

# Caracterização microbiológica de águas utilizadas em hemodiálise

C Pinheiro<sup>1</sup>, A Araújo<sup>2</sup>, M Sousa<sup>3</sup>, A Moreira<sup>4</sup> & J Condeço<sup>5</sup>

<sup>1,2,3,4,5</sup>Área Científica de Análises Clínicas e Saúde Pública, Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto, Vila Nova de Gaia, PORTUGAL

<sup>2</sup> Biogerm Laboratórios,  
Maia, PORTUGAL

<sup>2,3,4,5</sup> Centro de Investigação de Saúde e Ambiente, Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto, Vila Nova de Gaia, PORTUGAL

<sup>5</sup> Centro Regional de Sangue do Porto, Instituto Português do Sangue, IP,  
Porto, PORTUGAL

<sup>1</sup>*caiafpinheiro@gmail.com*, <sup>3</sup>*mas@estsp.ipp.pt*

<sup>3,4,5</sup>*www.estsp.ipp.pt*, <sup>5</sup>*www.ipsangue.org*

## RESUMO

A insuficiência renal crónica tem como possível tratamento a hemodiálise de alto-fluxo de hemodiafiltração.

Este estudo tem por objectivo caracterizar a qualidade de águas de diálise, provenientes de 4 clínicas. Realizou-se um estudo observacional descritivo transversal com base nos resultados das análises de águas de diálise, de 07-2009 a 04-2010.

Nas amostras, à entrada do tratamento, verificou-se que 100% destas se encontravam não-conformes nos parâmetros microbiológicos e 53,85% apresentavam-se não-conformes nos parâmetros químicos. Após tratamento, 6,41% continuavam não-conformes nos parâmetros microbiológicos e todas as amostras apresentaram-se conformes nos parâmetros químicos. Conclui-se que o tratamento tem elevado grau de efectividade.

**Palavras-chave:** Insuficiência renal crónica, Hemodiálise de alto-fluxo de hemodiafiltração, Dialisante.

## ABSTRAT

Chronic kidney disease has as possible treatment the high-flux hemodialysis hemodiafiltration. To characterize the quality of dialysis water, from four clinics, were analyzed the results of dialysis water analysis, from 07-2009 to 04-2010.

Before treatment, it was found that 100% of the samples were non-conforming in microbiological parameters and 53.85% presented non-conformity in chemical parameters. After treatment, 6.41% of the samples were non-conforming in the microbiological parameters and all samples presented conformity regarding chemical parameters. The water treatment presents a high degree of effectiveness.

**Keywords:** Chronic kidney disease, hemodialysis, high-flow hemodiafiltration, dialysate

## 1. INTRODUÇÃO

Os rins têm a função de eliminar substâncias tóxicas do organismo através da urina, da excreção de água e sais minerais, do controle da acidez do sangue e da produção de hormonas. Quando os rins sofrem de doença crónica que leve à perda de suas funções, dá-se a insuficiência renal crónica (IRC). A IRC caracteriza-se por uma diminuição da capacidade de eliminar determinadas substâncias do organismo, de manter o equilíbrio de água e sais minerais e de produzir hormonas (Associação Portuguesa de Insuficientes Renais, 2009; Junior, 2004; Vanholder, et al., 2010). Isto pode ocorrer, por exemplo, em pacientes com hipertensão arterial, diabetes mellitus, glomerulonefrite crónica (Junior, 2004). Assim, quando a taxa de filtração glomerular se aproxima de um valor crítico deve-se iniciar uma modalidade de tratamento substitutivo da função renal

(TSFR): hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal (Junior, 2004; Tattersall, 2007; Vanholder, et al., 2010; Vonesh, et al., 2004).

Segundo o relatório da Associação Portuguesa de Insuficientes Renais, durante o ano de 2009 existiam 16 011 portugueses a necessitar de TSFR, 9 646 dos quais realizavam hemodiálise (Associação Portuguesa de Insuficientes Renais, 2009).

De entre os tipos de hemodiálise, encontra-se a hemodiálise de alto-fluxo de hemodiafiltração (HDF). A HDF surgiu no final da década de 70 e, tal como a hemodiálise convencional (HD), é um processo de filtração de substâncias indesejáveis no sangue, que inclui a restituição electrolítica e do equilíbrio ácido-base. Este processo é realizado através do uso de um rim artificial – o hemodialisador – que contém uma membrana semi-permeável na qual é aplicado um fluxo contra-paralelo entre o sangue e o dialisante (fluido usado na diálise com constituição semelhante à do plasma), facilitando o processo físico de difusão (Hoenich, 2006; Yamashita, and Salo, 2009). O dialisante consiste numa solução de água tratada onde é adicionado um concentrado electrolítico, um tampão e glucose que é colocada em contacto com o sangue no momento da filtração (Hoenich, 2006).

A água utilizada na preparação do dialisante foi, até à década de 70, a mesma que servia para o consumo humano, julgando-se que a água potável da rede servia para este fim. Contudo, esta água contém contaminantes patogénicos que, não sendo perigosos para a população comum quando ingerida, podem representar um enorme risco para os insuficientes renais, uma vez que esta água entra directamente na circulação sanguínea, tendo apenas uma barreira permeável não selectiva, não passando pelas barreiras naturais do sistema digestivo (Hoenich, 2003; Lamas, et al., 2006; Silva, et al., 1996; Ward, 2004). Acresce ainda ao risco para a saúde o facto de estes doentes, em média, necessitarem de efectuar diálise três vezes por semana com aproximadamente 150L de água em cada sessão. Estão assim expostos a cerca de 23 400L de água por ano, o que leva, em caso de contaminação química ou microbiológica, a uma maior susceptibilidade deste grupo de pacientes a infecções e contaminações (Nystrand, 2008; Silva, et al., 1996).

O aumento do número de pacientes em diálise rapidamente conduziu à evidência sobre a insegurança da utilização da água de rede. Após os anos 70 começaram a ser aplicados tratamentos, visando a obtenção de uma melhor qualidade e segurança da água para HD. Actualmente, existem já várias normas internacionais (ISO *Standards*) para uma coerência entre todos os centros de tratamentos, nomeadamente a referente à qualidade do fluido de diálise ISO 11663:2009 (International Organization for Standardization, 2009a), a referente a concentrações para hemodialise, ISO 13958:2009 (International Organization for Standardization, 2009b), a referente à água ISO 13959:2009 (International Organization for Standardization, 2009c), e a referente ao equipamento ISO 26722:2009 (International Organization for Standardization, 2009d) (Ledebor, and Blankestijn, 2010).

### *1.1. Processo de Tratamento de Água para HDF*

O tratamento da água utilizada em diálise é todo um processo a que a água é sujeita desde a entrada na clínica (água corrente) até ao monitor de diálise. Este processo tem três fases: pré-tratamento, osmose inversa e sistema de distribuição de água tratada (Silva, et al., 1996; Varo, et al., 2007).

O pré-tratamento é essencialmente uma preparação da água para a Osmose Inversa. Nesta fase, a água passa por diversos filtros onde são removidas partículas de grandes dimensões, matéria em suspensão na água (até 5µm) e, ainda, ocorre a diminuição da dureza, correcção do cloro, seguida da remoção de cloro, cloraminas e matéria orgânica da água.

Seguidamente, a água é submetida a uma osmose inversa para a remoção de contaminantes suspensos, dissolvidos e coloidais. A osmose inversa consiste na passagem de água através de uma membrana semipermeável, selectiva para determinadas concentrações de sais dissolvidos, a que é aplicada uma determinada pressão. E, finalmente, a água entra no Sistema de distribuição de água tratada que inclui o armazenamento, a pressurização e uma filtração de segurança à água tratada que salvaguarda a qualidade da mesma após o armazenamento (Tomo, et al., 2009).

Durante este processo de tratamento, a água terá de atravessar uma área considerável o que, caso não esteja implementado um eficaz sistema de controlo de qualidade, pode ser, por si só, um foco de contaminação da mesma (Nystrand, 2008). O principal problema na área de tratamento prende-se sobretudo com o crescimento bacteriano que facilmente se desenvolve nas superfícies do sistema, podendo contaminar a água já durante o seu tratamento (Tomo, et al., 2009; Uchino, and Kawasaki, 2009; Varo, et al., 2007).

Deste modo, e reforçando o já referido, nas ultimas décadas têm sido desenvolvidas a nível dos países desenvolvidos guidelines sobre estes procedimentos bem como recomendações sobre as características que estas águas devem ter (Tattersall, 2007; Ward, 2009), em resposta à evidência de estudos que apontam para

que a excelência da qualidade da água de hemodiálise é um dos factores importantes para a qualidade de vida dos pacientes em diálise (Lima et al., 2005; Masakane, et al., 2009; Varo, et al., 2007).

Em Portugal, o tratamento das águas para diálise encontra-se regulamentado no Manual de Boas Práticas de Hemodiálise, a que se refere o nº 4 do artigo 7º do Decreto-Lei nº 505/99, de 20 de Novembro, com a redacção dada pelo Decreto-Lei nº 241/2000, de 26 de Setembro (Ministério da Saúde, 1999; Ministério da Saúde, 2000; Ministério da Saúde, 2001a; Ministério da Saúde, 2001b). Este documento refere, entre outros itens, os parâmetros microbiológicos e químicos que devem ser monitorizados, os valores máximos admitidos, a frequência com que devem ser controlados e as etapas do tratamento que devem ser vigiadas. Ainda, e face à relevância da qualidade dos procedimentos de HD, nomeadamente o das águas para diálise, a Administração de Saúde da Região Norte elaborou documento onde sistematiza os pontos chave de avaliação e registo necessários para garantir a qualidade da prestação de serviço de HD (Departamento de Saúde Pública, ARS do Norte, 2008).

O objectivo deste trabalho é caracterizar os parâmetros da qualidade química e microbiológica de águas de hemodiálise, de acordo com a legislação em vigor, à entrada e à saída do seu tratamento, em quatro centros de diálise da região Norte do país.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1 *Tipo de Estudo*

Estudo observacional descritivo transversal.

### 2.2 *Amostra*

A população em estudo foram as águas de centros de diálise da região Norte do país recepcionadas e processadas num laboratório. A amostra foi constituída pelas águas de diálise realizadas em quatro centros de diálise (A, B, C e D) recepcionadas e processadas no laboratório no período compreendido entre Julho de 2009 e Abril de 2010.

### 2.3 *Procedimento*

- a) Recolheram-se os dados referentes aos resultados das análises da química e microbiologia de amostras dos centros A, B, C e D do período de tempo compreendido entre Julho de 2009 e Abril de 2010, de acordo com o Despacho n.º 14931/2001 de 10 de Julho, a ISO 13959:2009 e o Programa de Vigilância de Unidades de Diálise (Departamento de Saúde Pública, ARS do Norte, 2008; International Organization for Standardization, 2009c; Ministério da Saúde, 2001b).
- b) Criou-se uma base de dados para posterior tratamento estatístico.
- c) Atribuiu-se a designação de “Conforme” (C) e “Não Conforme” (NC) para cada parâmetro avaliado, segundo o Despacho n.º 14931/2001 de 10 de Julho, a ISO 13959:2009 e Programa de Vigilância de Unidades de Diálise (Departamento de Saúde Pública, ARS do Norte, 2008; International Organization for Standardization, 2009c; Ministério da Saúde, 2001b).
- d) Uma vez que a amostra era reduzida, numa primeira fase, optou-se por agregar os dados de todas as clínicas para explorar os comportamentos destes à entrada e à saída para cada parâmetro químico e microbiológico.
- e) Na análise descritiva dos dados, realizou-se uma análise global da qualidade da água em termos microbiológicos e químicos, determinando-se a frequência com que cada amostra de água se encontrava C e NC, tanto à entrada do processo de tratamento, como após o tratamento. Atribuiu-se a designação de água conforme quando para a mesma amostra, todos os parâmetros, individualmente, se apresentavam C, e de água não conforme quando pelo menos um parâmetro estava NC.
- f) Realizou-se análise descritiva detalhada, determinando-se a frequência com que cada parâmetro se encontrava C e NC, tanto à entrada do processo de tratamento (EA), como após o tratamento (saída).
- g) Analisou-se a conformidade inicial das amostras cujos parâmetros se apresentavam NC no final do tratamento.

### 2.4 *Ética*

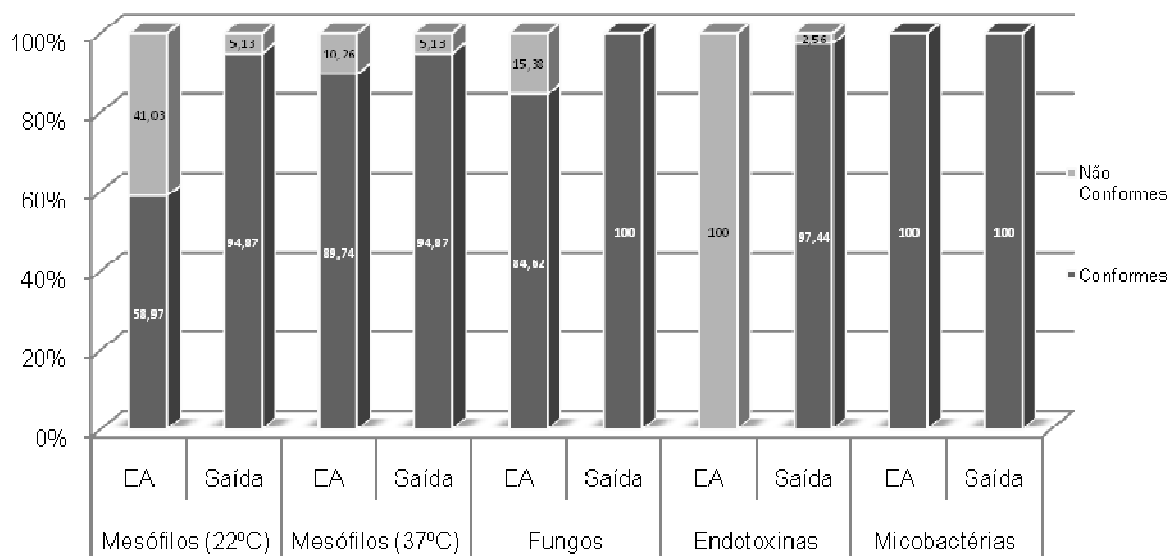
Os procedimentos seguidos estiveram de acordo com a Declaração de Helsínquia.

### 3. RESULTADOS

Os dados referentes aos resultados das análises químicas e microbiológicas foram tratados parâmetro a parâmetro, os quais são descritos nos pontos seguintes.

#### 3.1. Controlo Microbiológico

Na análise global da qualidade microbiológica das águas, verificou-se que, antes do tratamento (EA), 100% das amostras se encontravam NC. Após o tratamento (saída, já nos monitores de diálise), 6,41% das amostras mantiveram a NC registada inicialmente.



**Gráfico 1.** Frequência de detecção de parâmetros Conformes e Não conformes nas amostras de água, à entrada e à saída do tratamento.

Na análise da conformidade para cada parâmetro, verificou-se que antes do tratamento (EA), a contaminação mais comum diz respeito à presença de endotoxinas, estando estas presentes em 100% das amostras. Após o tratamento, 2,56% das amostras são NC.

Antes do tratamento, os mesófilos a 22°C levam à não conformidade 41,03% das amostras e os mesófilos a 37°C 10,26% das amostras. Após a aplicação do tratamento (saída) 5,13%, de ambos os parâmetros, mantinham a NC, constituindo os contaminantes mais comuns nesta fase.

Relativamente à pesquisa de fungos, verificou-se que 15,38% das amostras analisadas na EA encontravam-se NC, devido à presença destes, e que o tratamento eliminou a contaminação fúngica na totalidade (NC=0%).

Da análise das amostras cujos parâmetros microbiológicos deram NC no final do tratamento, verificou-se que todas já entraram no sistema de tratamento com valores NC, à excepção dos mesófilos a 37°C. Para este parâmetro, todas as amostras NC à saída do tratamento, eram Conformes à entrada do processo.

#### 3.2. Controlo Químico

Para os parâmetros químicos, verificou-se que, antes do tratamento, apenas 46,15% das amostras cumpriam todos os requisitos de conformidade, mas após o tratamento, a totalidade das amostras (1000%) apresentaram-se C.

Da análise nas amostras NC à EA verificou-se que as contaminações mais frequentes foram o Cloro (71,14%), o Cálcio (57,14%) e o Nitrato (42,86%).

## 4. DISCUSSÃO

A realização deste estudo teve algumas limitações, como seja o pequeno número de amostras e à ausência de dados na literatura sobre a qualidade do dialisante (Silva, et al., 1996; Varo, et al., 2007)

No entanto, neste estudo, através da análise global da qualidade microbiológica, observou-se um decréscimo acentuado na percentagem de NC entre a entrada (100%) e a saída da água (6,41%), o que permitiu evidenciar que o processo de tratamento aplicado à água para diálise é efectivo.

Também da análise a cada parâmetro observou-se, de um modo geral, a diminuição do nível de contaminação em todos os parâmetros entre o momento EA e o da saída.

Os contaminantes mais frequentemente presentes na EA, contrariamente ao que seria de esperar, não são sempre os mesmos após o tratamento (Silva, et al., 1996). Assim, à EA verificou-se uma maior frequência de endotoxinas e mesófilos a 22°C, sendo que na fase final os mais frequentes são os mesófilos a 22°C e a 37°C. De notar que, pela rastreabilidade dos resultados das não conformidades encontradas no final do tratamento, se observa que a contaminação por mesófilos a 37°C teve origem durante o processo, já que, à entrada, estas amostras apresentavam-se conformes para este parâmetro. Mas, apesar de os mesófilos não serem totalmente eliminados verifica-se que estes números são muito inferiores aos resultados apresentados noutros estudos (Lima et al., 2005; Pisani, et al., 2000).

No caso das endotoxinas pode dizer-se que o tratamento foi bastante efectivo, já que se verificou uma redução de 97,44% de não conformidades.

Apesar de os resultados revelarem que as contaminações microbiológicas continuam a ser registadas no final do tratamento, embora em número reduzido, isto não significa obrigatoriamente que o tratamento não está a ser 100% efectivo. Isto pode dever-se a ocorrências de erros em outras fases, por exemplo na fase pré-analítica, na colheita. Embora esteja legislado o modo como a colheita deve ser efectuada (Ministério da Saúde, 2001b), existem pontos em que pequenas variações no cumprimento das regras podem originar estas ocorrências, como seja não ter sido realizada em ambiente de assepsia.

Também existe uma fase muito importante em todo este processo que é a referente à limpeza dos equipamentos envolvidos na HD de modo a garantir a qualidade das águas de diálise (Pontoriero, et al., 2003). Assim, estes resultados também podem reflectir a ocorrência de uma limpeza deficiente do sistema de tratamento de água, desenvolvendo-se neste um biofilme, que actua como uma fonte de endotoxinas, fragmentos de endotoxinas e polissacarídeos que são libertados para a água, podendo ultrapassar todos os filtros, devido ao seu peso molecular (0,5-200 kDa) (Hoenich, 2003; Hoenich, 2006; Pontoriero, et al., 2003; Varo, et al., 2007). Estes resultados podem ser um indicador de contaminação de origem humana (Silva, et al., 1996; Varo, et al., 2007).

Como os resultados de estudos apontam existe uma ligação entre o estado clínico dos pacientes e a pureza do dialisante (Hoenich, 2006), pelo que a avaliação da qualidade microbiológica é crucial para o controlo e manutenção da saúde dos pacientes sujeitos a HDF. Estudos evidenciam que, quando se diminui os valores máximos de unidades formadoras de colónias de bactérias (UFC) e endotoxinas (<20UFC/mL para bactérias e <0,06EU/mL para endotoxinas) os pacientes melhoraram os níveis de hemoglobina, albumina, ferritina e saturação de transferrina (Hoenich, 2006). Quando se diminui ainda mais estes limites (<0,1UFC/mL para bactérias e <0,03EU/mL) observa-se a diminuição de marcadores de inflamação (que são aumentados principalmente pelas endotoxinas), a melhoria no estado nutricional, o aumento da reposição de eritropoietina, entre outros (Hoenich, 2006).

Em relação às contaminações fúngicas, constatou-se que o tratamento foi totalmente efectivo, visto não se ter detectado nenhuma não conformidade para este parâmetro no final do tratamento. Este facto realça a importância da qualidade do tratamento realizado às águas de diálise já que uma possível exposição destes pacientes imunodeficientes a agentes fúngicos, de fontes ambientais contaminadas, seria uma fonte provável de infecção (Varo, et al., 2007).

Contudo, apesar de muitos dos problemas na HD devidos à presença de microorganismos advirem do controlo deficiente destes na água tratada e no seu sistema de distribuição, o risco da contaminação química é, maioritariamente, devida à poluição da água de rede (Pontoriero, et al., 2003).

Neste estudo, pela análise global da qualidade química das águas verificou-se que os contaminantes encontrados mais frequentemente nas amostras foram o cloro, o cálcio e nitratos. Estes achados podem ter

por base o facto de o cloro ser o oxidante mais utilizado na desinfecção da água para consumo humano e, por isso, ser mais frequente à EA (água de rede). A sua presença nas águas de HD pode originar a formação de subprodutos, alguns deles tóxicos, resultantes principalmente das reacções entre o cloro e os compostos que constituem a matéria orgânica natural da água (Lopes, 2005; Silva, et al., 1996), como sejam as cloraminas, capazes de provocar a desnaturação da hemoglobina e a incapacidade de produção de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), o que conduz a uma anemia hemolítica. Também os nitratos podem provocar anemia, hipotensão e náuseas/vómitos e o cálcio hipotensão, fraqueza muscular, náuseas/vómitos e distúrbios neurológicos (Hoenich, 2003; Hoenich, 2006; Silva, et al., 1996). Por isso, é fundamental a sua ausência nas águas de HD.

Assim, é de realçar dos dados deste estudo que todas as não-conformidades da análise química encontradas à EA foram resolvidas com o tratamento podendo afirmar-se que o processo de tratamento aplicado à água para diálise foi efectivo.

## 5. CONCLUSÃO

O tratamento aplicado às águas de diálise revelou um elevado grau de efectividade, na medida em que o processo conduz à conformidade na maioria das amostras analisadas, removendo as contaminações microbiológicas e químicas que estas apresentam antes de iniciar o tratamento.

Este estudo permitiu ainda evidenciar a importância da monitorização destas águas de modo a serem obtidos indicadores que permitem evidenciar a sua qualidade após tratamento, bem como identificar possíveis pontos no processo que necessitem de vigilância melhorada de forma a garantir a segurança e efectividade do tratamento dos pacientes em HDF, de acordo com a legislação em vigor.

## 6. REFERÊNCIAS

- Associação Portuguesa de Insuficientes Renais (2009). *Relatório Anual*. [Electronic Version]. Retrieved 3-5-2010, from <http://www.apir.pt/?lop=conteudo&op=6974ce5ac660610b44d9b9fed0ff9548&id=ccb1d45fb76f7c5a0bf619f979c6cf36>
- Departamento de Saúde Pública, ARS do Norte, IP. (2008). *Programa de Vigilância de Unidades de Hemodiálise*. [Electronic Version]. Retrieved 3-5-2010, from [http://portal.arsnorte.min-saude.pt/portal/page/portal/ARSNorte/Conte%C3%BAAdos/Sa%C3%BAde%20P%C3%BAblica%20Conteudos/Unidades\\_Dialise\\_Programa2008.pdf](http://portal.arsnorte.min-saude.pt/portal/page/portal/ARSNorte/Conte%C3%BAAdos/Sa%C3%BAde%20P%C3%BAblica%20Conteudos/Unidades_Dialise_Programa2008.pdf)
- Hoenich, N. A. (2006). The Importance of Water Quality and Haemodialysis fluid Composition. Retrieved from <http://content.karger.com/ProdukteDB/produkte.asp?Doi=89430>
- Hoenich, N. A. (2003). The implications of water quality in hemodialysis. *Semin Dial*, 16(6), 492-497.
- Hoenich, N. A. (2006). The Importance of Water Quality and Haemodialysis fluid Composition. *Blood Purif*, 24(1), 11-8.
- International Organization for Standardization (Artist). (2009a). *Quality of dialysis fluid for haemodialysis and related therapies (ISO 11663:2009)*. Geneva, International Organization for Standardization Association.
- International Organization for Standardization (2009b). *Concentrates for haemodialysis and related therapies (ISO 13958:2009)*. Geneva, International Organization for Standardization Association.
- International Organization for Standardization (2009c). *Water for haemodialysis and related therapies (ISO 13959:2009)*. Geneva, International Organization for Standardization Association.
- International Organization for Standardization (2009d). *Water treatment equipment for haemodialysis applications and related therapies (ISO 26722:2009)*. Geneva, International Organization for Standardization Association.
- Junior, J.E. (2004). Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *J Bras Nefrol.*, 26(3), 1-3
- Lamas, J., Alonso, M., Sastre, F., García-Trío, G., Saavedra, J., & Palomares, L. (2006). Ultrapure dialysate and inflammatory response in haemodialysis evaluated by darbepoetin requirements—a randomized study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(10), 2851-2858
- Ledebo, I., & Blankestijn, P. (2010). Haemodiafiltration - optimal efficiency and safety. *Nephrology Dialysis Transplantation Plus*, 3, 8-16

- Lima, J., Marques, S., Gonçalves, A., Filho, N., Nunes, P., Silva, H., Monteiro, S., & Costa, S. (2005). Microbiological analyses of water from hemodialysis services in São Luís, Maranhão, Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*, 36, 103-108
- Lopes, A. S. (2005). *Subprodutos da desinfecção da água para consumo humano*. (2005). Tese Mestrado Universidade Aveiro [Electronic Version]. Retrieved 12-05-2010, from <http://biblioteca.sinbad.ua.pt/teses/2007000198>
- Masakane, I., Takemoto, Y., Nakai, S., Tsubakihara, Y., Akiba, T., Watanabe, Y., & Iseki, K. (2009). Bacteriological Water Quality in the Central Dialysis Fluid Delivery System from the Survey of the Japanese Society for Dialysis Therapy. *Blood Purif*, 27(1), 11-16
- Ministério da Saúde (1999). *Regime Jurídico do Licenciamento e Fiscalização do exercício da actividade das Unidades Privadas de Diálise*. Decreto-Lei n.º 505/99,. Diário da República I série-A, 20 de Novembro de 1999, 8261-8272
- Ministério da Saúde (2000). *1.ª Alteração ao Decreto-Lei n.º 505/99*. Decreto-Lei n.º 241/2000, Diário da República I série-A, 26 de Setembro de 2000, 5149-5151
- Ministério da Saúde (2001a). *2.ª Alteração ao Decreto-Lei n.º 505/99*. Decreto-Lei n.º 176/2001, Diário da República I série-A, 1 de Junho de 2001, 381
- Ministério da Saúde (2001b). *Manual de Boas Práticas de Diálise*. Despacho n.º 14931/2001, Diário da República II série, 10 de Julho de 2001, 11482-11499
- Nystrand, R. (2008). Microbiology of Water and fluids for Hemodialysis. *J Chin Med Assoc*, 71(5), 223-229
- Pisani, B., Simões, M., Prandi, M.G., Rocha, M.M., Gonçalves, C.R., Vaz, T.I., & Irino, K. (2000). Surto de bacteremia por *Pseudomonasaeruginosa* na unidade de hemodiálise de um hospital de Campinas, São Paulo, Brasil. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 59 (1), 51-56.
- Pontoriero, G., Pozzoni, P., Andrulli, S., & Locatelli, F. (2003). The quality of dialysis water. *Nephrol Dial Transplant*, 18 (7), 21-25
- Silva, A.M., Martins, C., Ferraboli, R., Jorgetti, V., & Junior, J. (1996). Diálise: Água para hemodiálise. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 18 (2), 180-188
- Tattersall, J., Martin-Malo, A., Pedrini, L., Basci, A., Canaud, B., Fouque, D., Haage, P., Konner, K., Kooman, J., Pizzarelli, F., Tordoir, J., Vennegeer, M., Wanner, C., Wee, P., & Vanholder R. (2007). EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 22, 5-21
- Tomo, T., & Shinoda, T. (2009). Standardization of Water Purification in the Central Dialysis Fluid Delivery System: Validation and Parametric Method. *Blood Purif*, 2009, 27(1), 36-40
- Uchino, J., & Kawasaki, T. (2009). Purification of dialysis water in the central dialysis fluid delivery system in Japan: Prospective Observation Study. *Blood Purif*, 27 (1), 64-69
- Vanholder, R., Glorieux, G., & Van Biesen, W. (2010). Advantages of new hemodialysis membranes and equipment. *Nephron Clin Pract*, 114(3), 165-172
- Varo, S., Martins, C., Cardoso, M., Sartori, F., Montanari, L., & Pires-Gonçalves, R. (2007). Isolamento de fungos filamentosos em água utilizada em uma unidade de hemodiálise. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 40(3):326-331
- Vonesh, F., Snyder, J., Foley, R., & Collins, J. (2004). The differential impact of risk factors on mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int.*, 66(6), 2389-2401
- Ward, R. (2004). Ultrapure dialysate. *Seminars in Dialysis*, 17(6), 489-497
- Ward, R. (2009). Worldwide Guidelines for the Preparation and Quality Management of Dialysis Fluid and Their Implementation. *Blood Purif*, 27(1), 2-4
- Yamashita, A. C., & Sato, T. (2009). Central Online Hemodiafiltration in Japan: Management of water quality and practice. *Blood Purif*, 27(1), 50-55