

Ana Marta Pereira de Castro Ferreira Magalhães

**Insuficiência renal crónica e infeções associadas aos diferentes  
tratamentos**

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2014



Ana Marta Pereira de Castro Ferreira Magalhães

**Insuficiência renal crónica e infeções associadas aos diferentes  
tratamentos**

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2014

# **Insuficiência renal crónica e infeções associadas aos diferentes tratamentos**

**Atesto a originalidade do trabalho:**

---

(Ana Marta Pereira de Castro Ferreira Magalhães)

Projeto de Pós Graduação apresentado à Universidade Fernando  
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do  
grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

**Orientador:**

*Professora Doutora Maria Pia Ferraz*

Porto, 2014

## **Resumo**

As doenças associadas ao sistema renal, principalmente a insuficiência renal crónica, são cada vez mais comuns nos dias de hoje. Relacionadas com a reduzida taxa de filtração glomerular estão complicações como a diabetes e a hipertensão. Nestas situações é necessário um cuidado redobrado.

A identificação dos sintomas e diagnóstico da doença deve ser feito o mais cedo possível, principalmente em países onde o transplante renal não é uma hipótese disponível, para o doente em causa ser capaz de iniciar o tratamento mais cedo e impedir o avanço da doença.

Como opções de tratamento existem a diálise peritoneal e a hemodiálise e a cada tipo de tratamento estão associadas diversas vantagens e desvantagens. Na diálise peritoneal é inserido um cateter através do peritoneu, por onde passa a solução dialisante. Sendo desta forma extraídas as toxinas que os rins não foram capazes de eliminar. Por outro lado, na hemodiálise é necessário haver um acesso vascular onde é inserido o cateter. O sangue circula através de membranas semipermeáveis e é-lhe adicionado um agente anticoagulante antes de entrar no organismo do paciente.

Uma das limitações associadas ao tratamento da doença renal crónica é o aparecimento de infeções devido à formação de biofilmes nos cateteres utilizados pelos doentes. A organização e os mecanismos de comunicação entre as bactérias que compõem o biofilme são características que tornam difícil a atuação dos antibióticos propostos para o tratamento da infeção gerada.

Para além das características estruturais do biofilme, o tratamento também é dificultado pelas várias resistências que as bactérias apresentam contra os antibacterianos. Por esta razão, têm sido estudadas várias estratégias que impeçam o crescimento e formação do biofilme, tais como o uso de agentes quelantes, etanol, bacteriófagos e nanopartículas.

## **Abstract**

Nowadays there's an increase in diseases associated with renal system, especially chronic kidney disease. Related to reduced glomerular filtration rate are some complications such as diabetes and hypertension. In these situations, extra care is necessary.

The identification of the symptoms and the diagnosis of the disease should be done in an early stage, mainly in countries where a renal transplant is not an option, in order for the patient to be able to begin treatment as early as possible and prevent the progress of the disease.

As options of treatment there's the peritoneal dialysis and the hemodialysis and associated with each type of treatment there are some advantages and disadvantages. In the peritoneal dialysis a catheter is inserted through the peritoneum, with a dialysate solution. Being thus extracted toxins that kidneys were not able to eliminate. In the other hand, in the hemodialysis is necessary a vascular access for the catheter. The blood flows through the semipermeable membranes and is added to it an anticoagulant agent before entering the patient's body.

One of the limitations associated with the treatment of chronic renal disease is, therefore, the appearance of infections due the formation of biofilms in the catheters used by the patients. The organization and the mechanisms of communication between the bacteria that composing the biofilm are characteristics that make it difficult the action of the antibiotics proposed for the treatment of the infection generated.

In addition to the structural characteristics of the biofilm, the treatment is also hampered by the several resistances which bacteria develop against antibacterial drugs. For these reason various strategies that prevent growth and biofilm formation, such as the use of chelating agents, ethanol, bacteriophages and nanoparticles have been studied.

## **Agradecimentos**

À Professora Doutora Maria Pia Ferraz agradeço toda a disponibilidade e apoio prestado ao longo da realização deste trabalho.

À minha família e amigos, que me acompanharam durante todo este tempo, pelo apoio, ajuda, incentivo e paciência demonstrados.

## **Índice Geral**

Resumo .....	i
Abstract.....	ii
Agradecimentos .....	iii
Índice de Figuras.....	vi
Índice de Tabelas.....	vii
Lista de abreviaturas e símbolos.....	viii
<b>Introdução</b> .....	1
<b>I. Enquadramento teórico</b> .....	3
1. Anatomofisiologia do sistema renal .....	3
2. Revisão fisiopatológica .....	3
<b>II. Insuficiência renal crónica</b> .....	4
1. Causas.....	4
2. Sintomas .....	6
<b>III. Tratamento clínico da insuficiência renal crónica</b> .....	7
1. Diálise peritoneal.....	7
2. Hemodiálise .....	10
3. Vantagens e desvantagens dos diferentes tipos de tratamento clínico e complicações não infecciosas relacionadas.....	14
<b>IV. Infeções associadas aos diferentes tratamentos clínicos e a sua relação com o biofilme</b> .....	21
1. Infeções associadas à diálise peritoneal.....	21

2.	O papel do biofilme nas infeções relacionadas com o uso de cateteres .....	24
3.	Infeções associadas à hemodiálise.....	32
<b>V.</b>	<b>Microrganismos envolvidos nos diferentes tipos de infeções .....</b>	<b>42</b>
1.	Bactérias Gram-positivas.....	43
2.	Bactérias Gram-negativas.....	46
3.	Fungos .....	48
<b>VI.</b>	<b>Estratégias e antibacterianos utilizados no combate às infeções associadas aos diferentes tratamentos da insuficiência renal crónica .....</b>	<b>49</b>
1.	Interrupção da sinalização entre bactérias para a formação de biofilmes .....	49
2.	Degradação enzimática dos componentes da matriz celular .....	50
3.	Prevenção e controlo do biofilme através de agentes não farmacológicos .....	50
4.	Prevenção e controlo do biofilme através de agentes farmacológicos .....	52
5.	Nanopartículas aplicadas no controlo do biofilme .....	53
	<b>Conclusão .....</b>	<b>55</b>
	<b>Bibliografia.....</b>	<b>57</b>

## Índice de Figuras

<b>Figura 1</b> – Diálise peritoneal em ambulatório.....	7
<b>Figura 2</b> – Movimento das partículas durante o processo de diálise.....	8
<b>Figura 3</b> – Local de inserção cirúrgica de um cateter em diálise peritoneal.....	9
<b>Figura 4</b> – Cateteres intra e extraperitoneal.....	9
<b>Figura 5</b> – Esquema do circuito percorrido pelo sangue no decorrer da hemodiálise.....	11
<b>Figura 6</b> – Classificação dos cateteres utilizados em hemodiálise.....	12
<b>Figura 7</b> – Cateter double- lumen de silicone.....	13
<b>Figura 8</b> – Cateter double- lumen com o sistema <i>dacron cuff</i> que permite a ancoragem subcutânea.....	13
<b>Figura 9</b> – Modelo do mosaico heterogéneo.....	27
<b>Figura 10</b> – Formação do biofilme ao longo da superfície do cateter.....	29
<b>Figura 11</b> – Etapas do ciclo de vida do biofilme.....	30
<b>Figura 12</b> – Fistula arteriovenosa no antebraço.....	34
<b>Figura 13</b> – Diagrama de implantação de um cateter.....	39
<b>Figura 14</b> – Procedimento em caso de infeção pelo uso do cateter venoso central em pacientes hemodialisados.....	41
<b>Figura 15</b> – Infeção a partir do <i>hub</i> do cateter.....	42
<b>Figura 16</b> – Principais microrganismos causadores de infeção.....	43

**Índice de Tabelas**

**Tabela 1** – Classificação da doença renal crónica segundo a US National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative.....4

**Tabela 2** – Vantagens associadas à Diálise Peritoneal.....14

**Tabela 3** – Desvantagens associadas à Diálise Peritoneal.....15

**Tabela 4** – Vantagens associadas à Hemodiálise.....17

**Tabela 5** – Desvantagens associadas à Hemodiálise.....17

**Lista de abreviaturas e símbolos**

ADN – Ácido Desoxirribonucleico;

DC – Doenças cardiovasculares;

DP – Diálise peritoneal;

EDTA – Ácido etileno diaminotetraacético;

HD – Hemodiálise;

HAF – Hemodiálise de alto fluxo

IR – Insuficiência renal;

IRA – Insuficiência renal aguda;

IRC – Insuficiência Renal Crônica;

MRSA – *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina;

QS – *Quorum Sensing*;

SPE – Substância polimérica extracelular;

SRAA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona;

TFG – Taxa de Filtração Glomerular;

UFC – Unidade Formadora de Colônias;

% – Percentagem;

> – Sinal de maior;

< – Sinal de menor;

## **Introdução**

A escolha deste tema deve-se ao facto de em Portugal a insuficiência renal crónica afetar cerca de 800 000 doentes e de existir uma alta incidência e prevalência de doentes em fase terminal desta doença, comparando com os restantes países da Europa (Rodrigues, 2013).

O risco de bacteremia no cateter, aplicado nos doentes, está relacionado com o tipo de cateter utilizado. As infeções relacionadas com a utilização de cateteres podem ser classificadas em três categorias: infeção à saída do cateter, no seu interior e a bacteremia associada (Beathard, 2003).

O rim tem a forma de feijão e a dimensão de um punho fechado, localizando-se junto à parede posterior do abdómen, atrás do peritoneu. O nefrónio é a sua unidade fisiológica e histológica. A manutenção da homeostase, ou seja, o equilíbrio do ambiente celular interno, está dependente dos rins. Se pelo menos um terço deste órgão for funcional é possível a sobrevivência (Seeley, 2005).

O rim tem como principais funções a ultrafiltração do plasma (levando à formação da urina primitiva), manutenção do equilíbrio eletrolítico e ácido-base, excreção de toxinas e regulação da pressão sanguínea (Phipps, 2003).

A Insuficiência Renal Crónica (IRC) é caracterizada por um conjunto de manifestações clínicas associadas à perda progressiva da taxa de filtração glomerular. O avançar da doença está relacionado com a síndrome urémica. Sendo que esta síndrome compreende sinais de atingimento de vários órgãos e sistemas levando a um avanço da sintomatologia (Morris, 2008).

A IRC pode resultar de diversas patologias, sobretudo a hipertensão arterial, glomerulonefrites crónicas, diabetes *mellitus* e até doenças hereditárias. O seu tratamento pode variar de acordo com o avanço da doença e pode passar também pela prevenção de infeções secundárias. Mesmo com a otimização da terapêutica, é inevitável a perda de função renal e, numa fase mais avançada, é preciso recorrer a terapias de substituição da função renal que abrangem a diálise peritoneal, hemodiálise e o transplante de rim (Frazão, 2012).

Contudo, associado aos diversos tratamentos, está o aparecimento de diversos biofilmes que podem conduzir a infeções secundárias e agravamento do estado de saúde do doente. Um biofilme pode, à partida, ser caracterizado como sendo um conjunto de microrganismos bem organizado, que cooperam entre si e podem ser vistos como um tipo persistente de infeção bacteriana. Este aglomerado de organismos pode-se formar em variadas superfícies de tecidos vivos, dispositivos médicos, tubagens de sistemas de água, entre outros (Donlan, 2002).

No caso de estar a ser utilizado um cateter, os microrganismos que usualmente são isolados a partir deste dispositivo são o *S.aureus*, *C.albicans* e *P.aeruginosa*. Estes seres são provenientes da microflora da pele do doente ou dos profissionais de saúde e têm acesso ao cateter através da migração a partir da pele ou a partir do cateter. O biofilme pode surgir a partir do terceiro dia de cateterização (Raad, 1993).

Assim sendo, a insuficiência renal crónica, além de afetar diretamente a função renal vai levar à deterioração da função dos restantes órgãos. O seu tratamento, variável conforme o avanço da doença, pode passar por evitar infeções secundárias e o surgimento de biofilmes associados à deterioração do estado de saúde do paciente.

## **I. Enquadramento teórico**

### **1. Anatomofisiologia do sistema renal**

Outros órgãos para além dos rins, tais como a pele ou pulmões, por exemplo, participam na excreção de substâncias nocivas do nosso organismo. No entanto os rins são os principais órgãos usados para essa função (Seeley, 2005).

Como foi dito anteriormente, segundo Seeley (2005), os rins são aproximadamente do tamanho de um punho fechado. Encontram-se junto à parede posterior do abdómen, de cada lado da coluna vertebral, estendendo-se desde a última vertebra torácica até à terceira vertebra lombar. Através da observação da zona frontal do rim é possível constatar que este se divide em córtex e medula, zona externa e interna respetivamente.

O nefrónio é a unidade funcional básica do rim, sendo constituído pela cápsula de *Bowman*, tubo contornado distal e proximal, e ansa de *Henle*. Cada rim pode conter aproximadamente um milhão de nefrónios (Phipps, 2003). Para a formação de urina é necessário que ocorram três processos: filtração (passagem dos líquidos através das membranas de filtração que, devido à diferença de pressão, formam o filtrado), reabsorção (as substâncias existentes no filtrado, nomeadamente água e solutos necessários, voltam ao sangue) e secreção (sendo que nesta fase as substâncias vão para o nefrónio através do transporte ativo) (Seeley, 2005).

### **2. Revisão fisiopatológica**

Os rins apresentam como principais funções a filtração do sangue e regulação do seu volume, controlo da concentração de solutos no sangue e do pH do líquido extracelular. Desta forma, os produtos de degradação metabólica e moléculas tóxicas são excretados para o filtrado e originam a urina, sendo que os rins ainda segregam quantidades de H<sup>+</sup> variáveis para ajuste do pH do líquido extracelular (Seeley, 2005).

A perda de alguma das funções mencionadas pode conduzir a insuficiência renal. A falha renal pode dever-se ao surgimento de, por exemplo, nefropatia diabética, hipertensão ou obstrução do trato urinário (Murphy e Robinson, 2006). Uma forma comum de se medir a função renal é avaliar a taxa de filtração glomerular (Hong *et al.*, 2014), que corresponde à quantidade de filtrado que é produzida num minuto (Seeley, 2005). A taxa de filtração glomerular assemelha-se à avaliação da *clearance* da creatinina (Murphy e Robinson,

2006), uma medida da taxa de filtração total que envolve todos os nefrónios do rim e pode variar de acordo com a idade, sexo e tamanho corporal (Mobley, 2009).

A IR pode ser aguda ou crónica, conforme os danos que ocorram. A IRA aparece quando a lesão renal é extensa, causando acidose e urémia (Seeley, 2005).

## II. Insuficiência renal crónica

### 1. Causas

O termo “insuficiência renal crónica” é geralmente usado quando há referência a desordens que ocorram a nível estrutural e funcional nos rins. A definição deste termo é baseada na presença de danos renais, como albuminúria (presença de albumina na urina), ou na diminuição das funções renais, como por exemplo valores diminuídos da TFG por três meses ou mais. A TFG considera-se diminuída se os valores detetados estiverem abaixo de 60 ml/min por 1.73m<sup>2</sup> (Levey e Coresh, 2012).

Atendendo que a TFG é utilizada para aferir o grau de insuficiência renal, foi dividida em cinco intervalos de valores pela *US National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (James *et al.*, 2010).

**Tabela 1** - Classificação da doença renal crónica segundo a US National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (adaptado de Gall e Moore, 2009)

TFG (ml/min/ 1.73m <sup>2</sup> )	Fase e respetiva descrição
>90	1 Níveis normais de TFG
60-89	2 Ligeiro comprometimento da TFG
30-59	3 Insuficiência renal moderada
15-29	4 Insuficiência renal severa
<15	5 Falha renal com necessidade de diálise

A insuficiência renal crónica é irreversível e normalmente progressiva. Verificando-se que a diabetes é um fator comum nos doentes que realizam diálise (Gall e Moore, 2009).

Vários fatores podem levar ao aparecimento da IRC, como por exemplo hipertensão, diabetes *mellitus*, hiperlipidemia (Mobley, 2009) e glomerulonefrite (Evans e Taal, 2011).

Para além destas condições, a IRC em países desenvolvidos está normalmente associada à obesidade, doenças cardiovasculares e ao avanço da idade (Levey e Coresh, 2012). O aumento da prevalência da IRC com o avançar da idade pode estar associado à presença dos fatores de risco mencionados anteriormente, ou com o declínio da função renal que não é explicado pela presença desses mesmos fatores (Tomson e Bailey, 2011).

A hipertensão resulta da deficiente excreção de sódio e água, para além do aumento da produção de renina (Gall e Moore, 2009). Os rins participam de forma ativa no controlo da pressão arterial através da regulação do tónus vascular e do volume plasmático (Phipps, 2003). O sistema renina- angiotensina- aldosterona é o sistema responsável pela regulação da pressão arterial. A sua desregulação apresenta um papel importante na génese de patologias renais, cardiovasculares e na hipertensão arterial. Os constituintes principais deste sistema são o angiotensinogénio, renina, a angiotensina I, a enzima conversora da angiotensina e a angiotensina II (Giestas, 2010). A renina é uma hormona libertada pelo aparelho justaglomerular do nefrónio, como resposta à falta de sódio no organismo (Phipps, 2003). O SRAA altera o volume intravascular e a proliferação celular no nefrónio. A produção em excesso de angiotensina II e aldosterona podem estar associadas a um dano renal progressivo (Brewster e Perazella, 2004). De acordo com Mobley (2009), uma abordagem terapêutica ineficaz pode piorar a IRC e aumentar a pressão arterial. Ao longo do tempo os rins vão perdendo a sua capacidade de regular o fluxo de filtração glomerular.

A diabetes *mellitus*, ou nefropatia diabética, surge devido a altos níveis de glucose no sangue que afetam de forma gradual os rins (A.P.I.R, (2008)). Ainda conforme a revista *Pré-diálise*, da Associação Portuguesa de Insuficientes Renais, a glomerulonefrite surge associada à IRC, indicando lesões nas células renais, relacionando-as com falhas no sistema imunológico.

Outro fator que pode induzir o surgimento da IRC é a hiperlipidemia, ou seja, o doente contém níveis elevados de lípidos em circulação. A hiperlipidemia pode ser classificada como primária ou secundária (Ranjan, 2009).

A glomerulonefrite é uma inflamação que ocorre no glomérulo, o responsável pela filtração do sangue a nível renal, e pode ser causada por vários fatores. Pode ser classificada como primária ou secundária, sendo que neste último caso está relacionada

com doenças sistémicas, como por exemplo o lúpus. A progressão e tratamento desta condição vão depender da sua causa (Evans e Taal, 2011).

Para além das causas mencionadas anteriormente, também as doenças hereditárias podem levar à predisposição para o aparecimento da IRC. Um exemplo disso é a doença poliquística que se define como uma mudança gradual dos rins para uma massa de quistos que, após se desenvolverem, destroem a parte funcional dos rins (Associação Portuguesa de Insuficientes Renais , 2008).

## **2. Sintomas**

A partir do momento em que os rins começam a perder as suas capacidades, o doente começa a apresentar os sintomas típicos da IRC.

Noctúria ou urina noturna é um dos sintomas iniciais, e revela-se pela necessidade de urinar durante a noite, interrompendo, desta forma, o sono. As causas da noctúria podem estar relacionadas com vários órgãos (Bosch e Weiss, 2010). Os mecanismos responsáveis por esta desordem incluem o aumento anormal da produção de urina e a diminuição da capacidade da bexiga armazenar urina. O estado de noctúria piora com o estado avançado da IRC e com a idade do doente (Wu *et al.*, 2012).

A dificuldade em dormir surge numa fase inicial da doença, refletindo-se em episódios de apneia durante o sono, mesmo depois de controladas doenças como a diabetes e hipertensão. Muitas desordens associadas ao sono têm tendência a melhorar depois do transplante renal (Casey, 2010).

Outra das desordens mais frequentes em doentes com IRC é a anemia. Surge devido aos baixos níveis de eritropoietina. Esta hormona é produzida e sintetizada pelas células peritubulares (Macdougall, 2007) e, quando tal não acontece, afeta a síntese de eritrócitos pela medula óssea (Gurgel *et al.*, 2012). Ainda segundo Macdougall (2007), a anemia está associada à alta prevalência de doenças cardiovasculares em doentes que também sofram de IRC e pode levar ao aparecimento de outros sintomas, provocando uma degradação do estado de saúde dos indivíduos.

Outros sintomas associados à IRC são a perda de apetite, dores ósseas, náuseas, perda acentuada de peso, respiração ofegante, edema dos membros inferiores e superiores, fadiga, entre outros (Associação Portuguesa de Insuficientes Renais, 2008). O

aparecimento de alguns dos sintomas referidos podem ser consequência de outros, como, por exemplo, a anemia que pode causar cansaço, fadiga muscular e respiração irregular (Macdougall, 2007).

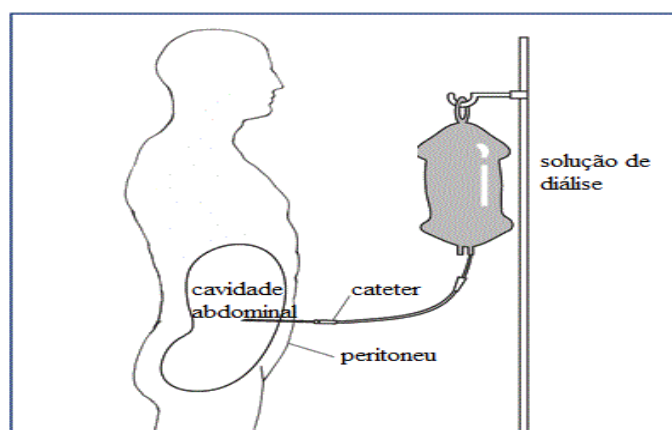
### **III. Tratamento clínico da insuficiência renal crónica**

Caso os danos renais se tornem de tal forma graves e a TFG desça para níveis inferiores a 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (tabela 1), é necessário recorrer a técnicas de tratamento que substituam a função renal. Entre elas podem ser aplicadas a diálise (diálise peritoneal ou hemodiálise) e, em último recurso, o transplante renal.

#### **1. Diálise peritoneal**

A diálise peritoneal é uma das formas de depurar o sangue em casos de dano renal avançado. Possui a vantagem de poder ser feita em casa do doente conferindo-lhe autonomia sem afetar, em grande escala, o seu estilo de vida (Ellam e Wilkie, 2011).

Neste tipo de tratamento é utilizado o peritoneu como uma membrana semipermeável através do qual se dá a troca entre solutos e líquidos. O peritoneu é uma membrana serosa que recobre a cavidade abdominal e que tem como funções a diminuição do atrito entre os órgãos que aí se encontram (Murphy e Robinson, 2006). A DP pode ser feita pelo doente, no máximo, durante cinco anos, até a membrana se tornar inadequada para o procedimento. Após os cinco anos, o doente será aconselhado a realizar hemodiálise (Delbridge e Raftery, 2004).

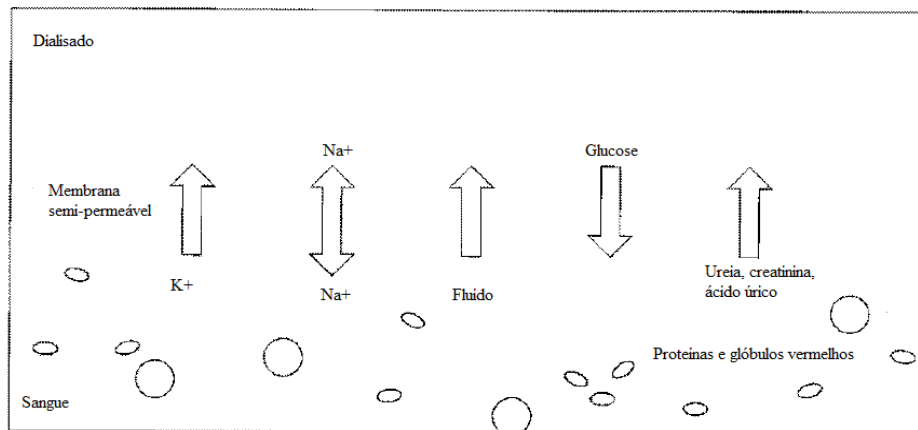


**Figura 1** - Diálise peritoneal em ambulatório (adaptado de NIDDK, 2010).

O líquido utilizado no processo de diálise é inserido na cavidade peritoneal através de um cateter e o processo pode ser contínuo ou intermitente. Se a diálise ocorrer de forma contínua, a zona abdominal estará sempre preenchida pela solução de diálise e serão feitas quatro trocas diárias. No entanto, se o tratamento for feito de forma intermitente dura entre 24 a 48 horas, a troca da solução é feita de hora a hora e o tratamento repetido duas vezes por semana (Gall e Moore, 2009).

A solução dialisante é estéril e composta por água e outras substâncias que participam na depuração sanguínea e no equilíbrio eletrolítico. Para além da água, a solução contém glucose (permite retirar a água em excesso do organismo) e substâncias que devem estar presentes no sangue como o sódio, lactato, bicarbonato, cloro, magnésio e cálcio. O bicarbonato será útil na manutenção dos níveis de pH na solução de diálise (Ellam e Wilkie, 2011).

O líquido de diálise não possui na sua composição as substâncias nefastas que irão ser filtradas do sangue como por exemplo fósforo, ureia, creatinina e potássio em excesso. No entanto, essas mesmas substâncias passam posteriormente para a solução através da diferença de concentrações. Quando as concentrações se igualarem o líquido de diálise deve ser substituído (Associação Portuguesa de Insuficientes Renais, 2008).

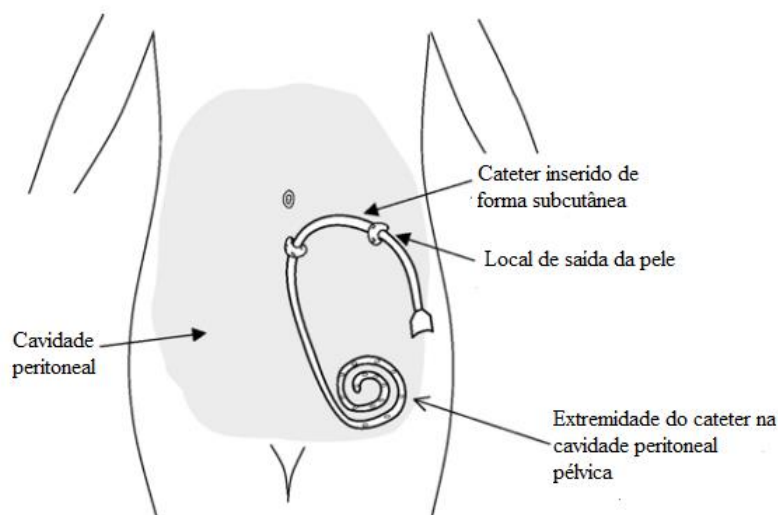


**Figura 2** – Movimento das partículas durante o processo de diálise (adaptado de Phipps, 2003).

Os efeitos a ter em conta inicialmente em pacientes que irão começar o tratamento de DP são a presença de náuseas e vômitos, fadiga, diminuição dos níveis de albumina sérica, hipertensão não controlada, entre outros (Foote e Manley, 2008).

i. Tipos de cateteres utilizados e locais de inserção

Independentemente da forma de DP escolhida (contínua ou intermitente) é necessário inserir um cateter na zona abdominal, como já foi referido. A principal função do cateter na DP é permitir que haja um fluxo bidirecional da solução de diálise para a cavidade abdominal, sem causar desconforto para o doente ou a sua obstrução. Por sua vez, a função está relacionada com a forma e local de inserção (Su, 2013).



**Figura 3** – Local de inserção cirúrgica de um cateter em diálise peritoneal (adaptado de Venkat *et al.*, 2006).

Os cateteres utilizados são flexíveis, feitos de silicone e possuem uma extremidade com diversos orifícios laterais (Glenn, 2012).



**Figura 4** – Cateteres intra e extraperitoneal (adaptado de Su, 2013).

O cateter de Tenckhoff foi introduzido em meados de 1960, tornando-se um dos mais utilizados. Esta designação tornou-se geral, pois a partir do cateter original foram

efetuadas pequenas modificações e desenvolvidos novos tipos de cateteres, como por exemplo o cateter de Tenckhoff do tipo reto ou enrolado e o cateter do tipo “swan-neck” (Dell'Aquila *et al.*, 2007). As modificações no cateter de Tenckhoff tiveram como objetivo criar uma forma de inserção mais fácil, que não afetasse o fluxo da solução dialisante e que levasse a menos complicações para o doente (Negoi *et al.*, 2006).

Os cateteres de Tenckhoff mais utilizados para DP são o do tipo reto ou modelo *standard* do tipo “coiled” (Hekmat *et al.*, 2008). O modelo do tipo “coiled” difere do cateter *standard* pois a área que fica inserida na zona intra-abdominal está enrolada (figura 4) e minimiza o risco de a solução dialisante ser ejetada devido ao seu elevado fluxo (Thodis *et al.*, 2005). Por seu lado o cateter do tipo “swan-neck” apresenta uma curva permanente que apesar de poder ser alterada volta sempre à sua posição inicial (Thodis *et al.*, 2005).

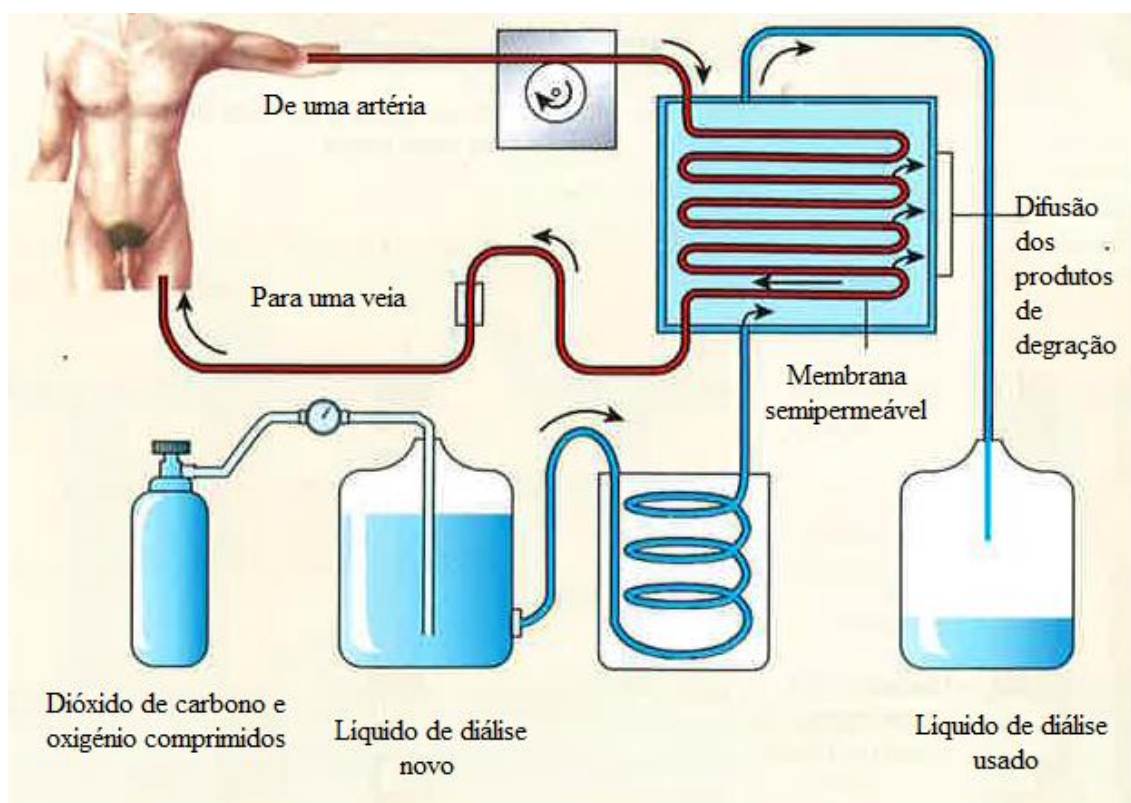
As doenças e morte associadas às infecções derivadas do uso de cateteres podem ser diminuídas através do uso de cateteres retos (Su, 2013).

Existem três formas de implantar o cateter: a forma mais comum é feita através de uma incisão na zona abdominal que permita ao médico visualizar a zona de inserção, através da inserção percutânea ou ainda através de laparoscopia. No entanto, apesar de as técnicas serem perfeitamente seguras, quando bem executadas, há sempre risco de surgirem hemorragias intra e extraperitoneais (Delbridge e Raftery, 2004).

## **2. Hemodiálise**

Como referido anteriormente, a necessidade de iniciar o tratamento com hemodiálise surge quando a taxa de filtração glomerular se encontra entre 5 a 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (Vilar e Farrington, 2011).

A hemodiálise consiste em fazer o sangue circular através de tubos formados por membranas semipermeáveis (Murphy e Robinson, 2006). Externamente a esses tubos está um líquido contendo a mesma concentração de solutos que o plasma, exceto os produtos resultantes da degradação metabólica. Consequentemente é criado um gradiente de difusão entre o sangue e a solução dialisante. Para o sangue circular pelas membranas, é obtido a partir de uma artéria e reentra no organismo através de uma veia (Seeley, 2005). Ainda segundo Vilar e Farrington (2011), o fato de a solução de diálise e o plasma serem bombeados em direções opostas aumenta a eficiência do processo.



**Figura 5** – Esquema do circuito percorrido pelo sangue no decorrer da hemodiálise (adaptado de Seeley, 2005).

Convém ainda referir que no percurso que o sangue faz pelas membranas semipermeáveis lhe é adicionado um anticoagulante. O mais comum é a heparina (Gall e Moore, 2009). Há no entanto outros heparinóides alternativos, tais como o *danaparoid* e moléculas de hirudina recombinante (Foot e Fraser, 2005).

i. Técnicas de hemodiálise

Para além do processo convencional de hemodiálise, o doente pode recorrer à hemofiltração, à hemodiálise de alto fluxo e à hemodiafiltração. Estas técnicas, assim como a diálise peritoneal, são uma opção para aqueles doentes que se encontram à espera de receber um transplante renal, ou para aqueles que não reúnem as condições necessárias para tal (Maduell e Moreso, 2013).

A hemofiltração funciona através da convecção, sendo que a água contida no plasma é filtrada a partir da pressão hidrostática (Wallace *et al.*, 2013). São utilizadas membranas altamente permeáveis permitindo, desta forma, que seja filtrado um volume de cerca de 20 a 50 litros por sessão. Esta técnica permite a *clearance* de moléculas de tamanho médio

de forma excelente, contudo o mesmo não acontece com moléculas mais pequenas (Vilar e Farrington, 2011).

Por seu lado, a hemodiálise de alto fluxo também requer membranas altamente permeáveis que permitem a *clearance* de pequenos solutos juntamente com uma melhor remoção de moléculas de tamanho médio comparativamente com a hemodiálise convencional (Vilar e Farrington, 2011). As membranas utilizadas na HAF apresentam uma melhor biocompatibilidade e levam a uma melhor remoção de toxinas urémicas. Porém, uma das desvantagens apresentadas é o facto de ser usada a solução dialisante que normalmente não é pura e pode pôr em perigo o doente (Schiffl, 2011).

Por fim, a hemodiafiltração é um método de purificação sanguínea que combina os métodos da hemodiálise e da hemofiltração. Esta técnica é capaz de remover as toxinas por difusão e convexão (Tang *et al.*, 2001) aumentando, desta forma, a filtração de moléculas de medio e grande tamanho (Maduell *et al.*, 2013).

ii. Tipos de cateteres utilizados e locais de inserção

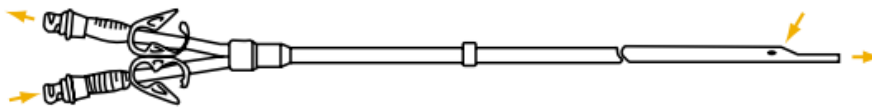
A melhor forma de se inserir um cateter ao nível vascular, para se proceder à hemodiálise, é através de uma fístula arteriovenosa. Caso tal não seja possível, a segunda opção será obter um acesso venoso central através de cateteres vasculares. Neste caso, existe maior risco de surgirem complicações e o cateter tem menor tempo de utilização (Leś, 2013).

Ainda segundo Leś (2013), os cateteres podem ser classificados da seguinte forma:

<b>Duração de uso</b>	<b>Revestimento com agente bactericida ou anticoagulante</b>	<b>Material usado</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cateter percutâneo <i>noncuffed</i>, destinados a doentes hospitalizados até 7 dias;</li> <li>• Cateter percutâneo revestido, utilizado em acessos vasculares por mais de 7 dias.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não revestido;</li> <li>• Revestido com, por exemplo, minociclina, rifampicina, heparina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poliuretano;</li> <li>• Silicone;</li> <li>• Poliuretano termoplástico;</li> </ul>

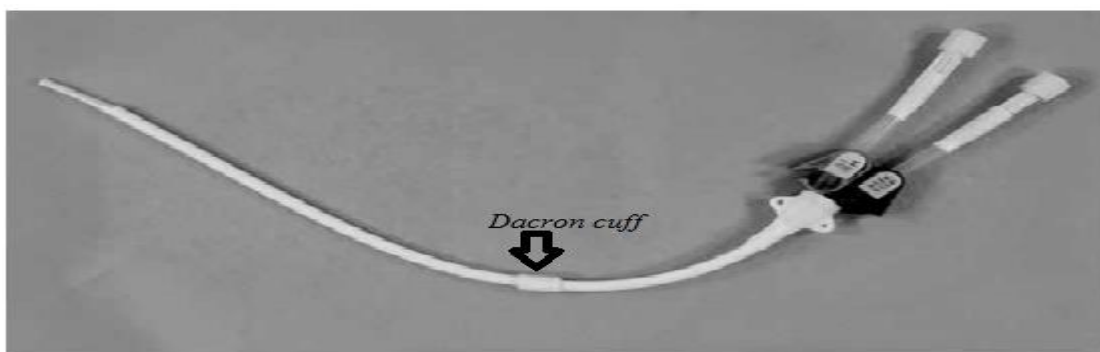
**Figura 6** – Classificação dos cateteres utilizados em hemodiálise (adaptado de Leś, 2013).

Os primeiros cateteres utilizados consistiam num cateter ramificado em duas direções.



**Figura 7** - Cateter double- lumen de silicone (adaptado de Canaud *et al.*, 2004)

A maioria dos cateteres de silicone contêm um sistema de ancoragem subcutâneo, o *dacron cuff*. Este sistema de ancoragem promove a cicatrização da pele em redor do cateter, permite a sua estabilidade e serve também de barreira física contra a entrada de microrganismos ao longo do cateter (Canaud *et al.*, 2004).



**Figura 8** – Cateter double- lumen com o sistema *dacron cuff* que permite a ancoragem subcutânea (adaptado de Leś, 2013).

Hoje em dia, os cateteres utilizados são feitos de poliuretano e têm a capacidade de endurecer quando expostos à temperatura ambiente, e amolecer quando entram em contacto com o corpo humano (Frankel, 2006).

A inserção de cateteres é feita por médicos especializados e o local escolhido, na maioria das vezes, é a veia jugular interna do lado direito. Desta forma é criado um acesso direto à veia cava superior e a probabilidade de surgirem complicações é menor (Bagul *et al.*, 2007). Para além da veia jugular interna, o cateter pode ser inserido na veia subclávia ou na veia femoral (Mitchell e Welsby, 2004).

### 3. Vantagens e desvantagens dos diferentes tipos de tratamento clínico e complicações não infecciosas relacionadas

#### i. Diálise Peritoneal

O risco relativo de morte entre a DP e a hemodiálise altera-se conforme o tempo de diálise, a presença de fatores de risco, a idade do doente e a causa de IRC (Vonesh *et al.*, 2004).

No que diz respeito à DP, tem inúmeras complicações associadas, podendo estas ser infecciosas ou não infecciosas.

Inicialmente serão descritas as vantagens e desvantagens deste método.

**Tabela 2** – Vantagens associadas à Diálise Peritoneal (adaptado de Foote e Manley, 2008).

<b>Vantagens associadas à Diálise Peritoneal</b>
Maior estabilidade hemodinâmica.
Preservação da função renal residual.
A via intraperitoneal é conveniente para a administração de medicamentos, como antibióticos.
Adequado para doentes mais jovens.
Requer menos perda de sangue e ferro.
Não necessita de heparinização sistémica.
Pode ser feita em casa.

A estabilidade hemodinâmica, ou seja, a pressão sanguínea fica a dever-se à lenta taxa de ultrafiltração e o fato de haver menos perda de sangue e ferro resulta num controlo mais eficaz da anemia, necessitando de menos administrações de eritropoietina e ferro por via parenteral (Foote e Manley, 2008).

**Tabela 3** – Desvantagens associadas à Diálise Peritoneal (adaptado de Foote e Manley, 2008).

<b>Desvantagens associadas à Diálise Peritoneal</b>
Há perda de aminoácidos, proteínas e redução de apetite.
Risco de peritonite.
O mau funcionamento do cateter pode levar a infeção.
Ultrafiltração inadequada em doentes com excesso de peso e absorção excessiva de glucose
Maior incidência de hérnias e dores nas costas.
Não permite um bom acesso para administração de ferro pela via intravenosa.

A redução de apetite fica a dever-se à contínua administração de glucose, o que pode conduzir a casos de desnutrição. No entanto, para doentes com peso acima do recomendado o volume de solução dialisante aplicado tem de ser maior e as suas trocas têm de ser efetuadas com maior frequência (Foote e Manley, 2008).

➤ Hipertensão

A hipertensão surge frequentemente e de forma grave em doentes com IRC que se encontrem em tratamento. Uma das principais causas é o excesso de líquidos contendo sal. O facto de não haver controlo e cumprimento dos limites de sal impostos leva ao aumento de peso por parte do doente e torna difícil o controlo desta condição (Ortega e Materson, 2011). Para além da ingestão de sal em excesso, o aumento da produção de renina e o tratamento com eritropoietina também contribuem para o aparecimento da hipertensão (Venkat *et al.*, 2006).

O tratamento desta complicação em doentes que estão a fazer DP é semelhante ao dos doentes hipertensos e passa pela restrição de sal e pela administração de diuréticos e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (Ortega e Materson, 2011) (Venkat *et al.*, 2006).

➤ Absorção de glucose

Por cada sessão de DP é absorvida cerca de 60% a 80% de glucose contida na solução dialisante. Esta percentagem equivale aproximadamente a 400 – 600 Kcal absorvidas por

dia por esta via. A absorção desta quantidade de glucose leva ao aumento dos níveis de insulina e triglicéridos, fatores de risco para o aparecimento de aterosclerose (Mandal e Jasuja, 2009).

Para diminuir a absorção de glucose os doentes devem ser seguidos e aconselhados por pessoal especializado no que diz respeito à ingestão de sal e água para diminuir a necessidade de utilização de soluções hipertónicas (Mandal e Jasuja, 2009). Para além desta medida, as soluções contendo glucose podem ser substituídas por soluções com poliglucose (agente osmótico alternativo) ou aminoácidos (Venkat *et al.*, 2006).

#### ➤ Hiper e hipocalémia

Outra das desordens comuns em casos de IRC é a hipercalémia. Na maioria das vezes resulta de uma excreção deficiente de potássio pela urina, causada pela própria doença e/ou por algum distúrbio no eixo renina- angiotensina- aldosterona (Saxena, 2012).

Nos casos em que ocorre hipocalémia, os níveis de aldosterona no plasma tornam-se elevados, levando ao aumento da excreção renal de potássio (Knoll *et al.*, 2002). A hipocalémia pode ser revertida através da adaptação da dieta e pela administração de suplementos à base de potássio (Mandal e Jasuja, 2009).

#### ➤ Dores lombares e hérnias

O aparecimento de hérnias e dores na zona lombar são situações frequentes em doentes que recorrerem à dialise peritoneal. Nestas situações um dos fatores de risco apresentados é o uso de grandes quantidades de solução dialisante. O tratamento passa pela reparação da hérnia através de um procedimento cirúrgico (Mandal e Jasuja, 2009).

#### ➤ Má nutrição

Acontece em cerca de 30% dos doentes em tratamento (Young, 1991). Vários fatores contribuem para o estado de desnutrição, entre eles encontram-se a perda de aminoácidos e proteínas através da solução utilizada no tratamento; diminuição da ingestão de alimentos, que conduzem à anorexia; o aumento do aporte calórico proveniente da glucose utilizada durante o tratamento provoca uma diminuição da ingestão de proteínas (Li *et al.*, 2003).

Como formas de tentar contornar a situação o doente pode recorrer a suplementos ou à administração de uma solução rica em aminoácidos (Li *et al.*, 2003).

ii. Hemodiálise

Tal como a diálise peritoneal, a hemodiálise também apresenta os seus benefícios e desvantagens.

**Tabela 4** – Vantagens associadas à Hemodiálise (adaptado de Foote e Manley, 2008).

<b>Vantagens associadas à Hemodiálise</b>
Baixa probabilidade de ocorrer falha técnica.
Melhor correção dos parâmetros hemostáticos.
Ocorre uma maior <i>clearance</i> de soluto, permitindo um tratamento descontínuo.

**Tabela 5** – Desvantagens associadas à Hemodiálise (adaptado de Foote e Manley, 2008).

<b>Desvantagens associadas à Hemodiálise</b>
A necessidade de acesso vascular é muitas vezes a causa de infeções e trombozes.
A diminuição da função renal residual é mais rápida do que no tratamento com DP.
Requer várias visitas por semana ao centro de hemodiálise.

Por fim, e ainda segundo Foote e Manley (2008), os problemas associados à hemodiálise são vários e comuns (hipotensão, câibras musculares, entre outros), sendo que o doente precisa de alguns meses para se adaptar ao tratamento.

➤ Doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares são comuns em doentes hemodialisados. Os principais fatores que conduzem a alterações do ritmo cardíaco, nomeadamente a arritmias cardíacas, são a morfologia ventricular anormal e as variações hemodinâmicas provocadas. Outras condições contribuem para o aparecimento de DC: a hipertensão, hipertrofia do ventrículo esquerdo, fibrose do miocárdio, anemia, entre outras (Vilar e Farrington, 2011;McIntyre, 2009).

Apesar de todas as desordens a nível cardíaco em doentes hemodialisados, o *dryweight* em excesso é suficiente para causar danos a nível cardíaco e até a morte. Sendo que *dryweight* pode ser definido como o menor peso de líquido corporal que um doente

consegue manter sem começar a ter sintomas de hipotensão no intervalo entre sessões (Jaeger e Mehta, 1999).

#### ➤ Hipotensão

Esta condição é bastante frequente em doentes hemodialisados. A principal razão para o seu aparecimento é a redução de volume sanguíneo devido à ultrafiltração e diminuição da osmolaridade extracelular (Sulowicz e Radziszewski, 2006). A redução de volume sanguíneo leva a uma diminuição da pressão do sangue que chega ao coração, sendo esta inicialmente compensada pelo aumento da atividade do sistema nervoso simpático e neuro endócrino. Contudo, alguns doentes não conseguem manter o mecanismo compensatório e o seu débito cardíaco baixa, o que conduz a uma redução da atividade do sistema nervoso simpático, aumento da atividade parassimpática, originando por fim a hipotensão e bradicardia (Davenport, 2006).

Associados à hipotensão estão sintomas como tonturas, cólicas, vômitos, náuseas e síncope (Sulowicz e Radziszewski, 2006; Vilar e Farrington, 2011). Estes sintomas são mais notórios em mulheres com idade avançada, na presença de doença cardiovascular e diabetes *mellitus* (Perazella, 2001; Davenport, 2006).

A hipotensão é diagnosticada caso os valores da pressão arterial baixem para níveis inferiores a 30 mmHg. No entanto, se estes forem superiores a 30 mmHg o doente já se encontra hipertenso (Schreiber, 2001).

Ainda segundo Schreiber (2001), a prevenção e diminuição dos valores da pressão arterial passam pela educação do doente quanto ao consumo de sal na dieta, por evitar o seu ganho de peso e a toma de medicamentos anti-hipertensivos antes da hemodiálise. No caso de o doente aumentar de peso e ser suscetível à hipotensão, é-lhe sugerida a realização sessões adicionais de hemodiálise e o tratamento farmacológico com carnitina, setralina e midodrine.

#### ➤ Hipertensão

A hipertensão é uma condição que surge caso haja um desequilíbrio na ingestão diária de sódio, na quantidade de urina produzida e na remoção de líquido corporal através da ultrafiltração (Horl e Horl, 2002).

Ao contrário do que acontece na hipotensão, que é causada por um baixo volume sanguíneo, a hipertensão tem como principal causa o excesso de volume. Para além disso existem outros fatores contributivos: alterações arteriais relacionadas com aterosclerose, consumo de sal, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e tratamento com eritropoietina (Group, 2006).

No tratamento de doentes hipertensos a primeira consideração a ter é se o seu *dryweight* está dentro de valores normais. Caso tal não aconteça, a quantidade de sódio administrada deve ser mínima e o peso ganho entre sessões de hemodiálise deve ser controlado. Para além das medidas referidas, a realização de sessões adicionais de hemodiálise também pode ser útil para atingir o *dryweight*. Porém, caso seja necessário recorrer a terapia anti-hipertensiva, os bloqueadores do eixo renina-angiotensina-aldosterona são os escolhidos numa primeira fase (Group, 2006;Culleton et al., 2007).

#### ➤ Arritmias

A maioria dos casos de arritmia ocorrem durante e depois da sessão de hemodiálise (Buemi *et al.*, 2009). Segundo um estudo realizado, o aumento do ritmo cardíaco foi diagnosticado a cerca de 30% dos doentes no final de uma sessão (Severi *et al.*, 2001).

A arritmia pode ter diversas origens. Apenas o facto de o doente estar numa sessão de hemodiálise já contribui para a deteção de uma certa excitabilidade por parte do miocárdio. O tratamento também leva à modificação do pH e das concentrações de eletrólitos, principalmente as alterações dos níveis de potássio sérico, assim como dos fluídos corporais. Por fim, os medicamentos antiarrítmicos, usados por alguns doentes, podem ser dialisados. Desta forma é recomendada a realização de um eletrocardiograma por todos os doentes, independentemente da idade (Vilar e Farrington, 2011;Kimura *et al.*, 1989).

#### ➤ Desordens eletrolíticas

As complicações referentes aos níveis de potássio, híper e hipocalémia, são comuns. Uma das principais razões para o surgimento de hipercalémia é o facto de o doente não ter urina residual, cujo objetivo é remover potássio do organismo. Outra razão compreende a passagem de  $K^+$  do ambiente extracelular para dentro da célula, e caso haja alteração na

zona extracelular pode haver mudanças no potencial da membrana. É esta situação a que afeta, principalmente, o miocárdio (Weiner e Wingo, 1998).

De forma a prevenir dificuldades a nível cardíaco, é administrado cálcio por via intravenosa, começando este a atuar após alguns minutos (Schwartz, 1978).

Tal como o excesso de potássio, a hipocalémia também causa arritmias. Para evitar essa complicação, os níveis de potássio na solução de diálise devem ser ajustados a cada doente e as passagens de  $K^+$  do meio intracelular para o meio extracelular devem ser tidas em conta (Zehnder *et al.*, 2001).

No que diz respeito ao cálcio, este tem um papel importante na contração do músculo cardíaco. Os fatores que podem levar à variação dos níveis de cálcio em doentes hemodialisados são o hipertiroidismo secundário, o tratamento com vitamina D e análogos, entre outros (Saha *et al.*, 1996).

A propensão para a hipocalcemia em doentes hemodialisados tem sido retratada como sendo o resultado do uso de calcimiméticos, de solução dialisante com baixo teor de cálcio e pouca ingestão de cálcio através da dieta (Group, 2006).

A hipercalcemia pode levar à morte pois é uma das causas do aparecimento de arritmias e hipertensão, enquanto a hipocalcemia apenas poderá levar ao surgimento de arritmias. Visto que as duas desordens podem conduzir à morte, a prevenção e tratamento passam pela avaliação individual dos níveis deste eletrólito em cada doente (Group, 2006).

Considerando, por fim, o sódio, os seus valores oscilam devido à sua ingestão através da dieta e a sua remoção através da hemodiálise. A ingestão de sódio em excesso leva ao aumento da sensação de sede e ao ganho de *dryweight*, embora este seja removido no tratamento através de difusão e convecção (Santos e Peixoto, 2010;Lambie *et al.*, 2005).

#### ➤ Complicações relacionadas com o uso de anticoagulantes

Um dos anticoagulantes mais utilizados é a heparina devido ao seu baixo preço e curto tempo de semivida. Contudo, este anticoagulante pode levar ao aparecimento de trombocitopenia, sendo esta uma causa de um número de mortes significativas (Kapa e Qian, 2009).

A trombocitopenia induzida pela heparina pode ser classificada como sendo do tipo I ou tipo II. O tipo I é a forma mais comum e é o resultado de uma reação entre a heparina e os trombócitos/plaquetas. Aparece geralmente nas primeiras administrações de heparina, baixando o número de plaquetas, sendo que estas voltam ao seu valor normal com aplicações regulares deste anticoagulante. Por sua vez, o tipo II trata-se de uma resposta imunológica (Kapa e Qian, 2009).

A trombocitopenia induzida pela heparina normalmente manifesta-se através de uma reação sistêmica aguda, trombose, trombocitopenia, gangrena dos vasos sanguíneos e necrose das células da pele. No diagnóstico são controlados os níveis de trombócitos presentes no organismo e se nos primeiros dez dias após a primeira administração ocorreu algum episódio de trombocitopenia (Syed e Reilly, 2009).

Ainda segundo Syed e Reilly (2009), os fatores de risco estão relacionados com questões raciais e com o tipo de heparina usada. O tratamento passa pela cessação do uso de anticoagulante na terapia.

#### **IV. Infecções associadas aos diferentes tratamentos clínicos e a sua relação com o biofilme**

##### **1. Infecções associadas à diálise peritoneal**

As complicações resultantes da colocação de cateteres para se proceder à diálise peritoneal podem ser classificadas como: complicações precoces, caso estas aconteçam nos primeiros 30 dias após o início do tratamento, ou como complicações tardias, se estas tiverem início depois do primeiro mês de tratamento (Peppelenbosch *et al.*, 2008).

##### **i. Peritonite**

A peritonite é uma complicação tardia recorrente em doentes que realizem diálise peritoneal. Trata-se de uma infecção que abrange o peritoneu, sendo normalmente causada pela contaminação de bactérias presentes na pele do doente associada a episódios de diarreia e diverticulite (infecção ao nível do cólon). A sua frequência em doentes com este tipo de tratamento tornou-se uma das causas para a troca do tratamento para a hemodiálise (Peppelenbosch *et al.*, 2008).

O diagnóstico é feito através da observação de sintomas, como dor abdominal e febre, pela realização de testes laboratoriais numa amostra do líquido de diálise, e pela presença de turvação e contagem de células nesse mesmo líquido. Confirma-se o diagnóstico de peritonite quando o número de glóbulos brancos for superior a 100/mm<sup>3</sup> e se, destes, pelo menos 50% forem neutrófilos polimorfonucleares (Piraino *et al.*, 2005).

A peritonite pode ser classificada como: peritonite primária, quando a infeção bacteriana se espalha para o peritoneu através da parede intestinal; peritonite secundária, quando a infeção deriva de uma perfuração gastro-intestinal; e peritonite terciária, quando a infeção intra-abdominal é frequente na presença terapia apropriada (Nathens *et al.*, 1998).

Existem dois meios de a infeção levar ao aparecimento de peritonite. A primeira está relacionada com uma falha relacionada com a esterilidade da técnica durante a troca da solução dialisante, levando à contaminação do lúmen do cateter. Por outro lado, a infeção pode surgir através da passagem dos microrganismos, presentes na superfície cutânea, ao longo do cateter até terem acesso ao peritoneu através do *cuff* do cateter (Read *et al.*, 1989).

O diagnóstico baseia-se na tríade: dor abdominal e irritação no peritoneu, turvação do fluido peritoneal (> 100 células/ml, com > 50% de neutrófilos), e cultura positiva do fluido peritoneal. A infeção pode ser confirmada caso se verifiquem pelo menos dois dos três sinais referidos (Vicente *et al.*, 2005).

Após ser assegurado o diagnóstico de peritonite, é iniciado o tratamento recorrendo a terapia antimicrobiana que deverá manter-se por um período de tempo de duas semanas. Caso o doente venha a sofrer de um novo episódio de peritonite, cerca de quatro semanas após o último tratamento antimicrobiano, é assinalado como um episódio recidivo (Keane *et al.*, 2000).

As mortes causadas por complicações relacionadas com peritonite devem-se a casos de septicémia, que ocorrem em poucos dias após o diagnóstico. A infeção pode ser causada por mais do que um microrganismo (Fried *et al.*, 1996; Kiernan *et al.*, 1995).

Para além das complicações que ocorrem no organismo do doente e podem conduzir à sua morte, a depressão é a desordem psicológica mais comum entre pacientes que se encontram na fase final da doença renal e tem sido relacionada com o desenvolvimento

de peritonite. Vários estudos indicam que doentes que tenham sofrido mais do que um episódio de peritonite têm grande probabilidade de vir a sofrer de depressão, ansiedade e má qualidade de vida em comparação com doentes que não tenham sofrido nenhuma infeção deste género (Kimmel *et al.*, 1993; Juergensen *et al.*, 1996).

Ainda relacionado com episódios de peritonite está o risco de ocorrerem problemas cardiovasculares, uma das principais causas de morte a par das infeções. Associada a problemas deste género está a proteína C-reativa como sendo um indicador de inflamação, enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral (Labarrere *et al.*, 2002).

ii. Infeções relacionadas com o uso de cateteres

Aquando da inserção de um cateter, para dar início ao tratamento, uma das complicações iniciais que pode surgir é perfuração da bexiga e intestino. Em caso de perfuração intestinal, o incidente pode ser tratado com a administração de antibióticos por via intravenosa ou então é necessário proceder à remoção do cateter. Se, por outro lado, for a bexiga o órgão perfurado, os sintomas apresentados serão poliúria, hematúria e glicosúria (Mandal e Jasuja, 2009).

A possibilidade de aparecer infeção associada ao uso do cateter surge após o primeiro mês de tratamento. A infeção pode surgir no local de inserção do cateter ou ao longo do percurso subcutâneo que o cateter percorre. Pode ainda ocorrer a protrusão do *cuff* do cateter, ou seja, o sistema que permite a ancoragem subcutânea sofre um deslocamento levando à infeção (Piraino *et al.*, 2005).

Os primeiros sinais que podem indicar a presença de infeção no local de entrada do cateter são eritema, dor e sensibilidade. Por outro lado, as infeções subcutâneas também apresentam sintomas semelhantes. Desta forma, as infeções no percurso subcutâneo que o cateter percorre, normalmente ocorrem na presença de infeções no local de inserção do mesmo (Plum *et al.*, 1994; Vychytil *et al.*, 1999).

Apesar dos sintomas citados anteriormente poderem indicar a presença de infeção, esses mesmos sinais podem apenas ser uma reação do organismo a um corpo estranho, neste caso o cateter. Por isso, é necessário observar se ocorre um aumento da quantidade de exsudado e se o local se torna mais vascularizado. Se tal acontecer é sinal de infeção (Prowant *et al.*, 1988).

## 2. O papel do biofilme nas infeções relacionadas com o uso de cateteres

Os biofilmes são uma presença constante na natureza, existindo nos mais variados locais desde os cascos dos barcos até ao nosso esmalte dentário. Hoje em dia sabe-se que a formação de biofilmes não está limitada a nenhum grupo específico de microrganismos, tendo todos a capacidade de os formar (Uzcudun, 2003).

Assim que ocorre infeção num organismo e o ataque a um hospedeiro, a bactéria pode surgir de duas formas distintas, sob a forma de aglomerados de bactérias ou sob a forma planctónica (Sciences, 2014).

Nesta última forma, as bactérias planctónicas existem como microrganismos funcionalmente homogéneos em suspensão num líquido (água ou sangue, por exemplo). São organismos altamente sensíveis à ação de antibióticos, à resposta imunológica e emitem sinalização intracelular que não contribui para a sua divisão celular (Sciences, 2014).

Uma estratégia de sobrevivência normalmente utilizada por bactérias surge com a criação de um biofilme. Este serve não só como forma de escapar à ação dos antibióticos, mas também como forma de resistência à *clearance* do hospedeiro (Singh *et al.*, 2000).

Uma das principais diferenças entre as infeções agudas e crónicas, no que diz respeito aos biofilmes e à sua resposta ao tratamento, é que enquanto as infeções agudas rapidamente se tratam com a administração de antibióticos, as infeções crónicas resistem à sua ação sendo necessário, na maioria das vezes, efetuar a troca do material implantado como cateteres ou implantes (Mah e O'Toole, 2001).

Associada à infeção está, então, a criação de biofilmes, não existindo material (seja silicone, borracha ou poliuretano) imune à sua formação. Desta forma, a interface sólido-líquido entre uma superfície de um determinado material, neste caso a superfície do cateter e o meio aquoso, como água ou sangue, forma o ambiente ideal para a adesão e crescimento de microrganismos (Piraino *et al.*, 2005; Characklis *et al.*, 1990).

Através dos tratamentos efetuados na IRC estão reunidas as condições ideais para a formação de infeções associadas a biofilmes, como por exemplo, a contaminação de uma zona estéril por um dispositivo médico/cateter, a existência de superfícies de adesão para

microrganismos e de locais onde há a passagem de fluidos que propiciam o crescimento e desenvolvimento bacteriano (Dasgupta e Costerton, 1989; Donlan, 2001).

A zona de adesão sólida ou substrato deve obedecer a determinadas características. À medida que aumenta a rugosidade do substrato maior será a probabilidade de colonização microbiana. Tal acontece pois as superfícies rugosas possuem maior área de superfície e sofrem menos a ação de forças de abrasão (Characklis *et al.*, 1990).

Para além das particularidades referidas, as bactérias aderem mais rapidamente se o substrato for de natureza hidrofóbica ou apolar, como o plástico, do que a superfícies hidrofílicas (Bendinger *et al.*, 1993).

O crescimento do biofilme ocorre ao longo da superfície dos cateteres utilizados na diálise havendo a possibilidade de as bactérias passarem para o interior do organismo (Dasgupta, 2002).

Através de um estudo realizado foi possível demonstrar que os microrganismos que constituem os biofilmes presentes em cateteres utilizados na diálise peritoneal são os mesmos que estão associados a episódios de peritonite (Dasgupta *et al.*, 1994).

São indicadas como causa de infecções consecutivas as bactérias planctónicas, que se libertam, presentes nos biofilmes existentes nos cateteres utilizados no tratamento da IRC (Costerton *et al.*, 1999; Dasgupta, 2002).

i. Definição de biofilme e a sua importância nas comunidades microbianas

O biofilme pode ser definido como um agregado heterogéneo de microrganismos que se encontram ligados de forma irreversível e aderidos a uma superfície inerte ou tecido vivo, e que estão integrados numa matriz de material polissacarídeo (Donlan, 2002). A natureza desses mesmos microrganismos vai afetar a estrutura do biofilme (Tolker-Nielsen *et al.*, 2000).

A formação de biofilmes, nas mais variadas superfícies, pode ser considerada como uma estratégia de sobrevivência, na medida em que permite um certo grau de proteção contra o ambiente envolvente, disponibilidade de nutrientes, aquisição de diversidade genética e resistência aos mais variados métodos de atuação dos tratamentos antimicrobianos (Costerton *et al.*, 1987).

A proteção contra o ambiente onde o agregado microbiano está inserido é conseguida através das substâncias poliméricas extracelulares (SPE). As SPE fornecem um certo grau de proteção e regulam a homeostase das bactérias formadoras do biofilme. Desta forma, permitem que o aglomerado de microrganismos seja estável e que toda a sua organização estrutural e funcional contribua para a manutenção do seu equilíbrio (Donlan e Costerton, 2002).

As SPE impedem, ainda, o acesso dos agentes antimicrobianos ao biofilme, permitindo a troca de aniões e impedindo, assim, a difusão dos compostos externos para o biofilme (Donlan e Costerton, 2002).

Os canais de água existentes no interior do biofilme possibilitam não só que haja trocas de nutrientes e metabolitos, como também que ocorra a remoção de metabolitos potencialmente tóxicos (Decho, 1990).

As trocas de nutrientes e metabolitos são facilitadas pela existência e proximidade de várias microcolónias no mesmo agregado de microrganismos que facilitam uma relação de simbiose entre elas (Decho, 1990; Flemming, 1993).

A necessidade de nutrientes e de oxigénio vai limitar o crescimento dos microrganismos, tornando-o mais lento quando comparado com o desenvolvimento das células planctónicas (Donlan, 2000).

A transferência horizontal de genes (transferência de material genético de uma célula para outra que não é sua descendente) é uma medida importante na evolução e diversidade genética nas comunidades microbianas. A aquisição de novo material genético permite às pequenas comunidades microbianas transcrever os genes necessários para se tornarem comunidades ativas no biofilme (Coserton *et al.*, 1995).

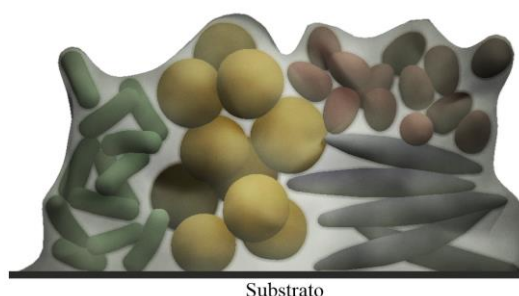
As alterações estruturais e fisiológicas criadas pela transcrição de novos genes vão conferir ao biofilme resistência à ação dos agentes antimicrobianos (Coserton *et al.*, 1995; Scink, 1997).

## ii. Estrutura e composição

Na década de 1980, os biofilmes foram caracterizados como sendo uma estrutura plana com uma espessura constante (Costerton, 1994).

Hoje em dia sabe-se que o biofilme apresenta uma estrutura tridimensional, juntamente com a distribuição espacial dos compostos bióticos e abióticos. A distribuição destes compostos está relacionada com a distribuição das SPE, células bacterianas e partículas inorgânicas (Beuling, 2000).

Após vários estudos realizados, descobriu-se ainda que o biofilme pode surgir de três formas diferentes: a primeira é plana e homogénea; a segunda é denominada de “modelo do mosaico heterogéneo”, constituída por microcolónias interligadas através da SPE; por fim a terceira forma é representada por uma estrutura porosa contendo canais de água permitindo a distribuição de nutrientes (Sutherland, 2001; Allison, 2003).



**Figura 9** – Modelo do mosaico heterogéneo (adaptada de (Elsa *et al.*, 2012).

A estrutura da matriz do biofilme não se apresenta consistente e possui canais que permitem o fluxo de oxigénio, água e nutrientes até às zonas mais profundas. A existência destes canais não impede que dentro do biofilme possam ser encontrados diferentes ambientes com pH, concentração de oxigénio e nutrientes bastantes variáveis (Uzcudun, 2003).

Apesar das características do local de adesão serem relevantes para a formação do biofilme, como a rugosidade e hidrofobia dos materiais, as características das células bacterianas que entrarão em contacto com a zona de adesão são igualmente importantes. Assim sendo, a presença de flagelos, fimbrias e mesmo do glicocálice ou SPE, afetam a taxa de adesão microbiana na medida em que permitem que as células adiram ao substrato, diminuindo a repulsão electrostática entre a célula e a superfície de adesão contribuindo para a hidrofobia da superfície celular (Korber *et al.*, 1989; Corpe, 1980).

A composição do biofilme varia em função do local onde se forma, sendo que apenas 10% de microrganismos correspondem à massa total. O biofilme é composto maioritariamente por água (cerca de 97% do conteúdo total), por células microbianas-

microalgas, bactérias, vírus, protozoários e fungos e SPE. As substâncias poliméricas extracelulares são consideradas a sua matriz primária ou glicocálice e representam aproximadamente 70 a 95% da matéria orgânica da massa seca do biofilme. As SPE são essencialmente compostas por polissacarídeos e altamente hidratadas devido à incorporação de água pelas ligações de hidrogênio (Sutherland, 2001;Uzcudun, 2003).

Ainda de acordo com Sutherland (2001), as SPE apresentam duas propriedades que irão afetar o biofilme: a primeira refere que a estrutura e composição dos polissacarídeos determinam a conformação da substância polimérica extracelular, podendo esta ser mais rígida, menos deformável e em alguns casos insolúvel; a segunda característica apresentada é a não uniformidade da SPE ao longo do tempo.

Para além dos constituintes acima referidos, apesar de em menor quantidade, existem também macromoléculas como proteínas, ADN e produtos resultantes da lise bacteriana (Uzcudun, 2003).

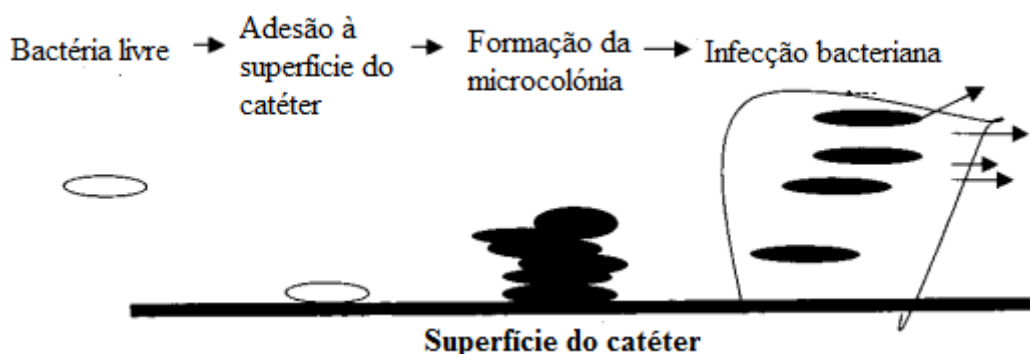
Devido às suas características únicas- versatilidade, tamanho reduzido, elevada taxa de reprodução, adaptabilidade e produção de compostos extracelulares que as protegem do meio que as rodeia- as bactérias são os microrganismos predominantes na formação de biofilmes. Estes podem ser criados a partir de uma ou de várias espécies microbianas (Rhoads *et al.*, 2008).

No que diz respeito à disposição bacteriana pelo biofilme, as bactérias incorporadas na matriz encontram-se resguardadas da ação de agentes agressores e são metabolicamente menos ativas. Por seu lado, os microrganismos das camadas superficiais têm características semelhantes às das células planctónicas como o acesso facilitado a nutrientes e oxigénio, facilidade em eliminar resíduos do metabolismo e são metabolicamente ativas (Flemming, 1993).

### iii. Etapas da formação de biofilme e fatores que a influenciam

A formação do biofilme inicia-se quando uma célula livre (célula planctónica) contacta e adere a uma superfície sólida como, por exemplo, a superfície de um catéter. Após a adesão a bactéria sofre transformação a nível genético, proliferando e levando à formação de microcolónias aderentes ao substrato. Mais tarde é criada uma fina camada de

exopolissacarídeo, resultante da libertação de produtos bacterianos, envolvendo a recém-formada comunidade microbiana (Costerton *et al.*, 1999).



**Figura 10** – Formação do biofilme ao longo da superfície do cateter (adaptado de Dasgupta e Larabie, 2001).

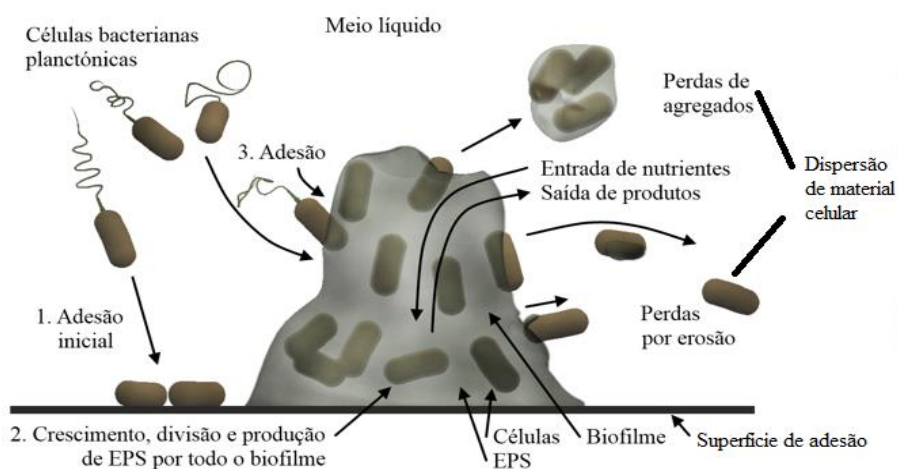
Através da maturação e crescimento das microcolônias, a recente camada de biofilme torna-se mais estável com o aparecimento da matriz formada a partir de substâncias orgânicas e inorgânicas tais como o cálcio e magnésio. Este tipo de substâncias advém do fluido circundante e de produtos de origem bacteriana (Costerton *et al.*, 1987).

À medida que o biofilme vai crescendo vai atraindo outros microrganismos. Estes, por sua vez, aderem uns aos outros e são envolvidos pela camada de biofilme já instalada no local, criando uma comunidade de diferentes bactérias envolvidas pela mesma matriz. Por fim, são libertadas bactérias planctônicas que se irão instalar noutros locais levando à expansão da infecção (Dasgupta e Costerton, 1989; Costerton *et al.*, 1987).

O biofilme pode ser formado através de vários mecanismos: a distribuição de células a partir da motilidade da superfície à qual se encontram aderidas; recorrendo à divisão binária das células aderidas à superfície do cateter, ocorrendo o espalhamento das células daí resultantes e conseqüente agrupamento; e, por fim, pela chamada de células para o desenvolvimento do agregado bacteriano. A escolha de determinado mecanismo é influenciada pela natureza da superfície de adesão, dos microrganismos envolvidos e pelas condições físico-químicas envolventes (Dalton *et al.*, 1996; Heydorn *et al.*, 2000).

Geralmente o processo de formação de biofilmes envolve duas fases que incluem a adesão bacteriana ao substrato e posteriormente a proliferação e diferenciação dos microrganismos. Estas duas fases são controladas por adesinas (componentes da

superfície celular que facilitam a adesão) e pela comunicação entre células, respetivamente (Tojo *et al.*, 1988).



**Figura 11** – Etapas do ciclo de vida do biofilme (adaptado de Elsa *et al.*, 2012).

As adesinas são normalmente compostos de origem proteica, situadas na extremidade das fímbrias, capazes de reconhecer recetores expressos em vários locais do hospedeiro, permitindo assim a adesão. Por seu lado, as bactérias também produzem diferentes tipos de polissacarídeos designados especificamente para formar os componentes estruturais do biofilme (Nobbs *et al.*, 2009).

Como referido anteriormente, a primeira etapa do processo de formação do biofilme é a adesão à superfície, sendo importante a existência de fímbrias e flagelos. Para além desses componentes, a motilidade da bactéria permite-lhe alcançar a zona pretendida e contrariar as forças repulsivas de natureza hidrófoba. Não é, contudo, um requisito essencial (Cucarella *et al.*, 2001).

Uma vez que a célula planctónica se encontra aderida, dar-se-á início à divisão formando novas células ou células-filhas que se acumulam em redor do local de adesão, criando desta forma uma microcolónia (Toledo-Arana *et al.*, 2001).

Posteriormente, as bactérias começam a produzir SPE constituindo a matriz do biofilme e a formar os canais que permitem a troca e passagem de água e nutrientes. A composição da SPE varia conforme a bactéria que a produz, no entanto, a mesma bactéria pode produzir diferentes exopolissacarídeos, dependendo das condições em que se encontra (Ubeda *et al.*, 2003).

A segunda fase envolvida no processo de formação do biofilme engloba a diferenciação e proliferação microbiana, ou seja, dá-se a maturação do agregado bacteriano. Sendo fundamental nesta etapa a comunicação celular que acontece através de um mecanismo designado de *quorum sensing* (QS) (Davies *et al.*, 1998). Este mecanismo de comunicação célula-célula regula certas atividades que ocorrem no biofilme e depende da densidade celular, tratando-se desta forma de um mecanismo intercelular de sinalização. Esta estrutura de comunicação pode ocorrer entre células bacterianas da mesma espécie ou de espécies diferentes (Rhoads *et al.*, 2008).

O QS funciona através da síntese de compostos sinalizadores de baixo peso molecular, pelas bactérias, designados de auto indutores. Os compostos sintetizados são depois excretados no ambiente até se atingir uma quantidade crítica. Quando é conseguida essa quantidade de auto indutores, as bactérias são capazes de detetar um número suficiente das restantes bactérias e respondem através da repressão ou ativação de determinados genes (Steinberg, 2011).

Ainda segundo Steinberg (2011), em situações de baixa densidade populacional, ou seja, baixas concentrações de auto indutores, estes não influenciam tanto a expressão genética, tendo pouco impacto. Por outro lado, caso a densidade populacional de organismos seja elevada, irá haver maior influência sobre a regulação genética.

Apesar de existirem vários tipos de QS, todos eles representam um papel fundamental no processo de formação e maturação do biofilme, através da regulação da diferenciação celular e desenvolvimento estrutural, tornando-o mais resistente à ação de antimicrobianos (Davies *et al.*, 1998).

Para além desta vantagem, o QS permite ainda manter a homeostasia da comunidade bacteriana, promove o acesso a nutrientes e a locais mais favoráveis, possibilita ainda a otimização da capacidade de diferenciação das bactérias e a organização de respostas defensivas a ambientes adversos (Wolcott e Rhoads, 2008).

A alteração genética, a transcrição que os microrganismos sofrem como resposta ao aparecimento dos autoindutores permite-lhes variar a sua motilidade, produção de substâncias bacteriostáticas, de exopolissacarídeos e de enzimas, melhorando, desta forma, a sobrevivência das células microbianas possibilitando o acesso a oxigénio e nutrientes (Rhoads *et al.*, 2008).

iv. Medidas preventivas para evitar a formação de biofilmes

Travar a formação de agregados microbianos é uma tarefa bastante difícil. Vários estudos, utilizando diferentes tipos de substratos, demonstraram que alguns têm maior ou menor afinidade com os compostos proteicos (que são os primeiros a depositarem na superfície de adesão antes da implantação das bactérias). Contudo, todas as proteínas apresentam uma zona hidrófila e hidrófoba. Portanto independentemente da sua natureza, todos os substratos são suscetíveis de sofrer adesão proteica (Peeters *et al.*, 2008).

As estratégias para prevenir e intervir nas infecções provocadas por biofilmes passam por alterar os vários fatores que regulam o seu aparecimento. A saber: bactérias existentes à superfície da pele, o material utilizado nos cateteres e o ambiente que envolve a realização da diálise peritoneal. Como medidas clínicas são feitos diagnósticos precoces em doentes que corram o risco de sofrer de uma infecção provocada pelo biofilme e são utilizados medicamentos apropriados (Dasgupta e Larabie, 2001)

Uma das formas para evitar o acesso e a adesão das bactérias passa por utilizar o sistema de *twinbag*. Nele existem dois recipientes (um com a solução de diálise e outro para receber os resíduos da filtração sanguínea) e apenas uma ligação ao cateter. Outra alternativa é utilizar, sempre que possível, a técnica de *Moncrief- Popovich* no momento de implantar o cateter (Moncrief *et al.*, 1993).

No decorrer do procedimento através da utilização desta técnica, a parte externa do cateter permanece na zona subcutânea semanas antes de se iniciar a diálise, sendo que a partir desse momento o fragmento passa a estar exposto. O objetivo da permanência da porção de cateter na região subcutânea da área peritoneal é evitar a contaminação por bactérias existentes na pele do paciente. Desta forma, é contrariada a formação de biofilmes e de infecções na zona de inserção do cateter (Moncrief *et al.*, 1993; Dasgupta *et al.*, 2000).

### **3. Infecções associadas à hemodiálise**

Apesar de todos os benefícios e eficiência do tratamento da IRC através do recurso à HD, as complicações infecciosas relacionadas com o acesso vascular utilizado continuam a ser a maior causa de mortalidade entre doentes com IRC (Nassar e Ayus, 2001).

Para além das complicações inerentes ao uso de cateteres, os doentes hemodialisados necessitam de um número de hospitalizações superior ao da população em geral, estando o recurso ao hospital correlacionado com a alta taxa de infeção (Foley, 2007).

A HD irá depender de um acesso vascular eficaz que, para além de fornecer um fluxo sanguíneo apropriado, possua longa durabilidade e pouca probabilidade de criar complicações. O tipo de acesso vascular que inclui todas as características referidas é a fístula arteriovenosa (K/DOQI, 2006; Nascimento e Riella, 2006).

Os acessos vasculares podem ser feitos através de cateteres ou de fístulas arteriovenosas, sendo considerados acessos temporários ou definitivos respetivamente. O uso de cateteres é aconselhado em situações agudas, não devendo ultrapassar os 7 dias de utilização devido ao elevado risco de complicações (K/DOQI, 2006).

A classificação das complicações que advêm do uso de cateteres podem ser classificadas como sendo tardias ou imediatas. As complicações imediatas variam conforme o processo da punção venosa e com o local escolhido para o procedimento. Como exemplo das situações que possam surgir estão descritas as hemorragias locais, hemotórax e pneumotórax, formação de hematomas, arritmias, oclusão da artéria carótida e infecções pulmonares (Rocha *et al.*, 2005; Bander e Schwab, 1992; Merrer *et al.*, 2001; Schon e Whittman, 2003).

Por outro lado, as complicações tardias podem incluir bacteremias, estenose de veia central, trombose venosa e a formação de um revestimento de fibrina. As bacteremias são as principais complicações devido à localização intravascular que o cateter ocupa (Dwyer, 2008).

A incidência de infecções relacionadas com este tipo de acesso é maior quando são empregues cateteres do tipo venoso central e menor quando são utilizadas fístulas arteriovenosas (Nassar e Ayus, 2001).

Este tipo de fístula necessita de um planeamento por parte da equipa médica, de cirurgia e tempo após o procedimento para se desenvolver. Em alguns casos pode chegar aos 24 meses. Contudo acarreta menos riscos de infeção quando comparada com o uso do cateter venoso central (Leś, 2013; NIDDK, 2010).

A fístula arteriovenosa liga uma artéria diretamente a uma veia, normalmente no antebraço. O resultado dessa ligação é a afluência de mais sangue para a veia, fortalecendo-a. Desta forma torna a inserção de agulhas, utilizadas no tratamento, mais fácil (Churchill *et al.*, 1992; Marr *et al.*, 1998; Bonomo *et al.*, 1997).



**Figura 12** – Fístula arteriovenosa no antebraço (adaptado de Vicente *et al.*, 2005).

Em situações onde não é possível efetuar o procedimento descrito, e requerem um acesso imediato à circulação, a opção será obter um acesso vascular através do cateter venoso central. O cateter pode ser inserido na artéria subclávia, veia jugular interna e na veia femoral (Saxena e Panbotra, 2005).

É importante avaliar as desvantagens e vantagens da inserção do cateter venoso central de forma a reduzir os riscos de complicações mecânicas (Mermel *et al.*, 1991).

Durante o processo de introdução do cateter deve, sempre que possível, ser utilizado um aparelho de ultrassom de forma a diminuir as tentativas de punção e os riscos de infecção. Assim que o cateter deixa de ser necessário deve ser imediatamente removido e substituído dentro de 48 horas, caso as técnicas assépticas não sejam cumpridas (Hind *et al.*, 2003; Pronovost *et al.*, 2006).

i. Complicações associadas ao uso do cateter venoso central

O aparecimento de infecções relacionadas com o uso de cateteres continuam a ser uma das principais causas de morbidade e mortalidade entre os doentes hemodialisados (Marr *et al.*, 1998).

A infecção surge de duas formas distintas, dependendo do tempo que decorrer após a inserção do cateter. Nos primeiros 30 dias depois da inserção do cateter tem origem em causas externas, como, por exemplo, nas bactérias presentes na microflora da pele do doente e nas mãos da equipa médica. Depois dos 30 dias, a contaminação do cateter leva à disseminação de microrganismos pelo sangue e consequente bacteremia (Trautner e Darouiche, 2004).

➤ Hemorragias locais

A hemorragia pode ser definida como a perda de sangue devido ao rompimento de um vaso sanguíneo. No caso dos doentes hemodialisados, estes têm geralmente uma probabilidade elevada de sofrer hemorragias. Nestas situações a causa pode ter origem em vários fatores que devem ser tidos em conta: alterações nas plaquetas, nos fatores de coagulação e na integridade dos vasos sanguíneos (Remuzzi, 1989).

As hemorragias podem surgir devido a problemas no mecanismo de hemóstase. Este processo é bastante complexo e pode ser dividido em duas etapas: a primária e secundária (Galbusera *et al.*, 2009).

A hemóstase primária é caracterizada pela formação de um agregado plaquetário que se revela importante numa primeira fase de contenção da hemorragia. Por outro lado, a hemóstase secundária inclui o sistema de coagulação plasmático que irá provocar a produção de fibrina, fortalecendo o agregado plaquetário anteriormente formado (Ferreira *et al.*, 2013).

Nos pacientes hemodialisados, ao longo do tratamento, são administrados na solução dialisante substâncias anticoagulantes, como a heparina ou varfarina, para prevenção de trombos. Estes compostos podem também estar na origem de episódios hemorrágicos (Holden *et al.*, 2008).

O tratamento da hemorragia irá depender de uma identificação correta da sua causa, podendo passar pela interrupção da toma do fármaco anticoagulante ou redução da sua dose e introdução de terapêutica apropriada (Ferreira *et al.*, 2013).

➤ Hemotórax e pneumotórax

Hemotórax pode ser definido como sendo uma complicação que surge da inserção do cateter na zona subclávia levando à presença de sangue na zona pleural. O facto de o doente hemodialisado receber anticoagulante por via sistémica pode dificultar a paragem do sangramento no local de punção, devendo nestes casos diminuir a sua dose (Varan *et al.*, 1997).

A cateterização na zona subclávia pode comprometer o sucesso de uma fístula arteriovenosa (David *et al.*, 1990).

Por outro lado, pneumotórax é definido como sendo a presença de ar livre na cavidade pleural. Esta condição pode ser classificada em espontânea ou adquirida (Light, 1995).

Através da punção do cateter venoso central, o doente pode vir a sofrer de pneumotórax adquirido. O diagnóstico é feito com recurso a exame físico e a métodos de imagem (Leigh-Smith e Harris, 2005).

O tratamento desta condição é variado e depende de fatores como por exemplo: o tamanho do pneumotórax, se é o primeiro episódio ou não, intensidade dos sintomas e se o doente tem problemas pulmonares associados (Campos *et al.*, 2006).

➤ Trombose venosa

A trombose venosa surge, no doente hemodialisado, inerente à permanência prolongada do cateter (Schwab, 1999).

Os fatores de risco para o aparecimento da trombose na veia subclávia são o uso prolongado do cateter, infeções recorrentes e traumatismo durante a inserção do cateter. Para além destas características, o doente hemodialisado possui uma fisiologia sanguínea única que o predispõe para a formação de trombos, como a expressão anormal de proteínas plaquetárias existentes nas membranas (Smits, 2000).

O diagnóstico é feito através da flebografia, ou venografia, por injeção de uma solução de contraste e análise do raio-x das veias (Jassal *et al.*, 1999; Cimochoowski *et al.*, 1990).

A trombose venosa profunda relacionada com o uso do cateter é uma complicação que não apresenta sintomas clínicos na maioria das vezes. Torna-se um problema grave pois

altera de forma negativa o acesso à terapia de substituição da função renal. Sendo, por vezes, necessário desativar uma fístula arteriovenosa que se encontrava em boas condições devido a limitações colocadas pelos sintomas e sinais do trombo não detetado precocemente (Vianna *et al.*, 2005).

O tratamento passa pela infusão de agentes fibrinolíticos (Cimochowski *et al.*, 1990).

#### ➤ Camada de fibrina

O tamanho da camada de fibrina é variável. Esta surge a partir do local de inserção do cateter e tem tendência a deslocar-se ao longo do seu comprimento, provocando a obstrução dos orifícios de entrada e saída de fluidos (Duszkak *et al.*, 1998). Mesmo que o sedimento obstrua parcialmente os orifícios, já evita que sejam atingidas altas taxas de fluxo de líquidos e a hemodiálise já obtém resultados mais satisfatórios (Brady *et al.*, 1999).

Pode ser composta por células endoteliais, colagénio e agregados de plaquetas ou trombos. A composição da camada de fibrina depende do tempo de colocação do cateter (Forauer e Theoharis, 2003).

As opções de tratamento incluem métodos químicos ou mecânicos. O tratamento farmacológico envolve a infusão de agentes fibrinolíticos por cerca de 6 horas e a instilação de uroquinase e enzimas líticas, por exemplo (Schon e Whittman, 2003).

Por seu lado, o tratamento mecânico passa pela troca de cateter e realização de angioplastia com balão. Este procedimento consiste na inserção de um cateter com balão fechado sendo posteriormente aberto, comprimindo a placa de fibrina e dilatando a artéria ou vaso entupido (Mohamad Ali *et al.*, 2012).

#### ➤ Infecções respiratórias

Como referido anteriormente, a IRC afeta vários órgãos para além de provocar a falência da excreção renal, das funções metabólicas e endócrinas dos rins. Desta forma, o mau funcionamento dos órgãos respiratórios pode resultar da circulação de toxinas, da sobrecarga de volume, imunossupressão, má nutrição, anemia e ou desequilíbrio ácido-base (Barros *et al.*, 1999).

As desordens que podem ocorrer a nível pulmonar, tais como edema, derrame pleural, fibrose pulmonar e pleural, hipertensão pulmonar e infecção, surgem sem sintomas óbvios, provocando alterações hemodinâmicas e mecânicas (Kalender *et al.*, 2000;Barros *et al.*, 1999).

Os pacientes que sofrem de alguma destas complicações associadas à hemodiálise normalmente possuem as pressões hidrostáticas na circulação central altas em função de doença cardíaca e/ou volume intravascular aumentado. Para além destes fatores alterados, a pressão oncótica (pressão osmótica criada pelas proteínas no plasma sanguíneo) pode estar baixa devido à hipoproteïnemia, determinando o aparecimento de edema pulmonar secundário (Davenport e Willians, 1988).

Além destes mecanismos, a função pulmonar altera-se ainda devido à sobrecarga de fluidos (que provoca oscilações nas pressões vasculares), acidoses, infecções respiratórias, calcificações, alterações na ventilação e fibrose pulmonar (Paul *et al.*, 1993;Davenport e Willians, 1988).

De entre as infecções respiratórias mais comuns encontram-se a pneumonia e a tuberculose (Diseases, 2010).

As principais causas de pneumonia em pacientes hemodialisados são *Streptococcus pneumoniae* e gripe sazonal. O tratamento da pneumonia provocada por *Streptococcus pneumoniae* é comum à população em geral, estando disponível uma vacina (Sarnak e Jaber, 2001;Robinson, 2004).

A tuberculose, por seu lado, também é descrita como um grande problema de saúde pública. Estima-se que aproximadamente 8 milhões de pessoas sejam infetadas anualmente (Centers, 1996).

O risco de a doença estar ativa é maior em doentes hemodialisados e a febre é o sintoma normalmente referido (Malik *et al.*, 2002;Fang *et al.*, 2004). Devido à maior probabilidade de a tuberculose passar do estado de latência para o estado ativo é recomendado aos pacientes hemodialisados que realizem o teste cutâneo para a tuberculose ou prova da tuberculina. Este teste baseia-se na injeção de proteínas derivadas de *Mycobacterium tuberculosis* na pele do antebraço, indicando a vermelhidão e o inchaço do mesmo local um resultado positivo (Vachharajani *et al.*, 2000).

Ainda de acordo com Vachharajani *et al.* (2000), caso o resultado seja positivo para a presença da infecção, o tratamento deve ser iniciado. Pode ser administrado com recurso a um antimicrobiano ou a uma combinação de vários.

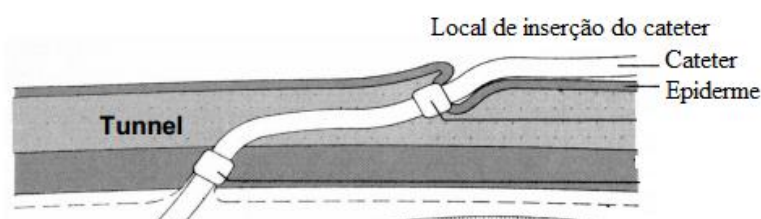
Contudo, apesar dos testes desenvolvidos no sentido de detetar a infecção, os doentes hemodialisados apresentam uma certa anergia cutânea a antigénios presentes no método de deteção. Neste caso em concreto, no teste da tuberculina. Estes pacientes apresentam um risco de reativação da tuberculose 10 a 25 vezes superior ao da população em geral (Chia *et al.*, 1998; Moore *et al.*, 2002).

#### ➤ Bacteremia

As infecções resultantes do uso de cateteres podem ser classificadas em três categorias, sendo uma delas e a mais grave a bacteremia (Schwab e Beathard, 1999).

Associada à bacteremia está a infecção do sangue a partir do fragmento do cateter que se localiza na zona subcutânea quando este está inserido (Beathard, 1999; Schwab e Beathard, 1999).

O local de inserção com a maior taxa de infecção é a veia femoral, quando comparado com cateteres localizados na artéria subclávia e veia jugular interna (Butterly e Schwab, 2000). Para além disso, os cateteres femorais devem ser evitados pois estão associados a maior risco de trombose venosa profunda (Joynt *et al.*, 2000; Merrer *et al.*, 2001).



**Figura 13** – Diagrama de implantação de um cateter (adaptado de Vicente *et al.*, 2005).

Os fatores de risco podem ser agrupados em várias categorias, aqueles que estão associados à colocação do cateter e os riscos associados ao cuidado e limpezas diárias ao cateter (Schwab e Beathard, 1999).

Os sintomas apresentados pelos pacientes hemodialisados são vários. Podem surgir de forma repentina como febre e arrepios, ou de forma mais gradual. A sintomatologia

costuma surgir gradualmente em doentes idosos e imunocomprometidos. Entre os sinais apresentados encontram-se febre, hipotermia, letargia, hipotensão, confusão, ou hipoglicemia (Nassar e Ayus, 2001).

É usual, em casos de bacteremia provocada pelo uso do cateter, que o doente desenvolva sintomas não específicos de infeção. No entanto, o cateter já foi aplicado há várias semanas e quando se realizam os testes de diagnóstico o resultado é positivo para a infeção (Schwab e Beathard, 1999).

De acordo com Nassar e Ayus (2001), a incidência dos sintomas pode provocar atrasos no diagnóstico e o aparecimento de complicações. Caso haja suspeita de infeção devem ser realizadas culturas sanguíneas e deve ser iniciada a toma de antimicrobianos.

É considerada infeção na corrente sanguínea caso haja pelo menos uma de entre duas culturas de sangue positiva e a colheita foi feita a partir de uma veia periférica enquanto o cateter se encontrava inserido; a cultura isolada apresente uma contagem de colónias superior a 15 UFC; a temperatura corporal do doente seja superior a 37,8 °C acompanhada de calafrios; ausência ou presença de culturas positivas provenientes da ponta do cateter (Horan *et al.*, 2008).

A cultura de amostras sanguíneas é o procedimento *standard* para o diagnóstico de infeções sanguíneas. As culturas realizadas fornecem informação acerca do organismo presente e da sua suscetibilidade ao tratamento antimicrobiano (FitzGerald *et al.*, 2011).

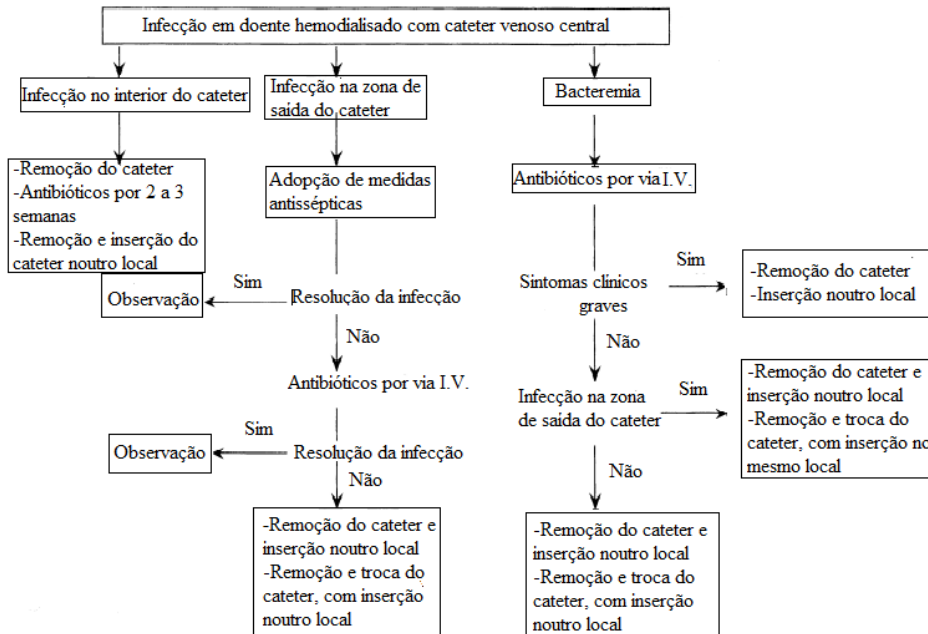
A avaliação da suscetibilidade antimicrobiana permite definir a terapia apropriada e garantir que é administrado um espectro de antibióticos bastante estreito (Mermel *et al.*, 2009).

Contudo, a cultura de amostras de sangue também apresenta algumas limitações. Entre elas encontra-se o fato de os resultados, frequentemente, demorarem cerca de 2 dias a estarem disponíveis. É necessário aceder a um laboratório para se proceder à realização dos testes nas amostras. Todavia, os resultados podem ser falsos-negativos, especialmente se já tiver sido iniciado o tratamento com antimicrobianos ou o volume de amostra cedido não ser o suficiente (McKenzie e Reimer, 1987; Li *et al.*, 1994).

As complicações que podem surgir devido ao atraso no diagnóstico incluem endocardite, osteomielite, embolismo pulmonário e artrite séptica. No caso da endocardite, esta é mais

comum e mais grave em doentes hemodialisados do que na população em geral (Saxena e Panbotra, 2005).

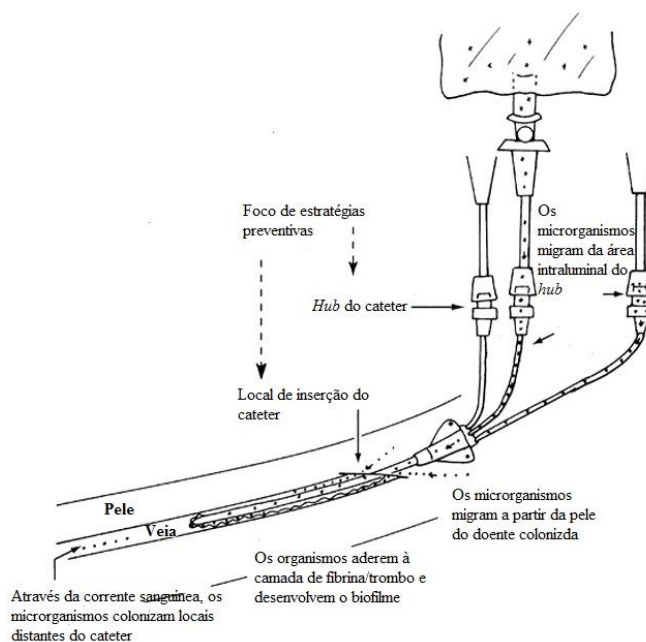
A administração do tratamento tem dois aspetos: o primeiro está relacionado com a terapia antimicrobiana. Esta deve estar de acordo com o padrão de bactérias encontrado nas culturas sanguíneas. O segundo aspeto refere-se à remoção e troca do cateter que, neste caso, é a origem da infeção (Nassar e Ayus, 2001).



**Figura 14** – Procedimento em caso de infeção pelo uso do cateter venoso central em pacientes hemodialisados (adaptado de Nassar e Ayus, 2001).

Vários estudos revelaram que as infeções causadas por cateteres, durante o processo de hemodiálise, frequentemente persistem apesar da terapia antimicrobiana e espalham-se pelo organismo causando endocardites ou abscessos cerebrais (Butterly e Schwab, 2000).

A colonização do cateter pode-se desenvolver a partir da sua face externa e/ou interna. A contaminação da zona externa pode ocorrer no momento de inserção. Enquanto a infeção da área interna se deve, frequentemente, à colonização do *hub* do cateter (Kallen *et al.*, 2010).



**Figura 15** – Infecção a partir do *hub* do cateter (adaptado de (Mermel, 2000))

## V. Microrganismos envolvidos nos diferentes tipos de infeções

Os principais organismos causadores de infeção são na sua maioria gram-positivos, seguidos de organismos gram-negativos (Kofteridis *et al.*, 2010). Ainda conforme Kofteridis *et al.* (2010), não parece haver diferenças significativas no decorrer de peritonites causadas por organismo gram-positivos, quando estas são comparadas a peritonites provocadas por gram-negativos. No entanto, quando a infeção é causada por fungos há um aumento das complicações associadas no decorrer da mesma.

As bactérias gram-positivas e gram-negativas são, como o nome indica, identificadas a partir do método de gram - uma técnica de coloração diferencial, onde as células presentes num esfregaço são expostas a mais do que um reagente ou corante (Pelczar *et al.*, 1980).

De uma forma muito simplista, através do método de gram as bactérias são coradas de forma distinta. As bactérias gram-positivas apresentam tonalidade violeta escura, enquanto as gram-negativas ficam de cor avermelhada. Esta diferença de tonalidades fica a dever-se às diferenças estruturais da superfície bacteriana. Os organismos gram-positivos apresentam baixo teor em lípidos na sua parede celular, ao contrário das bactérias gram-negativas. No entanto, as paredes dos organismos gram-negativos possuem menor quantidade de peptidoglicano (Pelczar *et al.*, 1980).

Dos vários organismos causadores de infecção, os principais são:

Gram-positivos	Gram-negativos	Fungos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Staphylococcus aureus</i></li> <li>• <i>Staphylococcus epidermidis</i></li> <li>• <i>Enterococcus spp.</i></li> <li>• <i>Streptococcus mitis</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Escherichia coli</i></li> <li>• <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>• <i>Enterobacter spp.</i></li> <li>• <i>Klebsiella spp.</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Candida albicans</i></li> </ul>

**Figura 16** – Principais microrganismos causadores de infecção (adaptado de Kofteridis *et al.*, 2010).

### 1. Bactérias Gram-positivas

Tal como referido anteriormente, os organismos gram-positivos diferem estruturalmente das bactérias gram-negativas. Para além de apresentarem baixo teor de lípidos, são mais sensíveis à ação da penicilina, menos afetados pela exposição a algumas enzimas e mais resistentes à desintegração por tratamento mecânico (Pelczar *et al.*, 1980).

#### i. *Staphylococcus spp.*

O género *Staphylococcus* está inserido na família dos *Micrococcaceae*, e o seu nome foi utilizado pela primeira vez em 1883 por Ogston (Melo Cristino, 2000). É composto por 33 espécies, 17 das quais são suscetíveis de serem isoladas de amostras biológicas humanas (Chesneau *et al.*, 1993).

As bactérias deste género são capazes de viver numa relação de comensalismo com o Homem, fazendo muitas delas parte da população microbiana das mucosas e da pele (Giammarinaro *et al.*, 2005).

Os estafilococos têm um diâmetro de aproximadamente 0,5 a 1,5 µm, são capsulados, imóveis, agrupados normalmente em cachos e não esporulados. A dimensão dos danos provocados relaciona-se com a saúde do hospedeiro e a atividade bacteriana. Esta pode ser maximizada a partir dos fatores de virulência que a espécie possui. Entre eles

encontram-se a cápsula, proteína A, adesinas, peptidoglicano, enzimas extracelulares, hemolisinas e leucocidinas (Melo Cristino, 2000; Sousa, 2008).

A cápsula possui uma estrutura de natureza polissacarídica. A parede celular é composta por mucopéptido, que impede a fagocitose, a proteína A, que inibe a opsonização, e os ácidos teicóicos estabelecem ligações específicas com os recetores da mucosa (Melo Cristino, 2000).

Das várias enzimas geradas a partir de estafilococos, uma das mais importantes é a coagulase. As bactérias que produzem esta enzima têm a capacidade de promover uma reação de coagulação. O plasma sanguíneo sofre aglutinação e ocorre a deposição de fibrina em redor dos estafilococos. Ficam, desta forma, protegidos da fagocitose (Melo Cristino, 2000).

A prova da coagulase é utilizada na distinção de espécies, patogénicas ou não, de estafilococos (Devriese *et al.*, 2005). De entre as espécies patogénicas para o ser humano só o *S.aureus* a produz (Melo Cristino, 2000).

Outas enzimas, igualmente importantes, são a hialuronidase (atua sobre o ácido hialurónico), a fibrinolisinina (activa o plasminogénio e tem ação fibrinolítica), a catalase (permite a conversão do peróxido de hidrogénio em oxigénio e água, protegendo os organismos da ação tóxica do peróxido de hidrogénio) e as lípases (participam na hidrólise dos lípidos aquando da invasão do tecido celular subcutâneo e pele) (Melo Cristino, 2000).

#### ➤ *Staphylococcus aureus*

O *S. aureus* está normalmente relacionado com infeções humanas, tanto com origem comunitária como hospitalar. Este microrganismo, sob determinadas circunstâncias, é capaz de criar infeções oportunistas importantes. Estas podem ser fatais em diferentes locais de colonização (Moreira *et al.*, 1998).

Esta bactéria faz parte da flora normal da nasofaringe em cerca de 30% de pessoas saudáveis. Como agentes patogénicos, os estafilococos, são a causa de vários processos supurativos, variando desde infeções na pele a pneumonia ou endocardites. A infeção estabelece-se quando os germes são capazes de penetrar nos tecidos através de erosões

ou cortes na pele, levando ao aumento da taxa de morbidade e mortalidade (van Belkum *et al.*, 2009; Lowy, 1998).

Vários fatores de risco, tais como o uso de cateteres, cirurgias, doenças pulmonares, além da obtenção e disseminação de genes de resistência, aumentam a percentagem de infeções de origem hospitalar (Koeleman *et al.*, 1997).

Vários estudos confirmam a interdependência entre os microrganismos existentes à superfície da pele, no local de inserção do cateter, e os isolados a partir da ponta do cateter. As bactérias que colonizam a pele no local de inserção do cateter migram para a sua superfície externa alcançando a corrente sanguínea. Por seu lado, a colonização do *hub* do cateter é feita durante a sua manipulação por técnicos especializados. Tratando-se este a maior fonte de infeção dos cateteres (Saxena e Panotra, 2005).

O *S. aureus* é um dos microrganismos, não esporulados, mais resistentes ao ambiente que o envolve. Entre as condições que suporta encontram-se elevadas concentrações de cloreto de sódio, ação de sais biliares, temperaturas que rondam os 60°C e o contacto com solução de fenol (Pelczar *et al.*, 1981).

A resistência desta estirpe bacteriana a antibióticos é bastante comum, hoje em dia, em ambiente hospitalar (Collins e Hampton, 2005). Antigamente, a maioria dos estafilococos era sensível à penicilina. Mais recentemente, a evolução de amostras antibiótico-resistentes criou um grave problema e surgiram, por exemplo, estirpes como MRSA (*Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina) (Pelczar *et al.*, 1981).

A aquisição da resistência a antibióticos, por parte destes microrganismos, pode ocorrer através de causas naturais (depende das características de cada espécie), ou através de causas adquiridas. Entre estas últimas encontram-se as mutações e a aquisição de plasmídeos resistentes (Sousa, 2001a).

Os plasmídeos resistentes são capazes de conferir uma vantagem seletiva à bactéria que os contém. São capazes de produzir enzimas, codificadas por um gene específico, que conseguem modificar a parte ativa da molécula e neutralizar a ação de um determinado antibiótico. São ainda capazes de sintetizar enzimas que não sofrem a ação do antibacteriano, reduzir a permeabilidade da célula bacteriana, expulsar o antibiótico do interior da célula e alterar as moléculas onde este adere (Lorian, 1993).

As estirpes resistentes à metilcilina criam graves problemas ao nível da terapêutica porque são também resistentes a outros antibacterianos, como por exemplo, tetraciclina, aminoglicosídeos e eritromicina (Lorian, 1993).

➤ *Staphylococcus epidermidis*

O *S. epidermidis* é coagulase-negativo e faz parte da flora bacteriana da pele e mucosas. Tem vindo a ganhar importância pois tornou-se um dos agentes mais importantes nas infeções nosocomiais (Vuong e Otto, 2002).

Ao contrário do *S. aureus*, o *S. epidermidis* não causa, normalmente, infeções piogénicas. É frequentemente a causa de infeções em pacientes imunocomprometidos. O cateter intravascular é a sua “porta de entrada” no organismo (Domingo e Fontanet, 2001).

O grupo de infeções mais relevante, causadas por esta estirpe, são as infeções em corpos estranhos ao organismo do doente, como os cateteres. A infeção surge após a formação de biofilmes, sendo estes a causa da difícil erradicação de microrganismos (Hoyle e Costerton, 1991).

O seu principal fator de virulência é a capacidade de aderir a compostos sintéticos. Produz grandes quantidades de uma substância mucopolissacarídica que aumenta a adesão do microrganismo e, conseqüentemente, a formação de biofilmes. Assim, as bactérias ficam protegidas da ação do sistema imunitário, inibindo a fagocitose e quimiotaxia (Melo Cristino, 2000).

Cerca de 80% das bactérias de *S. epidermidis*, provenientes de infeções nosocomiais, são resistentes à metilcilina e a outros antibióticos. O mecanismo de resistência é similar ao mecanismo do *S. aureus*, sendo presumível a transferência do mecanismo de uma estirpe para a outra (Wielders *et al.*, 2001).

## **2. Bactérias Gram-negativas**

Ao contrário das bactérias gram-positivas, as gram-negativas apresentam grandes quantidades de compostos lipídicos, não são inibidos facilmente por substâncias corantes, são menos resistentes à penicilina e à desintegração mecânica (Pelczar *et al.*, 1980).

Este tipo de bactérias está incluído num grupo bastante heterogéneo e com alguma importância clínica, estando alguns dos géneros ligados a infeções nosocomiais e à resistência antibacteriana (Sousa, 2000).

➤ *Pseudomonas aeruginosa*

O género *Pseudomonas* pertence à família das *Pseudomonadaceae*. Apresenta como características principais: ter a forma de bastonete, a não formação de endósporos, os seus flagelos são polares e têm um metabolismo respiratório não fermentativo (Sá-Correia, 2000).

Trata-se de um agente patogénico oportunista que coloniza principalmente doentes hospitalizados, ou seja, é o causador de muitas infeções nosocomiais. Em alguns hospitais, a *P. aeruginosa* pode ser o primeiro agente de infeção (Parkins *et al.*, 2010; Kerr e Snelling, 2009).

A infeção surge em doentes que já sofriam de outra lesão ou doença. O microrganismo pode causar três tipos de infeções: aguda e localizada na zona ocular, após cirurgia ou lesão na córnea; infeção disseminada em doentes com o sistema imunitário debilitado; infeção crónica pulmonar em doentes com fibrose quística (Sá-Correia, 2000).

Os mecanismos de resistência da *P. aeruginosa* são complexos. Foram identificadas várias estruturas e fatores de virulência, tais como: proteases, hemolisinas e toxinas que são expelidas e capazes de danificar as defesas e tecidos do hospedeiro. Outro fator que é importante salientar é o facto de algumas estirpes sintetizarem o polissacárido extracelular, o qual aparenta beneficiar a persistência dos microrganismos nos pulmões (Baumgart *et al.*, 2010; Sá-Correia, 2000).

Para além dos fatores referidos, estão ainda envolvidos mecanismos de aquisição de genes, principalmente contra compostos beta-lactâmicos e aminoglicosídeos, e cromossomas contra fluorquinolonas. As bombas de efluxo e a produção de beta-lactamases impedem, também, a correta ação dos compostos terapêuticos (Baumgart *et al.*, 2010; Kiffer *et al.*, 2005).

### 3. Fungos

Encontram-se descritas centenas de espécies de fungos, que interagem com a vida Humana de forma benéfica ou de um modo prejudicial. Os fungos são células eucariotas, sem clorofila e reproduzem-se a partir de esporos (Freitas, 2000).

São um dos principais organismos responsáveis pela decomposição da matéria orgânica, e estão caracterizadas cerca de 150 espécies de fungos patogênicas específicas ou primárias para o Homem. Desta forma, as infecções associadas à diálise peritoneal envolvem fungos, nomeadamente da espécie *Candida*, que se tornaram comuns em ambiente hospitalar (Carneiro *et al.*, 2011;Freitas, 2000).

#### ➤ *Candida albicans*

*C. albicans* é um fungo comensal presente no tubo digestivo e pertence à espécie causadora do maior número de infecções humanas. No trato digestivo, o fungo é controlado pela flora microbiana do local, pelas barreiras epiteliais e pelo sistema imunitário (Netea e Gow, 2012).

As infecções podem ser mucocutâneas ou ter uma localização mais profunda, como as endocardites, septicemias e peritonites. Durante a infecção, o fungo é capaz de colonizar e de se multiplicar em vários órgãos do organismo e o processo está dividido em três fases: adesão, invasão e criação de danos no hospedeiro. A inflamação está presente desde a fase de adesão (Freitas, 2000;Naglik *et al.*, 2011).

## **VI. Estratégias e antibacterianos utilizados no combate às infeções associadas aos diferentes tratamentos da insuficiência renal crónica**

Desde a descoberta da penicilina, por Alexander Fleming, que os antibióticos têm tido um papel tremendamente importante no controlo de infeções bacterianas. Contudo, estima-se que as bactérias que participam na formação de biofilmes sejam bastante mais resistentes à terapia antibacteriana e à resposta imune do hospedeiro do que as bactérias planctónicas. Deste modo, é-lhes permitido permanecer e propagar a infeção, apesar dos mecanismos de ação dos agentes terapêuticos (Gaddy e Actis, 2009).

O biofilme, por si só, apresenta uma proteção contra antibióticos e sistema imunitário do hospedeiro de tal forma eficaz que os anticorpos produzidos não são capazes de penetrar na matriz do agregado bacteriano (Beer, 1997).

Várias estratégias têm sido investigadas no sentido de inibir a formação de agregados microbianos. Entre elas encontram-se a inibição da comunicação e sinalização intercelular e a destabilização da integridade da matriz extracelular das bactérias (Blackledge *et al.*, 2013).

Outra forma de se eliminar o biofilme é através da diminuição dos níveis de oxigénio e glucose, consumidos pelas bactérias, levando à formação de um ambiente anaeróbio. Este enfraquecimento da atividade metabólica provoca um aumento da susceptibilidade aos antibióticos (Anderl, 2003).

### **1. Interrupção da sinalização entre bactérias para a formação de biofilmes**

Como já foi mencionado, o *QS* descreve a comunicação intercelular realizada entre bactérias e as suas comunidades com o objetivo de agirem de forma coordenada na modificação e expressão de genes de acordo com a densidade da população bacteriana (Camilli e Bassler, 2006).

O mecanismo de *QS* depende da interação entre duas proteínas, a primeira produz uma molécula sinalizadora ou auto indutora e a segunda proteína responde a esse auto indutor (Amara *et al.*, 2009).

Tendo em conta a relação entre as moléculas sinalizadoras, a estratégia definida foi a da projeção, em laboratório, de moléculas que fossem capazes de intercetar os sinais

enviados entre as bactérias e desta forma perturbar a sua comunicação e o correto desenvolvimento do agregado microbianos (Mattmann e Blackwell, 2010).

## **2. Degradação enzimática dos componentes da matriz celular**

A matriz do biofilme é composta predominantemente por biopolímeros (SPE) produzidos pelas próprias bactérias e forma a base da estrutura tridimensional do aglomerado, o que permite que as células bacterianas se mantenham imobilizadas e próximas o suficiente para haver comunicação entre células. A matriz contém também o conteúdo da lise bacteriana, servindo este de nutriente e de reservatório de genes para a sua transferência horizontal (Flemming e Wingender, 2010).

A estratégia delimitada para alterar a integridade da matriz é, então, a degradação dos componentes da SPE através de enzimas, levando ao afastamento celular. Contudo, várias espécies bacterianas, como *S. aureus*, têm utilizado esta mesma técnica. Os microrganismos produzem enzimas, tais como glicosidases, proteases e DNases que degradam os componentes da SPE e permitem a dispersão do biofilme, contribuindo para a transmissão da infecção (Kaplan, 2010).

O ADN extracelular é um importante componente da matriz bacteriana e a utilização de nucleases, tais como a DNase, como forma de inibir o biofilme tem sido explorada num grande número de espécies bacterianas. Os biofilmes formados na presença desta enzima apresentam uma reduzida biomassa, resultado da redução do número e tamanho das micro colônias, diminuindo a resistência aos antibióticos (Tetz e Tetz, 2010).

## **3. Prevenção e controlo do biofilme através de agentes não farmacológicos**

Existem várias estratégias recentes que têm sido testadas no controlo de biofilmes. Estão divididas por 4 classes, cada uma com um modo de atuação específico. Contudo, apenas os agentes quelantes e o etanol possuem estudos validados em humanos (Donlan, 2011).

### **i. Agentes quelantes**

Catiões como o cálcio, magnésio e ferro podem estar envolvidos na formação da estrutura tridimensional do biofilme, logo, os agentes quelantes têm a capacidade de destabilizar a matriz bacteriana. O biofilme vai ser destruído através da depleção dos catiões a partir

das camadas intermédias da estrutura tridimensional e a remoção de cationes essenciais das células bacterianas (Raad *et al.*, 2008).

Agentes como o ácido etileno diaminotetraacético (EDTA) poderão ter propriedades antimicrobianas contra bactérias e fungos (Raad *et al.*, 1997).

Através de estudos realizados foi descoberto que 40 mg/ml de EDTA tetra sódico conseguem erradicar biofilmes de modelos *in vitro* e em cateteres anteriormente utilizados em hemodiálise (Percival *et al.*, 2005). A combinação de EDTA com minociclina também tem vindo a ser testada clinicamente (Chatzinikolaou *et al.*, 2003).

## ii. Etanol

Vários autores sugerem que a eficácia do etanol em alterar e diminuir a dimensão do biofilme se deve à sua natureza hidrófila e ao seu baixo peso molecular. Desta forma, torna-se capaz de penetrar na camada hidratada de SPE presente na matriz (Qu *et al.*, 2009).

O etanol apresenta-se eficaz na destruição de células bacterianas presentes no biofilme e na redução da sua estrutura. Contudo, são necessários mais estudos clínicos para comprovar a eficiência contra biofilmes de diferentes organismos presentes em vários tipos de cateteres (Donlan, 2011).

## iii. Agentes dispersantes

As células microbianas vão-se dispersando, a partir da matriz do biofilme, à medida que as células mais recentes vão aumentando de tamanho. Os nutrientes vão sendo alterados e o biofilme desintegra-se devido aos efeitos da corrente naquele local (Donlan, 2002).

O uso de biocidas oxidantes, como surfactantes, cloro ou enzimas, pode contribuir para o desprendimento das bactérias formadoras do biofilme (Chen e Stewart, 2000).

Segundo estudos feitos, o uso do ácido *cis*-2-decanóico produzido por *P. aeruginosa* é capaz de induzir a dispersão das células bacterianas presentes na matriz. Tal facto pode sugerir que o desprendimento das células e consequente degradação do biofilme é o resultado da degradação da SPE, produzida pelas células bacterianas da mesma ou de outra espécie, em resposta à presença do ácido *cis*-2-decanóico (Davies e Marques, 2009).

Esta abordagem terapêutica é utilizada na remoção de células da superfície de materiais, apesar de ser necessário tratamento adicional com outros agentes bactericidas para prevenir que as bactérias colonizem outros locais do organismo e causem uma infecção sistêmica (Davies e Marques, 2009).

iv. Bacteriófagos

Os fagos têm vindo a ser utilizados para o tratamento de infecções em animais, plantas e em humanos no caso de infecções causadas por espécies de *Staphylococcus sp.* e *Streptococcus sp.* (Sulakvelidze *et al.*, 2001).

Durante o ciclo lítico do bacteriófago, a infecção de uma célula bacteriana por uma partícula do fago resulta na produção de múltiplos descendentes. Algumas espécies de fagos produzem polimerases capazes de degradar a SPE do biofilme (Curtin e Donlan, 2006).

O resultado de estudos feitos, onde se testa o poder de destruição do biofilme através da ação de fagos, indica que os bacteriófagos têm a capacidade de reduzir a agregação bacteriana, eliminar células associadas ao biofilme e erradicar a SPE da matriz (Lu e Collins, 2007).

#### **4. Prevenção e controlo do biofilme através de agentes farmacológicos**

Tal como referido anteriormente, as infecções em doentes com dispositivos médicos para o tratamento da IRC podem ser criadas por vários microrganismos gram-positivos e gram-negativos.

A escolha do tratamento irá depender da etiologia da infecção e deverá iniciar-se o mais depressa possível. Para melhor se adequar o tratamento é necessário recorrer laboratorialmente a antibiogramas e à estatística bacteriológica (Melo Cristino, 2000; Sousa, 2001b).

No caso das infecções causadas por organismos gram-positivos, nomeadamente estafilococos, é necessário ter em atenção que é bastante comum estes microrganismos adquirirem resistências aos antimicrobianos e transmitirem-nas entre si. Apesar da administração de antibacterianos, o tratamento da grande parte das infecções só é conseguido após a remoção ou substituição do cateter (Melo Cristino, 2000).

A grande parte das infecções causadas por *S. aureus* são causadas por estirpes resistentes à penicilina. Esta resistência fica a dever-se à produção de enzimas que destroem as penicilinas, as  $\beta$  – lactamases. Nestas situações, os antibióticos de maior interesse terapêutico são as penicilinas semissintéticas resistentes às  $\beta$  – lactamases, tais como a dicloxacilina, e os  $\beta$  – lactâmicos com inibidores das  $\beta$  – lactamases, como amoxicilina e ácido clavulânico (Melo Cristino, 2000).

A resistência à penicilina inicialmente foi contornada com o uso de outro  $\beta$  – lactâmico sintético, a meticilina, que era resistente às  $\beta$  – lactamases produzidas pela bactéria em causa. Contudo, também com este antibiótico surgiram espécies resistentes, designadas por MRSA, sendo resistentes a todos os  $\beta$  – lactâmicos (Lowy, 1998).

Outros antibacterianos que podem ser administrados são o cefazolin e a vancomicina, atuando este último na fase membranar da biossíntese do peptidoglicano (Foote e Manley, 2008).

Caso a infecção seja causada por bactérias gram-negativas, o tratamento pode ser feito com recurso a aminoglicosídeos (inibem a síntese proteica através da ligação à subunidade 30S do ribossoma) e quinolonas (inibe a síntese dos ácidos nucleicos a partir da imobilização das DNA girases e topoisomerasas bacterianas) (Foote e Manley, 2008; Sousa, 2001a).

A administração dos antibacterianos deve ser feita com recurso a técnica asséptica e podem ser misturados no saco que contém a solução dialisante, sem que as suas características sejam alteradas, ou podem estar contidos no material de revestimento dos cateteres. O tratamento, geralmente, tem a duração máxima de 3 semanas. Na semana seguinte à cessação do tratamento deve ser feita nova cultura sanguínea para verificar o sucesso da terapêutica (Li *et al.*, 2010).

## **5. Nanopartículas aplicadas no controlo do biofilme**

Apesar de todas as estratégias referidas até agora, os materiais à nano escala têm-se mostrado promissores no controlo de infecções provocadas por biofilmes. Isto deve-se às suas características físicas e químicas. Uma nanopartícula possui um diâmetro de 1 a 100 nm e pode ser feito a partir de diversos materiais, tais como zinco, titânio ouro, alginato e prata (Rai *et al.*, 2009).

Os nano transportadores, como os lipossomas, têm-se mostrado métodos com grande potencial no tratamento das infecções devido, especialmente, à biocompatibilidade e à grande variedade de antibacterianos que conseguem encapsular. Para além disso, conferem proteção ao fármaco, diminuindo a sua toxicidade e permitindo que este atue num local específico (Martinelli *et al.*, 2011).

Nanopartículas de prata exibem uma forte atividade bactericida contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, incluindo espécies multirresistentes (Morones-Ramirez *et al.*, 2005).

Como resultado da sua administração, a prevenção da adesão de microrganismos e da formação de biofilmes torna-se mais duradoura quando comparada com estratégias que envolvem iões de prata e a impregnação do metal. Outra das vantagens da impregnação deste tipo de compostos é que conferem proteção externa e interna aos dispositivos médicos e há a libertação contínua de iões de prata com atividade antimicrobiana (Darouiche, 2004).

## **Conclusão**

Os rins são órgãos bastante importantes na conservação do equilíbrio do ambiente celular interno, sendo as suas principais funções a filtração do plasma e manutenção do equilíbrio eletrolítico.

A insuficiência renal crónica atinge milhares de pessoas em Portugal, existindo um grande número de doentes em fase terminal. A doença caracteriza-se pela perda gradual da taxa de filtração glomerular e provoca desordens estruturais e funcionais a nível renal.

Associadas à IRC estão doenças como a hipertensão arterial e diabetes *mellitus* e sintomas como noctúria, anemia e perda de apetite.

Como opções de tratamento existem a diálise peritoneal, hemodiálise e, como último recurso, o transplante renal.

A diálise peritoneal utiliza uma membrana serosa, o peritoneu, através da qual se irá dar a troca entre solutos e líquidos. Com a aplicação de um cateter, a solução dialisante é inserida na cavidade peritoneal. O processo pode decorrer de forma contínua ou intermitente.

Por seu lado, no decorrer da hemodiálise é criado um gradiente de difusão entre a solução dialisante e o sangue. Este é obtido através da inserção de um cateter na artéria e volta a entrar no organismo a partir de uma veia. Tal como acontece na diálise peritoneal, também a hemodiálise possui várias técnicas como a hemofiltração, hemodiafiltração e hemodiálise de alto fluxo.

Cada tipo de tratamento revela as suas vantagens e desvantagens: a diálise peritoneal é adequada para doentes mais jovens, mas tem maior probabilidade de conduzir a hérnias e dores nas costas. Por outro lado, a hemodiálise apresenta como vantagem a baixa probabilidade de ocorrências de falhas técnicas, contudo, provoca um declínio da função renal mais rápido.

Independentemente do tipo de tratamento escolhido pelo doente, é sempre necessário utilizar cateteres para permitir o fluxo de sangue e da solução dialisante. O tipo de cateter e o seu local de inserção variam conforme o paciente escolha realizar diálise peritoneal e hemodiálise.

As complicações associadas à implantação do cateter são várias, entre elas o risco de infecção. Os problemas podem ser classificados como precoces, caso ocorram no primeiro mês após o início do tratamento, ou como tardios, se surgirem depois desse período.

A peritonite é classificada como complicação tardia e dá-se em doentes que se encontrem a realizar diálise peritoneal. Para o seu diagnóstico é necessário ter em atenção sintomas como hipertermia e realizar testes laboratoriais para contagem de glóbulos brancos.

A infecção pode surgir por descuido na esterilidade dos materiais, na técnica para a troca da solução dialisante, ou pela passagem dos microrganismos presentes na flora cutânea para o peritoneu.

No caso do tratamento escolhido ter sido a hemodiálise, o acesso é feito recorrendo a um cateter venoso central ou a uma fístula arteriovenosa. O risco de infecção é menor no caso da segunda opção. As complicações que advêm da escolha desta modalidade de tratamento são, por exemplo, o aparecimento de trombos e camadas de fibrina, infecções respiratórias e bacteremia.

Associada às infecções causadas pela inserção do cateter encontra-se a formação de biofilmes, que se caracterizam como um aglomerado de microrganismos, da mesma ou de diferentes espécies, e que funciona como uma estratégia de sobrevivência utilizada pelas bactérias.

Os principais microrganismos envolvidos nos vários tipos de infecção, e que fazem parte do biofilme, podem ser classificados em gram-positivos e gram-negativos, entre eles encontram-se *S. aureus*, *S. epidermidis* e *Pseudomonas aeruginosa*.

Como forma de evitar a formação de biofilmes e eliminar a infecção são utilizadas várias estratégias, farmacológicas ou não. Contudo, é preciso ter especial cuidado com o aparecimento de cada vez mais bactérias resistentes aos antibacterianos. Para tal, a infecção deve ser diagnosticada o mais cedo possível para que o tratamento seja eficiente e os danos causados menores.

## **Bibliografia**

- Associação Portuguesa de Insuficientes Renais (2008). Pré-Diálise-Progama Educativo. *Pré- Diálise*. Baxter Médico-Farmacêutica, Lda.
- Allison, D. G. (2003). The Biofilm Matrix. Biofouling. *The Journal of Bioadhesion and Biofilm Research*, 19, pp. 139-150.
- Amara, N., Mashiach, R. e Amar, D. (2009). Covalent inhibition of bacterial quorum sensing. *Journal of the American Chemical Society*, 131, pp. 10610-10619.
- Anderl, J. N. (2003). Role of nutrient limitation and stationary-phase existence in *Klebsiella pneumoniae* biofilm resistance to ampicilin and ciprofloxacin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47, pp. 1251-1256.
- Bagul, A. *et al.* (2007). Tunnelled Catheters for the Haemodialysis Patient. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 33, pp. 105-112.
- Bander, S. J. e Schwab, S. J. (1992). Central Venous Angioaccess for Hemodialysis and Its Complications. *Seminars in Dialysis*, 5, pp. 121-128.
- Barros, E. *et al.* (1999). Prevenção das doenças renais. In: Artmed (Ed.) *Nefrologia: rotinas, diagnóstico, e tratamento*. 2 ed. Porto Alegre, pp. 59-61.
- Baumgart, A. M., Molinari, M. A. e Silveira, A. C. (2010). Prevalence of carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in high complexity hospital. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 14, pp. 433-436.
- Beathard, G. A. (1999). Management of bacteremia associated with tunneled-cuffed hemodialysis catheters. *Journal of the American Society of Nephrology*, 10, pp. 1045-1049.
- Beathard, G. A. (2003). Catheter Management Protocol for Catheter-Related Bacteremia Prophylaxis. *Seminars in Dialysis*, 16, pp. 403-405.
- Beer, D. (1997). Measurement of local diffusion coefficients in biofilms by micro-injection and confocal microscopy. *Biotechnology and Bioengineering*, 53, pp. 151-158.
- Bendinger, B. *et al.* (1993). Physicochemical cell surface and adhesive properties of coryneform bacteria related to the presence and chain length of mycolic acids. *Applied and Environmental Microbiology*, 59, pp. 3973-3977.
- Beuling, C. (2000). Diffusion coefficients of metabolites in active biofilms. *Biotechnology and Bioengineering*, 67, pp. 53-60.
- Blackledge, M. S., Worthington, R. e Melander, C. (2013). Biologically inspired strategies for combating bacterial biofilms. *Current Opinion in Pharmacology*, 13, pp. 699-706.
- Bonomo, R. A., Rice, D. e Whalen, C. (1997). Risk factors associated with permanent access-site infections in chronic hemodialysis patients *Infections Control Hospital Epidemiology*, 18, pp. 757-761.

- Bosch, R. e Weiss, P. (2010). The Prevalence and Causes of Nocturia. *The Journal of Urology*, 184, pp. 440-446.
- Brady, P. S. *et al.* (1999). Efficacy of percutaneous fibrin sheath stripping in restoring patency of tunneled haemodialysis catheters. *American Journal of Roentgenology*, 173, pp. 1023-1027.
- Brewster, C. e Perazella, A. (2004). The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. *The American Journal of Medicine*, 116, pp. 263-272.
- Buemi, M. *et al.* (2009). Arrhythmias and hemodialysis: role of potassium and new diagnostic tools. *Renal Failure*, 31, pp. 75-80.
- Butterly, D. W. e Schwab, S. J. (2000). Dialysis access infections. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension Journal*, 9, pp. 631-635.
- Camilli, A. e Bassler, B. L. (2006). Bacterial small-molecule signaling pathways *Science*, 311, pp. 1113-1116.
- Campos, J., Haddad, R. e Filho, L. (2006). Pneumothorax. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 32, pp. S212-S216.
- Canaud, B. *et al.* (2004). Vascular access for dialysis in the intensive care unit. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 18, pp. 159-174.
- Carneiro, H. A., Mavrakis, A. e Mylonakis, E. (2011). *Candida* peritonitis: an update on the latest research and treatments. *World Journal of Surgery*, 35, pp. 2650-2659.
- Casey, R. (2010). Sleep disorders in chronic kidney disease. *Sleep Medicine*, 11, pp. 231-232.
- Centers, F. D. C. a. P. (1996). *Multidrug-Resistant Tuberculosis Outbreak on an HIV Ward - Madrid, Spain, 1991-1995* [Em linha].Atlanta: MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00040990.htm>. [Consultado em: 16 de Junho de 2014].
- Characklis, G., Mcfeters, A. e Marshall, C. (1990). Physiological ecology in biofilm systems. *In: Characklis, G. e Marshall, C. (Eds.) Biofilms*. New York, pp. 341-394
- Chatzinikolaou, I., Zipf, T. F. e Hanna, H. (2003). Minocycline ethylenediamine-tetraacetic lock solution for the prevention of implantable port infections in children with cancer. *Clinical Infectious Diseases*, 36, pp. 116-119.
- Chen, X. e Stewart, P., S. (2000). Biofilm removal caused by chemical treatments. *Water Research*, 34, pp. 4229-4233.
- Chesneau, O. *et al.* (1993). *Staphylococcus pasteurii* sp. Nov. Isolated from human animal, and food specimens. *International journal of systematic bacteriology*, 43, pp. 237-244.
- Chia, S. *et al.* (1998). Risk of tuberculosis in dialysis patients: A population-based study. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2, pp. 989-991.

- Churchill, D. N., Taylor, D. W. e Cook, R. J. (1992). Canadian Hemodialysis Morbidity Study. *American Journal of Kidney Diseases*, 19, pp. 214-234.
- Cimochowski, G. E. *et al.* (1990). Superiority of the internal jugular over the subclavian access for temporary dialysis. *Nephron Journal*, 54, pp. 154-161.
- Collins, F. e Hampton, S. (2005). Hand-washing and methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*. *British Journal of Nursing*, 4, pp. 703-707.
- Corpe, W., A. (1980). Microbial surface components involved in adsorption of microorganisms onto surfaces. In: Bitton, G. e Marshall, C. (Eds.) *Adsorption of microorganisms to surfaces*. New York, pp. 105-144.
- Coserton, W. *et al.* (1995). Microbial biofilms. *Annual Review of Microbiology*, 49, pp. 711-745.
- Costerton, J. (1994). Biofilms, the customized microniche. *Journal of Bacteriology*, 176, pp. 2137-2142.
- Costerton, J., Stewart, P., S. e Greenberg, E. P. (1999). Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*, 284, pp. 1318-1322
- Costerton, W. *et al.* (1987). Bacterial biofilms in nature and disease. *Annual Review of Microbiology*, 41, pp. 435- 464.
- Cucarella, C. *et al.* (2001). Bap, a *Staphylococcus aureus* surface protein involved in biofilm formation. *Journal of Bacteriology*, 183, pp. 2888-2896.
- Culleton, B. F. *et al.* (2007). Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. *JAMA* 298, pp. 37-43.
- Curtin, J. J. e Donlan, M. (2006). Using bacteriophages to reduce formation of catheter-associated biofilms by *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50, pp. 1268-1275.
- Dalton, H. M., Goodman, A. E. e Marshall, K. C. (1996). Diversity in surface colonization behavior in marine bacteria. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 17, pp. 228-234.
- Darouiche, R. (2004). Treatment of infections associated with surgical implants. *The New England Journal of Medicine*, 350, pp. 1422-1429.
- Dasgupta, M. (2002). Biofilms and infection in dialysis patients. *Seminars in Dialysis*, 15, pp. 338-346.
- Dasgupta, M. e Costerton, J. (1989). Significance of biofilm-adherent bacterial microcolonies on Tenckhoff catheters of CAPD patients. *Blood Purification*, 7, pp. 144-155.
- Dasgupta, M. e Larabie, M. (2001). Biofilms in peritoneal dialysis. *Peritoneal Dialysis International*, 21, pp. S213-S217.

- Dasgupta, M., Perry, D. e Fox, S. (2000). Exit-site infection, but not peritonitis, is reduced by the use of Moncrief-Popovich catheters in comparison to Tenckhoff catheters *Journal of the American Society of Nephrology*, 11, pp. A1089.
- Dasgupta, M. K. *et al.* (1994). Development of bacterial biofilms on silastic catheter materials in peritoneal dialysis fluid. *American Journal of Kidney Diseases*, 23, pp. 709-16.
- Davenport, A. (2006). Intradialytic complications during hemodialysis. *Hemodialysis International*, 10, pp. 162-167.
- Davenport, A. e Willians, A. J. (1988). Fall in peak expiratory flow during hemodialysis in patients with chronic renal failure. *Thorax*, 43, pp. 693-696.
- David, D. *et al.* (1990). Subclavian stenosis and thrombosis. A potential serious complication in chronic hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 15, pp. 265-268.
- Davies, D. G. e Marques, C. N. (2009). A fatty acid messenger is responsible for inducing dispersion in microbial biofilms. *Journal of Bacteriology*, 191, pp. 1393-1403.
- Davies, G., Parsek, M. e Pearson, P. (1998). The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm. *Science*, 280, pp. 295-298.
- Decho, W. (1990). Microbial exopolymer secretion in ocean environment: Their role(s) in food web and marine process. *Oceanography and Marine Biology - An Annual Review*, 28, pp. 73-153.
- Delbridge, M. e Raftery, A. (2004). Access for dialysis. *Surgery - Oxford International Edition*, 22, pp. 277-283.
- Dell'aquila, R. *et al.* (2007). Rational Choice of Peritoneal Dialysis Catheter. *Peritoneal Dialysis International*, 27, pp. S119-S125.
- Devriese, L. A. *et al.* (2005). *Staphylococcus pseudintermedius* sp. Nov., a coagulase-positive species from animals. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 55, pp. 1569-1573
- Diseases, A. J. O. K. (2010). Morbidity & Mortality. *Journal of the National Kidney Foundation*, 55, pp. S269-S280.
- Domingo, P. e Fontanet, A. (2001). Management of complications associated with totally implantable ports in patients with AIDS. *Aids Patient Care STDS*, 15, pp. 7-13.
- Donlan, M. (2000). Role of biofilms in antimicrobial resistance. *ASAIO Journal*, 46, pp. S47-S52.
- Donlan, M. (2001). Biofilms and device- associated infections. *Emerge Infectious Diseases*, 7, pp. 277-281.
- Donlan, M. (2002). Biofilms: Microbial life on surfaces. *Emerging Infectious Diseases*, 8, pp. 881-890.

- Donlan, M. (2011). Biofilm elimination on intravascular catheters: important considerations for the infections disease practioner. *Healthcare Epidemiology*, 52, pp. 1138-1145.
- Donlan, M. e Costerton, J. (2002). Biofilme: Survival mechanism of clinically relevant microorganism. *Clinical Microbiology Reviews*, 15, pp. 167-193.
- Duszkak, R. *et al.* (1998). Replacement of failing tunneled haemodialysis catheters through pre-existing subcutaneous tunnels: a comparison of catheter function and infection rates for de novo placements and over-the-wire exchanges. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 9, pp. 321-327.
- Dwyer, A. (2008). Surface-treated catheters-a review. *Seminars in Dialysis*, 21, pp. 542-546.
- Ellam, T. e Wilkie, M. (2011). Peritoneal dialysis. *Medicine*, 39, pp. 434-437.
- Elsa, M. *et al.* (2012). Biofilms: knowing the entity. *Journal of Aging and Inovation*, 1, pp. 24-32.
- Evans, P. D. e Taal, M. W. (2011). Epidemiology and causes of chronic kidney disease. *Medicine*, 39, pp. 402-406.
- Fang, H. C. *et al.* (2004). Tuberculosis in patients with end-stage renal disease *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 8, pp. 92-97.
- Ferreira, A. *et al.* (2013). *Alterações da coagulação e hemóstase- Hemorragias* [Em linha].Lisboa: Unidade de Farmacovigilância do Norte. Disponível em: <http://ufn.med.up.pt/documentacao2/5125486548.pdf>. [Consultado em: 12 de Junho de 2014].
- Fitzgerald, S. F. *et al.* (2011). A 12-year review of *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in haemodialysis patients: more work to be done. *Journal of Hospital Infection*, 79, pp. 211-218.
- Flemming, C. (1993). Biofilm and environment protection. *Water Science and Technology*, 27, pp. 1-10.
- Flemming, C. e Wingender, J. (2010). The biofilm matrix. *Nature Reviews Microbiology*, 8, pp. 623-633.
- Foley, N. (2007). Infections in pacientes with chronic kidney disease. *Infectious Disease Clinics of North America*, 21, pp. 659-672.
- Foot, L. e Fraser, F. (2005). So you need to start renal replacement therapy on your ICU patient? *Current Anaesthesia & Critical Care*, 16, pp. 321-329.
- Foot, E. e Manley, H. (2008). Hemodialysis and Peritoneal Dialysis. In: Mcgraw-Hill Companies, I. (Ed.) *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. pp. 103-117.

- Forauer, A., R. e Theoharis, C. (2003). Histologic changes in human vein wall adjacent to the indwelling central venous catheters. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 14, pp. 1163-1168.
- Frankel, A. (2006). Temporary Access and Central Venous Catheters. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 31, pp. 417-422.
- Frazão, J. (2012). *Insuficiência Renal* [Em linha]. Disponível em: <http://www.apir.org.pt/?lop=conteudo&op=37a749d808e46495a8da1e5352d03cae&id=d395771085aab05244a4fb8fd91bf4ee>. [Consultado em: 29 de Novembro de 2013].
- Freitas, G. (2000). Micologia Geral. In: Lidel (Ed.) *Microbiologia*. 1ª ed. Lisboa, pp. 291-307.
- Fried, F. *et al.* (1996). Peritonitis influences mortality in peritoneal dialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 7, pp. 2176-2182.
- Gaddy, J. A. e Actis, L. A. (2009). Regulation of *Acinetobacter baumannii* biofilm formation. *Future Microbiology*, 4, pp. 273-278.
- Galbusera, M., Remuzzi, G. e Boccardo, P. (2009). Treatment of bleeding in dialysis patients. *Seminars in Dialysis*, 22, pp. 279-286.
- Gall, I. e Moore, J. (2009). Renal failure and its treatment. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 10, pp. 300-306.
- Giammarinaro, P. *et al.* (2005). Development of a new oligonucleotide array to identify *Staphylococcus* strains at species level. *Journal of Clinical Microbiology*, 43, pp. 3673-3680.
- Giestas, A., Palma, I., Ramos, M. (2010). Sistema renina-angiotensina-aldosterona e a sua modulação farmacológica. *Acta Médica Portuguesa*, 23, pp. 677-688.
- Glenn, C. (2012). Dialysis in the Treatment of Renal Failure. In: The McGraw-Hill Companies, I. (Ed.) *Harrison's™ Principles of Internal Medicine*. 18ª ed., pp. 2322-2326.
- Group, H. a. W. (2006). Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *American Journal of Kidney Disease*, 48, pp. 2-90.
- Gurgel, C. *et al.* (2012). Utilização de eritropoetina por pacientes incidentes em hemodiálise no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2002-2003. *Cadernos de Saúde Pública*, 28, pp. 856-868.
- Hekmat, R., Mojahedi, M. e Ghareh, S. (2008). A Comparative Study on Using Coiled Versus Straight Swan-Neck Tenckhoff Catheters in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis. *Iran Journal Medicine Science*, 33, pp. 169-172.
- Heydorn, A. *et al.* (2000). Quantification of biofilm structures by the novel computer program COMSTAT. *Microbiology* 146, pp. 2395-2407.
- Hind, D., Calvert, N. e McWilliams, R. (2003). Ultrasonic locating devices for central venous cannulation: meta-analysis. *BMJ* 327, pp. 361.

- Holden, R. M. *et al.* (2008). Major Bleeding in Hemodialysis Patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3, pp. 105-110.
- Hong, N. *et al.* (2014). Comparison of association of glomerular filtration rate with metabolic syndrome in a community-based population using the CKD-EPI and MDRD study equations. *Clinica Chimica Acta*, 429, pp. 157-162.
- Horan, T. C., Andrus, M. L. e Dudeck, M. A. (2008). CDC/NHSN surveillance definition of health-resistance Staphylococcus aureus infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *American Journal of Infection Control*, 36, pp. 309-332.
- Horl, P. e Horl, W. H. (2002). Hemodialysis-associated hypertension: pathophysiology and therapy. *American Journal of Kidney Disease*, 39, pp. 227-244.
- Hoyle, B. D. e Costerton, J. (1991). Bacterial resistance to antibiotics: the role of biofilms. *Progress in Drug Research*, 37, pp. 91-105.
- Jaeger, Q. e Mehta, R. (1999). Assessment of Dry Weight in Hemodialysis: An Overview. *Journal of the American Society of Nephrology*, 10, pp. 392-403.
- James, T. M., Hemmelgarn, R. e Tonelli, M. (2010). Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *The Lancet*, 375, pp. 1296-1309.
- Jassal, S. V., Pierratos, A. e Roscoe, J. M. (1999). Venous stenosis and thrombosis associated with the use of internal jugular vein catheters for hemodialysis. *ASAIO Journal*, 45, pp. 356-359.
- Joynt, G. M. *et al.* (2000). Deep venous thrombosis caused by femoral venous catheters in critically ill adult patients. *Chest Journal*, 117, pp. 178-183.
- Juergensen, H. *et al.* (1996). Psychosocial factors and incidence of peritonitis. *Advances in Peritoneal Dialysis*, 12, pp. 196-198.
- K/Doqi, N. K. F. (2006). Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: Hemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy and Vascular access. *American Journal of Kidney Diseases*, 48, pp. S1-S322.
- Kalender, B. *et al.* (2000). The effect of renal transplantation on pulmonary function. *Nephron Journal*, 90, pp. 72-77.
- Kallen, A. J., Patel, P. R. e O'Grady, N. P. (2010). Preventing catheter-related bloodstream infections outside the intensive care unit: expanding prevention to new settings. *Clinical Infectious Diseases*, 51, pp. 335-341.
- Kapa, S. e Qian, Q. (2009). 84-year-old woman with hemodialysis-associated shortness of breath. *Mayo Clinic Proceedings*, 84, pp. 187-190.
- Kaplan, J. B. (2010). Biofilm dispersal: mechanisms, clinical implications, and potential therapeutic uses. *Journal of Dental Research*, 89, pp. 205-218.

- Keane, W. F. *et al.* (2000). Adult peritoneal dialysis- related peritonitis treatment recommendations: 2000 update. . *Peritoneal Dialysis International*, 20, pp. 396-411.
- Kerr, K. G. e Snelling, A. M. (2009). Pseudomonas aeruginosa: a formidable and ever-present adversary. *Journal of Hospital Infection*, 73, pp. 338-344.
- Kiernan, L. *et al.* (1995). Outcome of polymicrobial peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 25, pp. 461-464.
- Kiffer, C., Hsiung, A. e Oplustil, C. (2005). MYSTIC Brazil Group. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteria in Brazilian hospitals: the MYSTIC Program Brazil 2003. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 9, pp. 216-224.
- Kimmel, L., Weihs, L. e Peterson, A. (1993). Survival in hemodialysis patients: the role of depression. . *Journal of the American Society of Nephrology*, 4, pp. 12-27.
- Kimura, K. *et al.* (1989). Cardiac arrhythmias in hemodialysis patient. A study of incidence and contributory factors. . *Nephron Clinical Practice*, 53, pp. 201-207.
- Knoll, A. *et al.* (2002). Renin-angiotensin system blockade and the risk of hyperkalemia in chronic hemodialysis patients. *The American Journal of Medicine*, 112, pp. 110-114.
- Koeleman, J. G. M. *et al.* (1997). Nosocomial outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* on a surgical ward: epidemiology and risk factors for acquisition. *Journal of Hospital Infection*, 37, pp. 113-123.
- Kofteridis, D. P. *et al.* (2010). Peritoneal dialysis-associated peritonitis: clinical features and predictors of outcome. *International Journal of Infectious Diseases*, 14, pp. e489-e493.
- Korber, R., Lawrence, R. e Sutton, B. (1989). Effect of laminar flow velocity on the kinetics of surface recolonization by Mot+ and Mot- Pseudomonas fluorescens. *Microbial Ecology*, 18, pp. 1-19.
- Labarrere, A. *et al.* (2002). C- reactive protein, arterial endothelial activation, and development of transplant coronary artery disease: a prospective study. *Lancet*, 360, pp. 1462-1467.
- Lambie, H. *et al.* (2005). Online conductivity monitoring: validation and usefulness in a clinical trial of reduced dialysate conductivity. *American Society for Artificial Internal Organs Journal*, 51, pp. 70-76.
- Leigh-Smith, S. e Harris, T. (2005). Tension pneumothorax-time for a re-think? *Emergency Medicine Journal*, 22, pp. 8-16.
- Leś, J., 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.
- Li, J., Plorde, J. J. e Carison, L. G. (1994). Effect of volume and periodicity on blood cultures. *Journal of Clinical Microbiology*, 32, pp. 2829-2831.

- Li, K., Chan, L. e Woo, J. (2003). A 3 year prospective randomized, controlled study on amino acid dialysate in patients on CAPD. *American Journal of Kidney Diseases*, 42, pp. 172-183.
- Li, P. K. *et al.* (2010). Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Peritoneal Dialysis International*, 30, pp. 393-423.
- Light, R. W. (1995). Pneumothorax. In: Light, R. W. (Ed.) *Pleural diseases*. 3ª ed. Baltimore, pp. 242-277.
- Lorian, V. (1993). Medical relevance of low concentrations of antibiotics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 31, pp. 137-148.
- Lowy, F. D. (1998). *Staphylococcus aureus* infections. *The New England Journal of Medicine*, 339, pp. 520-532.
- Lu, T. K. e Collins, J. J. (2007). Dispersing biofilms with engineered enzymatic bacteriophage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104, pp. 11197-11202.
- Macdougall, C. (2007). Anaemia of chronic kidney disease. *Medicine*, 35, pp. 457-460.
- Maduell, F. e Moreso, F. (2013). Should high-flux hemodialysis be replaced by online hemodiafiltration for treating end-stage renal disease patients? *Journal of Comparative Effectiveness Research*, 2, pp. 347-349.
- Maduell, F. *et al.* (2013). High-Efficiency Postdilution Online Hemodiafiltration Reduces All-Cause Mortality in Hemodialysis Patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, pp. 1-11.
- Mah, T. F. e O'toole, G. A. (2001). Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends in Microbiology*, 9, pp. 34-39.
- Malik, G. H., Al-Harbi, A. S. e Al-Mohaya, S. (2002). Eleven years of experience with dialysis associated tuberculosis. *Clinical Nephrology*, 58, pp. 356-362.
- Mandal, K. e Jasuja, S. (2009). Non Infectious Complications Of Peritoneal Dialysis. *Apollo Medicine*, 6, pp. 100-104.
- Marr, K. A., Kong, L. e Fowler, V. G. (1998). Incidence and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in hemodialysis patients. *kidney International*, 54, pp. 1684-1689.
- Martinelli, A. *et al.* (2011). Water state effect on drug release from an antibiotic loaded polyurethanematrix containing albumin nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*, 407, pp. 197-206.
- Mattmann, M. E. e Blackwell, H. E. (2010). Small Molecules That Modulate Quorum Sensing and Control Virulence in *Pseudomonas aeruginosa*. *The Journal of Organic Chemistry*, 75, pp. 6737-6746.
- Mcintyre, C. (2009). Effects of hemodialysis on cardiac function. *Kidney International*, pp. 371-375.

- Mckenzie, R. e Reimer, L. G. (1987). Effect of antimicrobials on blood cultures in endocarditis *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 8, pp. 165-172.
- Melo Cristino, J. (2000). *Staphylococcus*. In: Lidel (Ed.) *Microbiologia*. Lisboa, pp. 39-49.
- Mermel, L. A. (2000). Prevention of Intravascular Catheter–Related Infections. *Annals of Internal Medicine*, 132, pp. 391-402.
- Mermel, L. A. *et al.* (2009). Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America *Clinical Infectious Diseases*, 49, pp. 1-45.
- Mermel, L. A. *et al.* (1991). The pathogenesis and epidemiology of catheter-related infection with pulmonary artery Swan-Ganz catheters: a prospective study utilizing molecular subtyping. *American Journal of Medicine*, 91, pp. 197S-205S.
- Merrer, J. *et al.* (2001). Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients; a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 286, pp. 700-707.
- Mitchell, J. e Welsby, I. (2004). Techniques of central venous access. *Surgery - Oxford International Edition*, 22, pp. 1-3.
- Mobley, A. (2009). Slowing the Progression of Chronic Kidney Disease. *The Journal for Nurse Practitioners*, 5, pp. 188-194.
- Mohamad Ali, A. F., Uhwut, E. e Liew, S. K. (2012). Dialysis catheter fibrin sheath stripping: a useful technique after failed catheter exchange. *Biomedical Imaging and Intervention Journal*, 8, pp. e8.
- Moncrief, J. W. *et al.* (1993). Reduction in peritonitis incidence in continuous ambulatory peritoneal dialysis with a new catheter implantation technique. *Peritoneal Dialysis International*, 13, pp. 329-331.
- Moore, D. A. *et al.* (2002). High rates of tuberculosis in end-stage renal failure: The impact of international migration. *Emerging Infectious Diseases journal*, 8, pp. 77-78.
- Moreira, M. *et al.* (1998). Effect of nosocomial bacteremia caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* on mortality and length of hospitalization. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 44, pp. 263-268.
- Morones-Ramirez, J. R. *et al.* (2005). The bactericidal effect of silver nanoparticles *Nanotechnology*, 16, pp. 2346-2353.
- Morris, P. (2008). Renal Preservation. In: Scheidt, S. (Ed.) *Kidney transplantation: principles and practice*. 6ª ed. Filadélfia: Sauders, pp. 126-139.
- Murphy, T. e Robinson, S. (2006). Renal failure and its treatment. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 7, pp. 247-252.

- Naglik, J. R. *et al.* (2011). *Candida albicans* interactions with epithelial cells and mucosal immunity. *Microbes and Infection*, 13, pp. 963-976.
- Nascimento, M. M. e Riella, M. C. (2006). Vascular access in hemodialysis: multicentric study. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 21, pp. 22-29.
- Nassar, G. M. e Ayus, J. C. (2001). Infectious complications of the hemodialysis access. *Kidney International.*, 60, pp. 1-13.
- Nathens, A., Rotstein, O. e Marshall, J. (1998). Tertiary peritonitis: clinical features of a complex nosocomial infection. . *World Journal of Surgery*, 22, pp. 158-163.
- Negoi, D., Prowant, B. e Twardowsk, Z. (2006). Current Trends in the Use of Peritoneal Dialysis Catheters. *Advances in Peritoneal Dialysis*, 22, pp. 147-152.
- Netea, M. G. e Gow, N. a. R. (2012). *Innate immunity to Candida infections*. Great Britain, Calderone RA.
- Niddk. (2010). *Vascular Access for Hemodialysis* [Em linha]. Disponível em: <http://kidney.niddk.nih.gov/KUDiseases/pubs/vascularaccess/index.aspx>. [Consultado em: 11 de Junho de 2014].
- Nobbs, H., Lamount, J. e Jenkinson, H. (2009). *Streptococcus* adherence and colonization. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 73, pp. 407-505.
- Ortega, M. e Materson, J. (2011). Hypertension in peritoneal dialysis patients: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Journal of the American Society of Hypertension*, 5, pp. 128-136.
- Parkins, M. D. *et al.* (2010). Population-based study of the epidemiology and the risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection. *Infection*, 38, pp. 25-32.
- Paul, J. L. *et al.* (1993). Lipid Peroxidation abnormalities in hemodialyzed patients. *Nephron Journal*, 64, pp. 106-109.
- Peeters, E., Nelis, H. J. e Coenye, C. (2008). Evaluation of the efficacy of disinfection procedures against *Burkholderia cenocepacia* in biofilms. *Journal of Hospital Infection*, 70, pp. 361-368.
- Pelczar, M., Reid, R. e Chan, E. (1980). *Microbiology*. São Paulo, McGraw-Hill Companies, Inc.
- Pelczar, M., Reid, R. e Chan, E. (1981). *Microbiology*. São Paulo, McGraw-Hill Companies, Inc.
- Peppelenbosch, A. *et al.* (2008). Peritoneal dialysis catheter placement technique and complications. *Nephrology Dialysis Transplantation Plus*, 1, pp. iv23-iv28.
- Perazella, A. (2001). Pharmacologic options available to treat symptomatic intradialytic hypotension. *American Journal of Kidney Disease*, 38, pp. S26-S36.

Percival, S. L., Kite, P. e Eastwood, K. (2005). Tetrasodium EDTA as a novel central venous catheter lock solution against biofilm. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 26, pp. 515-519.

Phipps, W., Sands, J., Marek, J. (2003). Sistema Renal. In: Lusociência - Edições Técnicas E Científicas, L. (Ed.) *Enfermagem Médico Cirúrgica. Conceitos e Pática Clínica*. 6ª ed., pp. 1589-1598.

Piraino, B. et al. (2005). Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005 update. *Peritoneal Dialysis International*, 25, pp. 107-135.

Plum, J., Sudkamp, S. e Grabensee, B. (1994). Results of ultra-soun-assisted diagnosis of tunnel infections in continuos ambulatory peritoneal dialysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 23, pp. 99-104.

Pronovost, P., Needham, D. e Berenholtz, S. (2006). An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *The New England Journal of Medicine*, 355, pp. 2725-2732.

Prowant , B., Schimdt, L. e Twardowski, Z. (1988). Peritoneal dialysis catheter exit-site care. *American Nephrology Nurses Association Journal*, 15, pp. 219-223.

Qu, Y. et al. (2009). Comparison of various antimicrobial agents as catheter lock solutions: preference for ethanol in eradication of coagulase-negative *Staphylococcal* biofilms. *Journal of Medical Microbiology*, 58, pp. 442-450.

Raad, I., Buzaid, A. e Rhyne, J. (1997). Minocycline and ethylenediaminetetraacetate for the prevention of recurrent vascular catheter infections. *Clinical Infectious Diseases*, 25, pp. 149-151.

Raad, I. et al. (2008). The role of chelactors in preventing biofilm formation and catheter-related bloodstream infections. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 21, pp. 385-392.

Raad, I. S. R. J. (1993). Ultrastuctural analysis on indwelling vascular catheters: A quantative relationship between luminar colonization ans duration of placement. *Journal of Infectious Diseases*, 168, pp. 400-407.

Rai, M., Yadav, A. e Gade, A. (2009). Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnology Advances*, 27, pp. 76-83.

Ranjan, N. (2009). Management of hyperlipidemias: An update. *Indian Journal of Dermatology, Venereology & Leprology*, 75, pp. 452-462.

Read, R., Eberwein, P. e Dasgupta, M. K. (1989). Peritonitis in peritoneal dialysis: bacterial colonization by biofilm spread along the catheter surface. *Kidney International*, 35, pp. 614-621.

Remuzzi, G. (1989). Bleeding disorders in uremia: pathophysiology and treatment. *Advances in nephrology from the Necker Hospital*, 18, pp. 171-186.

Rhoads, R. D., Wolcott, S. L. P. e Percival, S. L. (2008). Biofilmes in Wounds: management strategies. *Journal of Wound Care*, 17, pp. 502-508.

- Robinson, J. (2004). Efficacy of pneumococcal immunization in patients with renal disease- what is the data? *American Journal of Nephrology*, 24, pp. 402-409.
- Rocha, P. N. *et al.* (2005). Immediate Complications Related to the Insertion of Hemodialysis Double-Lumen Catheters. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 71, pp. 1-5.
- Rodrigues, C. (2013). *Doença Renal Crónica: Um em cada 10 portugueses sofre de doença renal crónica* [Em linha]. Disponível em: [http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/utentes/doencas\\_urologicas/doenca\\_renal\\_cronica\\_um\\_em\\_cada\\_10\\_portugueses\\_sofre\\_de\\_doenca\\_renal\\_cronica](http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/utentes/doencas_urologicas/doenca_renal_cronica_um_em_cada_10_portugueses_sofre_de_doenca_renal_cronica). [Consultado em: 5 de Dezembro de 2013].
- Sá-Correia, I. (2000). *Pseudomonadaceae. Pseudomonas*. In: Lidel (Ed.) *Microbiologia*. 1ª ed. Lisboa, pp. 123-136.
- Saha, H. *et al.* (1996). Measurement of serum ionized versus total levels of magnesium and calcium in hemodialysis patients. *Clinical Nephrology*, 46, pp. 326-331.
- Santos, F. e Peixoto, J. (2010). Sodium balance in maintenance hmodialysis. *Seminars in Dialysis*, 23, pp. 549-555.
- Sarnak, M. J. e Jaber, B. L. (2001). Pulmonary infections mortality among patients with end-stage renal disease. *Chest Journal*, 120, pp. 1883-1887.
- Saxena, A. (2012). Nutritional problems in adult patients with chronic kidney disease. *Clinical Queries: Nephrology*, 1, pp. 222-235.
- Saxena, A. K. e Panotra, B. R. (2005). Haemodialysis catheter-related bloodstream: Current treatment options and strategies for prevention. *Swiss Medical Weekly*, 135, pp. 127-138.
- Schiffli, H. (2011). High-Flux Dialyzers, Backfiltration, and Dialysis Fluid Quality. *Seminars in Dialysis*, 24, pp. 1-4.
- Schon, D. e Whittman, D. (2003). Managing the complications of long-term tunnelled dialysis catheters. *Seminars in Dialysis*, 16, pp. 314-322.
- Schreiber, J. (2001). Clinical case-based approach to understanding intradialytic hypotension. *Am Journal Kidney Disease*, 38, pp. 37-47.
- Schwab, S. J. (1999). Vascular access for hemodialysis. *Kidney International*, 55, pp. 2078-2090.
- Schwab, S. J. e Beathard, G. A. (1999). The hemodialysis catheter conundrum: hate living with them: can't live without them. *Kidney International*, 56, pp. 1-17.
- Schwartz, B. (1978). Potassium- related cardiac arrhythmias and their treatment. *Angiology*, 29, pp. 194-205.
- Sciences, A. (2014). *What are biofilms?* [Em linha]. Disponível em: <http://www.agilesci.com/science.html>. [Consultado em: 28 de Maio de 2014].

- Scink, B. (1997). Energetics of syntopic cooperation in methanogenic degradation. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 61, pp. 262-280.
- Seeley, R., Stephens, T., Tate, P. (2005). Aparelho Urinário. *In: Lusociência- Edições Técnicas E Científicas, L. (Ed.) Anatomia & Fisiologia*. 6ª ed., pp. 961-998.
- Severi, S. *et al.* (2001). Heart rate response to hemodialysis-induced changes in potassium and calcium levels. *Journal of Nephrology*, 14, pp. 488-496.
- Singh, P., Schaefer, A. e Parsek, M. (2000). Quorum- sensing signals indicate that cystic fibrosis lungs are infected with bacterial biofilms *Nature* 407, pp. 762-764.
- Smits, J. (2000). Coagulation and haemodialysis access thrombosis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 15, pp. 1755-1760.
- Sousa, C. P. (2008). Mecanismos de patogenicidade de células bacterianas: resistência a agentes antimicrobianos. *Laes Haes*, 171, pp. 130-142.
- Sousa, J. C. (2000). Bacilos Gram Negativos não Fermentadores. *In: Lidel (Ed.) Microbiologia*. 1ª ed. Lisboa, pp. 187-188.
- Sousa, J. C. (2001a). Mecanismos gerais da resistência bacteriana aos antibióticos. *In: Publicações Farmácia Portuguesa - Associação Nacional de Farmácias (Ed.) Antibióticos Anti-bacterianos*. 1ª ed. Lisboa, pp. 66-78.
- Sousa, J. C. (2001b). Principios da terapêutica infecciosa. *In: Publicações Farmácia Portuguesa - Associação Nacional de Farmácias (Ed.) Antibióticos Anti-bacterianos*. 1ª ed. Lisboa, pp. 332-340.
- Steinberg, J. (2011). The chronic wound and the role of biofilm. *Podiatry*, 1, pp. 181-190.
- Su, Z. (2013). Peritoneal Dialysis Catheter Placement and Management. *In: Peralta, A. (Ed.) The Latest in Peritoneal Dialysis*. pp. 1-18.
- Sulakvelidze, A., Alavidze, Z. e Morris, J. (2001). Bacteriophage therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45, pp. 649-659.
- Sulowicz, W. e Radziszewski, A. (2006). Pathogenesis and treatment of dialysis hypotension. *Kidney International*, 70, pp. 36-39.
- Sutherland, I. (2001). Biofilm exopolysaccharides: a strong and sticky framework. *Microbiology*, 147, pp. 3-9.
- Syed, S. e Reilly, R. F. (2009). Heparin-induced thrombocytopenia: a renal perspective. *Nature Reviews Nephrology*, 5, pp. 501-511.
- Tang, H. *et al.* (2001). On-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: comparison of efficiency and cost analysis. *Hong Kong Journal of Nephrology*, 3, pp. 21-26.
- Tetz, V. V. e Tetz, G. V. (2010). Effect of extracellular DNA destruction by DNase on characteristics of forming biofilms. *DNA and Cell Biology*, 29, pp. 399-405.

- Thodis, E. *et al.* (2005). Peritoneal Catheters and Related Infections. *International Urology and Nephrology*, 37, pp. 379-393.
- Tojo, M. *et al.* (1988). Isolation and characterization of a capsular polysaccharide adhesin from *Staphylococcus epidermidis*. *Journal of Infectious Diseases*, 157, pp. 713-722.
- Toledo-Arana, A. *et al.* (2001). The enterococcal surface protein, Esp, is involved in *Enterococcus faecalis* biofilm formation. *Applied and Environmental Microbiology*, 67, pp. 4538-4545.
- Tolker-Nielsen, T. *et al.* (2000). Development and dynamics of *Pseudomonas sp.* biofilms. *Journal of Bacteriology*, 182, pp. 6482-6489.
- Tomson, C. e Bailey, P. (2011). Management of chronic kidney disease. *Medicine*, 39, pp. 407-413.
- Trautner, B. e Darouiche, R. (2004). Catheter-associated infections. *Archives of Internal Medicine*, 164, pp. 842-850.
- Ubeda, C. *et al.* (2003). Sip, an integrase protein with excision, circularization and integration activities, defines a new family of mobile *Staphylococcus aureus* pathogenicity islands. *Molecular Microbiology*, 49, pp. 193-210.
- Uzcudun, Í. L. (2003). Biofilms bacterianos. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 37, pp. 14-18.
- Vachharajani, T. *et al.* (2000). Diagnosis and treatment of tuberculosis in hemodialysis and renal transplant patients. *American Journal of Nephrology*, 20, pp. 273-277.
- Van Belkum, A. *et al.* (2009). Co-evolutionary aspects of human colonisation and infection by *Staphylococcus aureus*. *Infection, Genetics and Evolution*, 9, pp. 32-47.
- Varan, B. *et al.* (1997). Spontaneous hemothorax in a hemodialysis patient. *Pediatric Nephrology*, 12, pp. 65-66.
- Venkat, A., Kaufmann, R. e Venkat, K. (2006). Care of the end-stage renal disease patient on dialysis in the ED. *The American Journal of Emergency Medicine*, 24, pp. 847-858.
- Vianna, F. *et al.* (2005). Incidence of secondary deep venous thrombosis after catheter implant for hemodialysis: evaluation by Doppler ultrasonography. *Jornal Vascular Brasileiro*, 4, pp. 176-182.
- Vicente, A. M. *et al.* (2005). Scintigraphic Diagnosis of Infectious Complications in Renal Failure Patients Undergoing Hemodialysis, Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis or Renal Transplant. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 48, pp. 97-108.
- Vilar, E. e Farrington, K. (2011). Haemodialysis. *Medicine*, 39, pp. 429-433.
- Vonesh, F. *et al.* (2004). The differential impact of risk factors on mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney International*, 66, pp. 2389-2401.

- Vuong, C. e Otto, M. (2002). *Staphylococcus epidermidis* infections. *Microbes and Infection*, 4, pp. 481-489.
- Vychytil, A., Lila, T. e Lornez, M. (1999). Ultrasonography of the catheter tunnel in peritoneal dialysis patients: what are the indications? *American Journal of Kidney Diseases*, 33, pp. 722-727.
- Wallace, D., Smith, T. e Lewis, A. (2013). Haemofiltration therapy – a sturdy pair of shoes! *Paediatrics and Child Health*, 23, pp. 207-211.
- Weiner, D. e Wingo, S. (1998). Hyperkalemia: a potential silent killer. *Journal of the American Society of Nephrology*, 9, pp. 1535-1543.
- Wielders, C. L. *et al.* (2001). Evidence for in-vivo transfer of *mecA* DNA between strains of *Staphylococcus aureus*. *The Lancet*, 357, pp. 1674-1675.
- Wolcott, D. e Rhoads, R. D. (2008). A study of biofilm-based wound management in subjects with critical limb ischaemia. *Journal of Wound Care*, 17, pp. 145-155.
- Wu, M. *et al.* (2012). Risks of Nocturia in Patients with Chronic Kidney Disease-Do the Metabolic Syndrome and its Components Matter? *The Journal of Urology*, 188, pp. 2269-2273.
- Young, G. (1991). Nutricional assessment of CAPD: an international study. *American Journal of Kidney Diseases*, 17, pp. 462-471.
- Zehnder, C. *et al.* (2001). Low-potassium and glucose-free dialysis maintains urea but enhances potassium removal. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 16, pp. 78-84.