



Vigilância Sanitária em Debate
ISSN: 2317-269X
INCQS-FIOCRUZ

Câmara, Sonia Aparecida Viana; Pivetta, Ariana
Novaes da Silva; Uehara, Gabriela Hatsuko Mendes
Pesquisa de endotoxinas em água de hemodiálise
Vigilância Sanitária em Debate, vol. 6, núm. 4, 2018, Outubro-Dezembro, pp. 42-46
INCQS-FIOCRUZ

DOI: <https://doi.org/10.22239/2317-269X.01158>

Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=570561761006>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais informações do artigo
- Site da revista em redalyc.org

ARTIGO

<https://doi.org/10.22239/2317-269x.01158>

Pesquisa de endotoxinas em água de hemodiálise

Research of endotoxins in hemodialysis water

RESUMO

Sonia Aparecida Viana Câmara*

Ariana Novaes da Silva Pivetta

Gabriela Hatsuko Mendes Uehara

Introdução: A doença renal crônica caracteriza-se pela perda da função dos rins levando a um desequilíbrio funcional, fisiológico e biológico. Um dos tratamentos necessários ao paciente renal crônico é a hemodiálise onde a qualidade da água é de fundamental importância para reduzir riscos aos pacientes. Através da Resolução RDC nº 11, de 13 março de 2014, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) estabeleceu a pesquisa de endotoxinas, cuja contaminação por via venosa poderá causar vários agravos à saúde dos pacientes. **Objetivo:** Identificar endotoxinas em água purificada para hemodiálise. **Método:** Trata-se de um estudo transversal descritivo quantitativo para verificação da presença de endotoxinas em 126 amostras de água, coletadas em dois pontos (pós-osmose reversa e sala de reúso) nas seis clínicas de terapia renal substitutiva, pela Vigilância Sanitária Estadual, analisadas no LACEN, em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, 2016. **Resultados:** Das 68 amostras de água coletadas após o processo de osmose reversa, três (4,41%) e das 58 amostras coletadas na sala de reúso, seis (10,34%) apresentaram resultados de endotoxinas acima do valor permitido pela legislação (0,25 EU/mL). **Conclusões:** Os resultados encontrados indicam comprometimento da membrana do processo de osmose reversa e, ou presença de biofilme nas tubulações, ineficácia do processo de limpeza do reservatório, tubulações, e desinfecção das máquinas.

PALAVRAS-CHAVE: Insuficiência Renal Crônica; Endotoxinas; Água para Diálise; Vigilância em Saúde Pública

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease is characterized by loss of kidney function leading to a physiological and biological functional imbalance. One of the treatments necessary for the chronic renal patient is hemodialysis. Water quality is critical to reducing patient risk. Resolution RDC n. 11, of March 13th, 2014, from Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa) establishesd the search for endotoxins, as venous contamination by endotoxins may cause various problems in the patients' health. **Objective:** To identify endotoxins in purified water for hemodialysis. **Method:** This is a Quantitative Descriptive Cross-sectional Study to verify the presence of endotoxins in 126 water samples collected at two points (post-reverse osmosis and reuse room) at six renal substitution therapy clinics, by the State Sanitary Surveillance, and analyzed in the LACEN, in Campo Grande, MS, in 2016. **Results:** Of the 68 water samples collected after the reverse osmosis process, three (4.41%), and of the 58 samples collected in the reuse room, six (10.52%) presented endotoxin results above the amount allowed by the legislation (0.25 EU/mL). **Conclusions:** Results indicate membrane involvement of the reverse osmosis process, and, or presence of biofilm in the pipes, and inefficiency of the cleaning process of the reservoir, pipes, and machines disinfection process.

KEYWORDS: Chronic Renal Failure; Endotoxins; Dialysis Water; Public Health Surveillance

* Faculdade Unigran Capital, Campo Grande, MS, Brasil

* E-mail: sonia.viana@uol.com.br



INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) é reconhecida mundialmente como um problema de saúde pública. Patologia complexa e multifatorial, caracterizada pela redução progressiva e irreversível da filtração glomerular, levando à insuficiência renal crônica (IRC)^{1,2}.

O número de pacientes renais crônicos em diálise aumenta progressivamente no Brasil, enquanto que nos Estados Unidos e Japão apresenta tendência à estabilização. No Brasil, há aproximadamente 750 unidades de terapia renal substitutiva, com um número estimado de 122.825 pacientes renais crônicos, 90,6% submetidos ao processo de hemodiálise. Mato Grosso do Sul apresenta a sexta maior prevalência do país, com 678 pacientes por milhão da população. Na capital, Campo Grande há seis estabelecimentos de diálise, com aproximadamente 1.000 pacientes³.

A hemodiálise é um processo extracorpóreo empregado para normalizar o balanço eletrolítico e para remover substâncias tóxicas do organismo com o uso de um rim artificial (ou dialisador) e de solução de diálise, composta principalmente por água¹. Pacientes que realizam hemodiálise são submetidos ao procedimento cerca de três vezes por semana, em um período de três a cinco h, com gasto de 120 litros de água por sessão^{4,5}.

A qualidade da água é de fundamental importância para reduzir riscos aos pacientes. Através da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 11, de 13 de março de 2014, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) estabeleceu a pesquisa de endotoxinas como um dos parâmetros biológicos que devem ser controlados na água para hemodiálise⁶. Endotoxinas são substâncias pirogênicas de natureza lipopolissacarídica, resultantes da autólise de paredes celulares de bactérias Gram-negativas, cuja administração por via venosa pode causar várias alterações fisiológicas nos pacientes^{3,7}.

Mesmo em baixas concentrações, as endotoxinas contribuem para uma resposta inflamatória crônica, pois, são capazes de estimular a expressão de citocinas e dos mediadores pró-inflamatórios em monócitos e macrófagos⁸. Também podem causar complicações agudas como: reações pirogênicas, dores de cabeça, náuseas, cólicas e problemas cardiovasculares⁹. Estão relacionadas à morbidade prolongada em pacientes com terapia renal substitutiva^{10,11,12}.

Pesquisas evidenciam que o uso de água ultrapura no processo de diálise reduz as reações inflamatórias nos pacientes em hemodiálise pela ausência de endotoxinas¹³.

Apesar de os serviços de diálise controlarem a qualidade da água, estudos evidenciam falhas nas etapas de controle, com detecção da presença de endotoxinas e mortalidade de pacientes^{14,15}.

Considerando o risco de morbidade e mortalidade para os pacientes renais crônicos, este trabalho tem como objetivo identificar a presença de endotoxinas em águas de hemodiálise.

MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal descritivo quantitativo com a finalidade de avaliar a presença de endotoxinas em água para hemodiálise, do programa de monitoramento realizado pela Vigilância Sanitária Estadual de Mato Grosso do Sul (MS), no período de fevereiro a dezembro de 2016.

Foram coletadas 126 amostras de água purificada em dois pontos, sendo 68 (53,97%) após o tratamento de osmose reversa e 58 (46,03%) na torneira da sala de reúso, pela Vigilância Sanitária Estadual, em seis clínicas de hemodiálise sediadas no município de Campo Grande, MS, codificadas com as seguintes letras do alfabeto: A, B, C, D, E, e F. A coleta foi realizada mensalmente, exceto nas clínicas com resultado não conforme, onde houve nova coleta, após procedimento de correção.

O estudo teve como critério de inclusão, o programa de monitoramento do ano de 2016 das clínicas sediadas no município de Campo Grande e, foram excluídas do estudo as clínicas sediadas em outros municípios do estado.

A análise de endotoxina foi realizada no Laboratório Central de Saúde Pública Estadual (LACEN), por meio da metodologia *Lymulus amebocyte Lysate* (LAL, marca Endosafe), com formação de gel, indicando presença de endotoxina na amostra contendo quantidade igual ou superior a sua sensibilidade (y). O limite de detecção do método foi de 0,06 EU/mL. Os teores de endotoxina foram avaliados de acordo com o valor máximo permitido (0,25 EU/mL) pela RDC nº 11/2014 da Anvisa.

Os dados foram tabulados no Excel e analisados através de estatística descritiva com cálculos de frequência absoluta e relativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os riscos aos quais os pacientes renais crônicos que fazem hemodiálise são submetidos estão diretamente relacionados com a qualidade da água¹⁶. Buscando a prevenção destes riscos, a partir da década de 1970, ocorreu a substituição do uso da água potável pela água purificada através do processo de desionização e osmose reversa¹⁷.

Das 68 amostras de água coletadas após o processo de osmose, três (4,54%) e das 58 amostras coletadas na sala de reúso, seis (10,34%) apresentaram resultados acima do valor permitido pela legislação atual (0,25 EU/mL) (Figura 1). Os resultados não conformes foram identificados em duas (33,33%) das seis clínicas avaliadas (Figura 2).

Do total de amostras (68) pós-osmose reversa, 65 (95,60%) atenderam a legislação vigente e três (4,40%) apresentaram endotoxinas com a concentração de 0,5 EU/mL, em desacordo com a legislação (Tabela 1).

A clínica A apresentou resultados não conformes no ponto de coleta após osmose reversa, caracterizando um defeito na membrana da



osmose nos meses de março, outubro e novembro. Observou-se que apenas no mês de outubro houve crescimento de bactérias heterotróficas abaixo do limite permitido pela legislação.

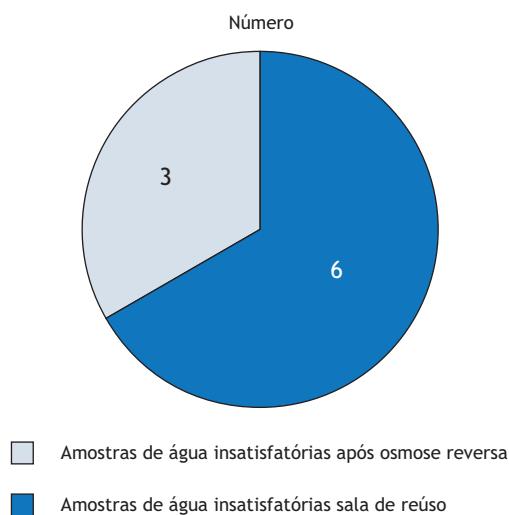


Figura 1. Distribuição das amostras insatisfatórias por ponto de coleta. Campo Grande, MS, 2016.

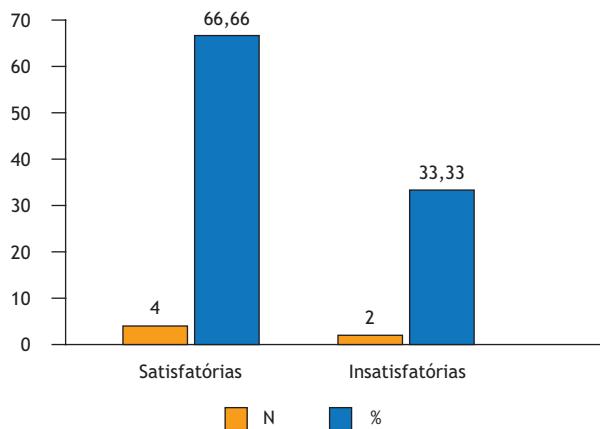


Figura 2. Clínicas de hemodiálise com resultados satisfatórios e insatisfatórios para endotoxinas. Campo Grande, MS, 2016.

Nas amostras coletadas na sala de reúso, 52 (89,7%) atenderam a legislação e seis (10,30%) estavam insatisfatórias (Tabela 2). Os seis resultados insatisfatórios para endotoxinas foram todos da clínica D (37,5%), nos meses de: fevereiro (uma amostra), maio (uma amostra), junho (duas amostras) e julho (duas amostras). Nestes resultados, três amostras tiveram contagem de bactérias heterotróficas acima do valor tolerável pela legislação vigente.

O sistema de tubulação das máquinas de diálise pode promover crescimento microbiano e formação de biofilme, o qual age como fonte de endotoxinas. O acúmulo de endotoxinas pode ocorrer após a água ter circulado pelo sistema de tubulação, o que justifica o maior percentual (37,50%) de endotoxinas na água da sala de reúso.

Biofilme é uma estrutura comunitária de células microbianas protegidas por uma matriz polissacarídica sintetizada pelas próprias bactérias. A formação de biofilme é um fator importante para o desenvolvimento de doenças infecciosas, pois seu desprendimento leva ao aumento dos níveis de endotoxinas e resistência aos procedimentos de desinfecção¹⁸.

A presença de endotoxinas com níveis abaixo do estabelecido como tolerável pela legislação (38,00%) também é preocupante, pois estudos evidenciaram maior risco de mortalidade para pacientes renais crônicos com qualquer quantidade de endotoxina presente na água e persistência de processos inflamatórios¹⁸.

Para evitar estes riscos durante o processo de hemodiálise, atualmente, a Europa e o Japão estão utilizando dialisato produzido com água ultrapura, que possui limites de contagem para bactérias menores que 0,1 UFC/mL e nível de endotoxinas abaixo de 0,03 EU/mL¹⁹.

Vários estudos sobre água coletada após processo de osmose reversa apontaram resultados para endotoxinas acima dos encontrados. Shahryari et al., em 2016, identificaram 17,5% das amostras com 0,5 a 2,0 EU/mL, 77,5% com valores < 0,5 EU/mL e 5,0% com valores > 2,0 EU/mL, no Irã²⁰; Figel et al., em 2015, detectaram 15,0% das amostras com valores acima de 2,0 EU/mL, em Curitiba, Brasil²¹; Soares et al., em um hospital municipal de Governador Valadares, Minas Gerais, em 2016, encontraram

Tabela 1. Distribuição de amostras com endotoxinas na água pós-osmose reversa das clínicas de diálise. Campo Grande, MS, 2016.

Clínicas de Diálise	Nº de amostras	N e % de amostras com concentração de endotoxinas		
		Ausência de endotoxinas	0,25EU/mL	0,5 EU/mL
Clínica A	11	1 (9,10)	7 (63,60)	3 (27,30)
Clínica B	10	10 (100,00)	0,0	0,0
Clinica C	10	9 (90,00)	1 (10,0)	0,0
Clínica D	15	11 (73,30)	4 (26,70)	0,0
Clínica E	11	11 (100,00)	0,0	0,0
Clínica F	11	10 (90,90)	1 (9,10)	0,0
Total	68	52 (76,50)	13 (19,10)	3 (4,40)

**Tabela 2.** Número e percentual de amostras com endotoxinas em água da sala de reuso nas clínicas de hemodiálise. Campo Grande, MS, 2016.

Clínicas de Diálise	Nº de amostras	N e % de amostras com concentração de endotoxinas		
		Ausência	0,25 EU/mL	0,5 EU/mL
Clínica A	*	*	*	*
Clínica B	10	8 (80,00)	2 (20,0)	0,0
Clinica C	10	8 (80,00)	2 (20,0)	0,0
Clínica D	16	5 (31,25)	5 (31,20)	6 (37,50)
Clínica E	11	10 (90,90)	1 (9,10)	0,0
Clínica F	11	10 (90,90)	1 (9,10)	0,0
Total	58	41 (70,70)	11 (19,00)	6 (10,30)

* Sala de reuso desativada

10,0% das amostras com endotoxinas acima do valor permitido pela legislação vigente²².

Considerando que decorre um tempo entre a coleta, a liberação do resultado e a tomada de ação, os pacientes ficaram expostos a uma água considerada inadequada por algum período. A minimização ou mesmo a eliminação deste risco somente seria possível com a adoção de medidas adicionais, como o emprego de tubulações com material resistente à formação de biofilme em sua parede, o uso de máquinas de diálise com filtros para produção de solução de diálise ultrapura e o fim do reúso de dialisadores e linhas, ponto mais crítico em todo o processo, pois invariavelmente causa surtos de pirogenia na hemodiálise. O reúso é o único momento em que a água entra em contato direto com a superfície interna das membranas dos dialisadores, deixando que bactérias e endotoxinas sejam adsorvidas por onde o sangue circulará na sessão seguinte de hemodiálise.

Na cidade de Campo Grande, MS, o controle realizado pelas clínicas e o programa de monitoramento da qualidade da água dos serviços de diálise pela Vigilância Sanitária são realizados de acordo com a periodicidade estabelecida pela RDC nº 11/2014 da Anvisa⁶. Porém, ao analisar os dados coletados em 2016, houve clínicas não conformes com a legislação acarretando risco potencial à saúde dos pacientes em tratamento. Tais clínicas foram notificadas pela Vigilância Sanitária e orientadas para adotarem ações corretivas. Após as adequações recomendadas, novas amostras foram coletadas para análise.

As clínicas com amostras de água em conformidade com a legislação demonstraram que os procedimentos de limpeza e desinfecção no sistema de tratamento foram eficientes com ausência de biofilme.

Este estudo apresenta limitações por não ter nenhuma informação técnica a respeito das clínicas, tais como: número de pacientes, tempo de funcionamento, informações a respeito de infecções, endotoxinemia e mortalidade.

CONCLUSÕES

A presença de endotoxina na água de hemodiálise caracteriza o comprometimento da membrana do processo de osmose reversa e/ou presença de biofilme nas tubulações, indicando a necessidade de redução dos riscos através da troca dos filtros da membrana, da limpeza periódica do reservatório, tubulações e desinfecção das máquinas.

Programa de monitoramento é um instrumento de ação sanitária para garantir que os serviços de diálise realizem os procedimentos de acordo com a legislação vigente e identificar necessidades de complementação ou alteração nas legislações.

Os resultados encontrados sugerem a necessidade de mudança na legislação e regulamentação do processo de tratamento de água, substituindo a osmose reversa pelo sistema de ultrapurificação de água, para diminuir os riscos e manter a estabilidade da saúde dos pacientes renais crônicos.

REFERÊNCIAS

1. Riella MC. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrolíticos. 5a ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan; 2010.
2. Souza BGA. Qualidade microbiológica de água tratada para hemodiálise e caracterização de bactérias patogênicas [tese]. Goiânia: Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Goiás; 2015.
3. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Martins CT. Inquérito brasileiro de diálise crônica 2016. J Bras Nefrol. 2017;39(3):261-66. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20160009>
4. Secretaria de Estado de Saúde (BR). Atenção transdisciplinar ao renal crônico: manual para abordagem de pacientes em tratamento hemodialítico. Campo Grande, MS: Secretaria de Estado de Saúde; 2011.
5. Liberato GS. Aplicação do plasma elétrico no controle de qualidade bacteriológica da água de osmose reversa utilizada em serviços de hemodiálise [dissertação]. São José dos Campos: Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento da Universidade do Vale da Paraíba; 2017.



6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 11, de 13 de março de 2014. Dispõe sobre os Requisitos de Práticas de Funcionamento para os Serviços de Diálise e dá outras providências, Diário Oficial da União. 14 mar 2014.
7. Tristão AMV. Qualidade da água nas clínicas de hemodiálise no estado de Mato Grosso do Sul [dissertação]. Campo Grande: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul; 2014.
8. McIntyre CW, Harrison LEA, Eldehni MT. Circulating endotoxemia: A novel fator in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(1):133-41. <https://doi.org/10.2215/CJN.04610510>
9. Buzzo ML, Bugno A, Almodovara AB, Kira CS, Carvalho MFH, Souza A, Scorsafavam A. A importância de programas de monitoramento da qualidade da água para diálise na segurança dos pacientes. *Rev Inst Adolfo Lutz.* 2010;69(1):1-6.
10. Câmara Neto HF. A tragédia da hemodiálise 12 anos depois: poderia ela ser evitada? [tese]. Recife: Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães da Fundação Oswaldo Cruz; 2011.
11. Suzuki MN. Qualidade da água tratada para hemodiálise e intercorrências clínicas apresentadas pelos pacientes em tratamento: enfoque para metais e agentes microbiológicos [tese]. Ribeirão Preto: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo; 2016.
12. Ibrahim M, Behairy M, El-Ashry, Mostafa AE. Cardiovascular risk of circulating endotoxin level in prevalent hemodialysis patients. *Egyptian Heart J.* 2017;70(1):27-33. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2017.06.003>.
13. Di Iori B, Di Micco L, Bruzzese D, Nardone L, Russo L, Formisano P, D'Esposito V. Ultrapure dialysis water obtained with additional ultrafilter may reduce inflammation in patients on hemodialysis. *J Nephrol.* 2017;30(6):795-801. <https://doi.org/10.1007/s40620-017-0422-x>
14. Jesus GP, Almeida AA. Principais problemas gerados durante a terapia de hemodiálise associados à qualidade da água. *Rev Eletr Atual Saúde.* 2016;3(3):41-52.
15. Ferreira JAB, Nóbrega HN, Freitas HR, Moura DC, Marin VA, Sejas CGF. Águas de hemodiálise: controle de qualidade em saúde. *Rev Bras Med.* 2015;72(11):480-85.
16. Harrison LEA, Burton JO, Szeto C, Li PKT, McIntyre CW. Endotoxemia in haemodialysis: a novel fator in erythropoietin resistance? *Plos One.* 2012;7(6):38-40. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040209>
17. Ramirez SS. Avaliação do impacto da qualidade da água em parâmetros laboratoriais indicativos de bem estar clínico em pacientes submetidos à hemodiálise no Estado do Rio de Janeiro [dissertação]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz; 2011.
18. Feroze U, Kalantar-Zadeh K, Sterling KA. Examining associations of circulating endotoxin with nutritional status, inflammation and mortality in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2012;22(3):317-26. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2011.05.004>
19. Ferreira JAB, Nobrega HN, Vieira VV, Abrantes SMP. Diversidade Genética e produção de biofilme de amostras de *P. aeruginosa* isoladas da água utilizada em Unidades de Terapia Renal Substitutiva. *Rev Analítica.* 2013;(65):56-70.
20. Shahryari A, Nikaeen M, Hatamzadeh M, Vahid Dastjerdi M, Hassanzadeh A. Evaluation of bacteriological and chemical quality of dialysis water and fluid in Isfahan, Central Iran. *Iran J Public Health.* 2016;45(5):650-56.
21. Figel IC, Dalzotto PR, Pimentel ICH. Qualidade microbiológica da água e dialisato em clínicas de hemodiálise do Sul do Brasil. *Rev Inst Adolfo Lutz.* 2015;74(1):66-70.
22. Soares NAMS, Barony FJA, Cruz FM, Pena LFR. Sistema de tratamento de água: um estudo de caso em um serviço de diálise no município de Governador Valadares, MG. In: VII Congresso Brasileiro de Gestão Ambiental; Campina Grande, Brasil. Campina Grande, PB: Universidade Federal de Campina Grande/Instituto Brasileiro de Estudos Ambientais e de Saneamento; 2016.

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada.

Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.