int*, 12, pp. 342-347.
- Maki, D. G., *et alli* (1997). Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 127, pp. 257-266.
- Maki, Dg. (1989). Pathogenesis, prevention and management of infections due to intravascular devices used for infusion therapy. In: Bisno, Al. e Waldvogel, Fa. (Ed). Infections associated with indwelling medical devices. Washington: *American Society for Microbiology*, pp. 161-177.
- Manual Merck. (2009a). [Em linha]. Disponível em <<http://www.manualmerck.net/?id=203&cn=2139>>. [Consultado em 2/08/2014].
- Manual Merck. (2009b). [Em linha]. Disponível em <<http://www.manualmerck.net/?id=149&cn=2106&ss=>>>. [Consultado em 17/03/2014].
- Marr, K. A., *et alli* (1997). Catheter-related bacteremia and outcome of attempted catheter salvage in patients undergoing hemodialysis. *Ann Intern Med*, 127, pp. 275-280.

- Maya, I. D., *et alli* (2007). Treatment of dialysis catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia with an antibiotic lock: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis*, 50, pp. 289-295.
- Mayeux, P. R. e Macmillan-crow, L. A. (2012). Pharmacological targets in the renal peritubular microenvironment: implications for therapy for sepsis-induced acute kidney injury. *Pharmacol Ther*, 134, pp. 139-55.
- Mccann, M. e Moore, Z. E. (2010). Interventions for preventing infectious complications in haemodialysis patients with central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*, pp. CD006894.
- Mcgee, D. C. e Gould, M. K. (2003). Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med*, 348, pp. 1123-1133.
- Medicalsuite. (2012). [Em linha]. Disponível em <http://medicalsuite.einstein.br/Servicos/Paginas/calculadora-gault.aspx>. [Consultado em 30/07/2014].
- Medicinanet (2013). [Em linha] Disponível em [http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/5296/acessos\\_vasculares.htm](http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/5296/acessos_vasculares.htm) >. [Consultado em 15/05/2014].
- Medscape. (2014). [Em linha]. Disponível em <http://emedicine.medscape.com/article/238798-overview#a0101> >. [Consultado em 17/02/2014].
- Menezes, E.A., *et alli* (2004). Isolamento de *Candida* spp. no mamilo de lactantes do banco de leite humano da universidade federal do ceará e teste de suscetibilidade a antifúngicos. *J Bras Patol Med Lab*, 40(5), pp. 299-305.
- Mermel, L. A., *et alli* (2010). Quantitative analysis and molecular fingerprinting of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization in different patient populations: a prospective, multicenter study. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 31, pp. 592-597.
- Metcalf, SCL., Chambers, ST. e Pithie, AD. (2004). Use of ethanol locks to prevent recurrent central line sepsis. *Journal of Infection*, 49, pp. 20–22.

- Miller, T. R., *et alli* (1978). Urinary diagnostic indices in acute renal failure: a prospective study. *Ann Intern Med*, 89, pp. 47-50.
- Mindell, J. A. e Chertow, G. M. (1997). A practical approach to acute renal failure. *Med Clin North Am*, 81, pp. 731-748.
- Mitchell, J. e Welsby, I. (2004). Techniques of central venous access. *Surgery* (Oxford), 22, pp. 1-3.
- Mittal, R., *et alli* (2006). Effect of macrophage secretory products on elaboration of virulence factors by planktonic and biofilm cells of *Pseudomonas aeruginosa*. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 29, pp. 12-26.
- Mokrzycki, M. H., *et alli* (2006). Tunnelled haemodialysis catheter bacteraemia: risk factors for bacteraemia recurrence, infectious complications and mortality. *Nephrol Dial Transplant*, 21, pp. 1024-1031.
- Molitoris, BA. e Finn, WF. (2001). Acute renal failure : a companion to Brenner and Rector's The kidney. Philadelphia, Saunders, XIV, pp. 535-538.
- Monge, R. A., *et alli* (2006). The MAP kinase signal transduction network in *Candida albicans*. *Microbiology*, 152, pp. 905-912.
- Monotorização e modelação da estrutura de biofilmes. [Em linha]. Disponível em <[http://www.itqb.unl.pt:1111/~jxavier/pucrio/1\\_introducao/material/jxavier\\_biofilmes.pdf](http://www.itqb.unl.pt:1111/~jxavier/pucrio/1_introducao/material/jxavier_biofilmes.pdf)>. [Consultado em 14/07/2014].
- Montanaro, L., Campoccia, D. e Arciola, C. R. (2007). Advancements in molecular epidemiology of implant infections and future perspectives. *Biomaterials* 28, pp. 5155-5168.
- Nagashima, G., *et alli* (2006). To reduce catheter-related bloodstream infections: is the subclavian route better than the jugular route for central venous catheterization? *J Infect Chemother*, 12, pp. 363-365.
- Naglik, J. R., Challacombe, S. J. e Hube, B. (2003). *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev*, 67, pp. 400-428.

- National kidney and urologic diseases informantion clearinghouse. (2010). [Em linha] Disponível em <<http://kidney.niddk.nih.gov/kudiseases/pubs/vascularaccess/>>. [Consultado em 27/02/2014].
- National kidney foundation Singapore . (2013). [Em linha]. Disponível em <[http://www.nkfs.org/dc\\_haemodialysis.html](http://www.nkfs.org/dc_haemodialysis.html)>. [Consultado em 24/02/2014].
- National Kidney Foundation. (2006). Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 updates: Hemodialysis Adequacy, Peritoneal Dyalysis Adequacy and Vascular Access. *Am J Kidney Dis*, 48, pp. 1-322.
- National Kidney Foundation. (2013). [Em linha]. Disponível em <<https://www.kidney.org/kidneydisease/aboutckd.cfm>>. [Consultado em 18/02/2014].
- Navylist medical. (2014). [Em linha]. Disponível em <<http://www.navilyst.com/clinicians/index.cfm/112>>. [Consultado em 27/02/2014].
- Neves, J., *et alli* (2010). Infecção de acesso vascular. *J Vasc Bras*,9,1, p. 48.
- News medical. (2014). [Em linha]. Disponível em <<http://www.news-medical.net/health/Renal-Failure-Symptoms.aspx>>. [Consultado em 18/02/2014].
- NFK. (2013). [Em linha]. Disponível em <[http://www.nkfs.org/dc\\_haemodialysis.html](http://www.nkfs.org/dc_haemodialysis.html)>. [Consultado em 19/03/2014].
- Nielsen, J., Kolmos, H. J. e Espersen, F. (1998). Staphylococcus aureus bacteraemia among patients undergoing dialysis-focus on dialysis catheter-related cases. *Nephrol Dial Transplant*, 13, pp. 139-145.
- Nirosha, D. *et alli* (2011). [Em linha]. Disponível em <<http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/24614.pdf>>. [Consultado em 8/07/2014].
- Nishinari, K. e Wolosker, N. (2007). Complicações Infecciosas do Cateter. *In*: Wolosker, N. e Kuzniec, S. Acessos Vasculares para Quimioterapia e Hemodiálise. São Paulo, Atheneu, pp. 73-78.

- Nissenson, A. R., *et alli* (2005). Clinical and economic outcomes of *Staphylococcus aureus* septicemia in ESRD patients receiving hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 46, pp. 301-308.
- O'Toole, G. *et alli* (2000). Biofilm formation as microbial development. *Annual Review Microbiology*. 54, pp. 49-79
- O'grady, N. P., *et alli* (2002). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*, 51, pp. 1-29.
- Onder, A. M., *et alli* (2009). Prophylaxis of catheter-related bacteremia using tissue plasminogen activator-tobramycin locks. *Pediatr Nephrol*, 24, pp. 2233-2243.
- Pascual, J. e Liano, F. (1998). Causes and prognosis of acute renal failure in the very old. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *J Am Geriatr Soc*, 46(6), pp. 721-725.
- Pastan, S., Soucie, J. M. e McClellan, W. M. (2002). Vascular access and increased risk of death among hemodialysis patients. *Kidney Int*, 62, pp. 620-626.
- Pennington, C. R. e Pithie, A. D. (1987). Ethanol lock in the management of catheter occlusion. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 11, pp. 507-508.
- Peterson, W. J., *et alli* (2009). Treatment of dialysis catheter-related *Enterococcus* bacteremia with an antibiotic lock: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis*, 53, pp. 107-111.
- Pfaller, M. A. e Diekema, D. J. (2007). Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*, 20, pp. 133-163.
- Phillips, PL. *et alli* (2010). Biofilms Made Easy. In: *Wounds International*. nº 1.
- Polkinghorne, K. R., *et alli* (2004). Vascular access and all-cause mortality: a propensity score analysis. *J Am Soc Nephrol*, 15, pp. 477-486.
- Poole, CV., *et alli* (2004). Treatment of catheter-related bacteremia with an antibiotic lock protocol: Effect of bacterial pathogen. *Nephrol Dial Transplant*, 19, pp. 1237-1244.

- Power, A., *et alli* (2009). Sodium citrate versus heparin catheter locks for cuffed central venous catheters: a single-center randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*, 53, pp. 1034-1041.
- Power, A., *et alli* (2011). Long-term Tesio catheter access for hemodialysis can deliver high dialysis adequacy with low complication rates. *J Vasc Interv Radiol*, 22, pp. 631-637.
- Praxedes, JN. (2004). Diretrizes sobre hipertensão arterial e uso de anti-hipertensivos na doença renal crônica. *J Bras Nefrol*, 26, pp. 44-46.
- Pronovost, P. J., *et alli* (2010). Sustaining reductions in catheter related bloodstream infections in Michigan intensive care units: observational study. *BMJ*, 340, pp. 309-315.
- Quesada, R.M.B., *et alli* (2005). Culturas de ponta de cateteres venosos centrais e perfil de resistência aos antimicrobianos de uso clínico. *Rev Bras Anal Clin*. 37(1), pp. 45-48.
- Raad, I., *et alli* (1997). Central venous catheters coated with minocycline and rifampin for the prevention of catheter-related colonization and bloodstream infections. A randomized, double-blind trial. The Texas Medical Center Catheter Study Group. *Ann Intern Med*, 127, pp. 267-274.
- Raad, I., Hanna, H. e Maki, D. (2007). Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. *Lancet Infect Dis*, 7, pp. 645-657.
- Rabindranath, K. S., *et alli* (2009). Systematic review of antimicrobials for the prevention of haemodialysis catheter-related infections. *Nephrol Dial Transplant*, 24, pp. 3763-3774.
- Regamey, C., Schaberg, D. e Kirby, W. M. (1972). Inhibitory effect of heparin on gentamicin concentrations in blood. *Antimicrob Agents Chemother*, 1, pp. 329-332.
- Renal info. (2006). [Em linha]. Disponível em <[http://singapore.renalinfo.com/treatment/end\\_stage\\_kidney\\_failure/haemodialysis/possible\\_problems\\_with\\_haemodialysis.html](http://singapore.renalinfo.com/treatment/end_stage_kidney_failure/haemodialysis/possible_problems_with_haemodialysis.html)>. [Consultado em 25/02/2014].

- Renal insufficiency. (2014). [Em linha]. Disponível em <[https://www.ucdmc.ucdavis.edu/vascular/diseases/renal\\_insufficiency.html](https://www.ucdmc.ucdavis.edu/vascular/diseases/renal_insufficiency.html)>. [Consultado em 19/02/2014].
- Ronco, C. e Bellomo, R. (1998). *In: Renal replacement methods in acute renal failure*. Davison, AM. et alli. (Ed). Oxford Textbook of Clinical Nephrology. UK, Oxford, p.92.
- Ruesch, S., Walder, B. e Tramer, M. R. (2002). Complications of central venous catheters: internal jugular versus subclavian access--a systematic review. *Crit Care Med*, 30, pp. 454-460.
- Saginur, R., *et alli* (2006). Multiple combination bactericidal testing of staphylococcal biofilms from implant-associated infections. *Antimicrob Agents Chemother*, 50, pp. 55-61.
- Saran, R., *et alli* (2006). Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int*, 69, pp. 1222-1228.
- Sedlacek, M., *et alli* (2007). Aspirin treatment is associated with a significantly decreased risk of staphylococcus aureus bacteraemia in haemodialysis patients with tunnelled catheters. *American Journal of Kidney Diseases*, 49, pp. 401-408.
- Seeley, R., Stephens, T., Tate. P. (2005). Aparelho Urinário. *In: Lusociência- Edições Técnicas E Científicas, L. (Ed.) Anatomia & Fisiologia. 6ª edição ed.*, pp. 961-998.
- Shanks, R. M., *et alli* (2006). Catheter lock solutions influence staphylococcal biofilm formation on abiotic surfaces. *Nephrol Dial Transplant*, 21, pp. 2247-2255.
- Shusterman, N., *et alli* (1987). Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. Clinical epidemiologic study. *Am J Med*, 83, pp. 65-71.
- Siegel, *et alli* (1977). Cortical blood flow distribution in obstructive nephropathy in rats. *Circulation Research*, 40, pp. 379-384.
- Sokol, A., Gral, T. e Rubini, M. E. (1967). Some medical problems of chronic hemodialysis. *Calif Med*, 107, pp. 236-46.

- Solomon, L. R., *et alli* (2010). A randomized double-blind controlled trial of taurolidine-citrate catheter locks for the prevention of bacteremia in patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 55, pp. 1060-1068.
- Sousa, J. (2006). Manual de Antibióticos Antibacterianos. Porto. Edições Universidade Fernando Pessoa. 2º Ed., pp 28-67.
- Steinberger, R. E. e Holden, P. A. (2005). Extracellular DNA in single- and multiple-species unsaturated biofilms. *Appl Environ Microbiol*, 71, pp. 5404-5410.
- Stevens, L. A., *et alli* (2006). Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*, 354, pp. 2473-2483.
- Sutherland, I. (2001). Biofilm exopolysaccharides: a strong and sticky framework. *Microbiology*, 147, pp. 3-9.
- Swan, Sk. e Bennet, Wm. (1993). Nephrotoxic acute renal failure. *In: Lazarus, J.M. e Brenner, B.M. Acute renal failure*, 3th Ed., Churchill Livingstone, New York, pp. 237-392.
- Taal, M. W., Fluck, R. J. e McIntyre, C. W. (2006). Preventing catheter related infections in haemodialysis patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 15, pp. 599-602.
- Takla, T. A., Zelenitsky, S. A. e Vercaigne, L. M. (2007). Effect of ethanol/trisodium citrate lock on microorganisms causing hemodialysis catheter-related infections. *J Vasc Access*, 8, pp. 262-267.
- Taylor, C., *et alli* (2008). A new haemodialysis catheter-locking agent reduces infections in haemodialysis patients. *J Ren Care*, 34, pp. 116-120.
- Thadhani, R., Pascual, M. e Bonventre, J. V. (1996). Acute renal failure. *N Engl J Med*, 334, pp. 1448-1460.
- Timsit, J. F., *et alli* (2009). Chlorhexidine-impregnated sponges and less frequent dressing changes for prevention of catheter-related infections in critically ill adults: a randomized controlled trial. *JAMA*, 301, pp. 1231-1241.
- Tokars J.I. *et alli* (2014). [Em linha]. Disponível em <[www.cdc.gov/ncidod/hip/Dialysis/dialysis.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/hip/Dialysis/dialysis.htm)>. [Consultado em 8/08/2014].

- Tordoir, J., *et alli* (2007). EBPB on Vascular Access. *Nephrol Dial Transplant*, 22 Suppl 2, pp. 88-117.
- Torres-Viera, C., *et alli* (2000). Activities of taurolidine in vitro and in experimental enterococcal endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*, 44, pp. 1720-1724.
- Trabulsi, L.R., *et alli* (1999). Microbiologia 3ª Ed. Atheneu, São Paulo, 1999. Tumlin, J. *et alli* (2010). A phase III, randomised, double-blind placebo-controlled study of tenecteplase for improvement of haemodialysis catheter function: TROPICS 3. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5, pp. 631-636.
- Tumlin, J. *et alli* (2010). A phase III, randomised, double-blind placebo-controlled study of tenecteplase for improvement of haemodialysis catheter function: TROPICS 3. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5, pp. 631-636.
- University of Hertfordshire. (2014). [Em linha]. Disponível em <<http://selfmade.herts.ac.uk/what-is-haemodialysis.htm>>. [Consultado em 24/02/2014].
- Uttley, A. H., *et alli* (1989). High-level vancomycin-resistant enterococci causing hospital infections. *Epidemiol Infect*, 103, pp. 173-181.
- Vadyvaloo, V. e Otto, M. (2005). Molecular genetics of *Staphylococcus epidermidis* biofilms on indwelling medical devices. *Int J Artif Organs*, 28, pp. 1069-1078.
- Vandecasteele, S. J., *et alli* (2003). Reliability of the *ica*, *aap* and *atlE* genes in the discrimination between invasive, colonizing and contaminant *Staphylococcus epidermidis* isolates in the diagnosis of catheter-related infections. *Clin Microbiol Infect*, 9, pp. 114-119.
- Vardhan, A., *et alli* (2002). Treatment of haemodialysis catheter-related infections. *Nephrol Dial Transplant*, 17, pp. 1149-1150.
- Vuong, C. e Otto, M. (2002). *Staphylococcus epidermidis* infections. *Microbes Infect*, 4, pp. 481-489.

- Wagner, C., *et alli* (2006). Implant-associated post-traumatic osteomyelitis. Bacterial biofilms and the immune defence as protagonists of the local inflammatory process. *Unfallchirurg*, 109, pp. 761-769.
- Wahlberg, J., Karlberg, L. e Persson, A. E. (1984). Total and regional renal blood flow during complete unilateral ureteral obstruction. *Acta Physiol Scand*, 121, pp. 111-118.
- Walker, T. S., *et alli* (2005). Enhanced *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development mediated by human neutrophils. *Infect Immun*, 73, pp. 3693-3701.
- Whitchurch, C. B., *et alli* (2002). Extracellular DNA required for bacterial biofilm formation. *Science*, 295, pp. 1487.
- Wimpenny, J. *et alli* (1993) The Physiology and biochemistry of biofilme. In: Characklis, W. G. e Wilderer, P. A. eds. Structure and Function of Biofilms. Dahlem Workshop, John Wiley and Sons, pp. 111-127.
- Wolosker, N. e Carnevale, Fc. (2006). Acessos venosos centrais. In: Carneval, FC. Radiologia intervencionista e cirurgia vascular, São Paulo. *Revinter*, pp. 328-334.
- Yoon, H. J., *et alli* (2005). A comparison of clinical features and mortality among methicillin-resistant and methicillin-sensitive strains of *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Yonsei Med J*, 46, pp. 496-502.
- Yu, V. L., *et alli* (1986). *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on hemodialysis. Efficacy of antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med*, 315, pp. 91-96.
- Yuan, J. e Pannabecker, T. L. (2010). Architecture of inner medullary descending and ascending vasa recta: pathways for countercurrent exchange. *Am J Physiol Renal Physiol*, 299, pp. 265-272.
- Ziebuhr, W. (2001). *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*: emerging pathogens in nosocomial infections. *Contrib Microbiol*, 8, pp. 102-107.