



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA

**Tricya Nunes Vieira Bueloni**

**Estudo prospectivo e comparativo do uso  
de *lock* terapia profilática com gentamicina/  
cefazolina versus taurolidina/citrato em  
cateteres tunelizados para hemodiálise**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de  
Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para  
obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia  
em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Dra. **Daniela Ponce**

Botucatu  
2018

*Tricya Nunes Vieira Bueloni*

**ESTUDO PROSPECTIVO E COMPARATIVO DO  
USO DE *LOCK* TERAPIA PROFILÁTICA COM  
GENTAMICINA □ CEFAZOLINA VERSUS  
TAUROLIDINA □ CITRATO EM CATETERES  
TUNELIZADOS PARA HEMODIÁLISE**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de  
Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para  
obtenção do título de Doutor(a) em  
Fisiopatologia em Clínica Médica

Orientadora: Profa. Dra. *Daniela Ponce*

Botucatu  
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECÁRIA  
ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Bueloni, Tricya Nunes Vieira.

Estudo prospectivo e comparativo do uso de *lock* terapia profilática com gentamicina/cefazolina versus taurolidina/citrato em cateteres tunelizados para hemodiálise / Tricya Nunes Vieira Bueloni. - Botucatu, 2018

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Daniela Ponce

Capes: 40101134

1. Rins - Infecções. 2. Hemodiálise. 3. Catéteres. 4. Sangue - Infecções - Prevenção. 5. Antibacterianos. 6. Agentes anti-infecciosos.

Palavras-chave: Cateter tunelizado; Hemodiálise; Infecção de corrente sanguínea; *Lock* terapia; Prevenção.

# **DEDICATÓRIA**

Ao meu pai Luiz Carlos Vieira da Silva e à minha mãe  
Elizabeth Nunes da Silva

Por serem o início e o fim de tudo que é importante para mim

Pelo exemplo a ser seguido de que o ensino é o valor mais  
precioso que pode ser passado

Pela força e garra a mim transmitidas

Por sempre acreditarem em mim

Minha eterna gratidão e amor

# **AGRADECIMENTOS**

À Prof. Dra. Daniela Ponce, minha orientadora do mestrado e doutorado, por toda competência nas funções por ela desempenhadas e por todo o apoio durante a minha jornada na pós-graduação. Minha admiração pelo profissionalismo e comprometimento no ensino e na prática médica.

A todos os membros da minha família, minha força motriz e porto seguro em todos os desafios que a vida me apresenta. Agradeço por todo apoio, força e compreensão nessa jornada.

Aos meus colegas de trabalho, do Hospital Estadual de Bauru, médicos e enfermeiros do centro de terapia renal do HEB, que me auxiliaram na coleta de dados e possibilitaram manter todas as minhas atividades nos momentos de ausência durante o curso de pós-graduação, em especial ao amigo Dr. Daniel Marchi e à enfermeira El da Garbo.

À equipe de enfermagem da hemodiálise do Hospital das Clínicas de Botucatu pelo apoio e auxílio na realização deste trabalho.

À residente de nefrologia Carolina Lorejam, por me auxiliar com a coleta de dados dos pacientes na hemodiálise do HC-UNESP de Botucatu.

Aos professores que participaram da minha banca de qualificação Dr. Luis Cuadrado Martin e Dr. Ricardo de Souza Cavalcante. Fico muito grata por todas as orientações que contribuíram para o aperfeiçoamento da minha tese.

Aos professores da residência de Nefrologia e do curso de pós-graduação da faculdade de medicina de Botucatu por terem contribuído com a minha formação e desenvolvimento como médica nefrologista e por todo aprendizado no transcorrer do mestrado e doutorado.

A todos os pacientes que aceitaram fazer parte da minha pesquisa e a todos os renais crônicos, por serem o motivo pelo qual busco aprimoramento e capacitação.

# SUMÁRIO

<b>Capítulo I- Revisão da literatura</b> .....	1
<i>Lock</i> terapia profilática em cateteres tunelizados para hemodiálise: evidências científicas e aplicabilidade clínica .....	2
1. Acesso Vascular para Hemodiálise .....	2
2. Evidências Científicas do uso da <i>Lock</i> Terapia.....	6
3. Conclusão .....	15
4. Referências Bibliográficas .....	16
<b>Capítulo II- Artigo Científico Expandido</b> .....	24
Estudo prospectivo e comparativo do uso de <i>lock</i> terapia profilática com gentamicina/cefazolina versus taurolidina/citrato em cateteres tunelizados para hemodiálise.....	25
1. Resumo/Abstract .....	25
2. Introdução .....	29
3. Objetivo.....	31
4. Metodologia .....	31
4.1 Pacientes.....	31
4.2 Considerações Éticas .....	32
4.3 Protocolo de estudo.....	32
4.4 Parâmetros laboratoriais .....	33
4.5 Diagnóstico e tratamento das complicações infecciosas relacionadas ao cateter ....	34
4.6 Avaliação das complicações relacionada ao uso de <i>lock</i> antibioticoterapia.....	35
4.7 Interrupção do protocolo.....	35
4.8 Análise estatística .....	35
5. Resultados .....	36
Figura 1 .....	37
Tabela 1.....	39
Tabela 2.....	39
Tabela 3.....	40
Tabela 4.....	41
Tabela 5.....	41
Tabela 6.....	42
Figura 2 .....	43
Figura 3 .....	43
Figura 4 .....	44
Tabela 7.....	44
6. Discussão.....	45
7. Conclusão .....	50
8. Referências Bibliográficas .....	51
9. Anexos.....	57

# **CAPÍTULO I – REVISÃO DA LITERATURA**

# **Lock Terapia Profilática em Cateteres Tunelizados para Hemodiálise: Evidências Científicas e Aplicabilidade Clínica**

## **1. Acesso Vascular para Hemodiálise**

A hemodiálise (HD) é a modalidade de terapia dialítica mais amplamente utilizada em todo o mundo. Dados publicados pelo *United States Renal Data System Annual Report (USRD)* mostram que, em 2014, 87,9% dos pacientes iniciaram terapia renal substitutiva em HD nos EUA<sup>1</sup>. No Brasil, a proporção de pacientes em HD, de acordo com o censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) de 2016, é de 92,1%, versus 7,9% em diálise peritoneal (DP)<sup>2</sup>. Para que haja a viabilização da HD, há a necessidade de um acesso vascular, com a obtenção de uma veia central através de um cateter ou a confecção de um acesso periférico que constitui a fístula arteriovenosa (FAV) e o enxerto arteriovenoso (EAV).

A FAV é considerada a melhor forma de acesso vascular para HD, quando comparada aos enxertos vasculares e cateteres venosos centrais (CVC), com maior durabilidade, menor necessidade de intervenção endovascular e menor morbidade e mortalidade, principalmente quanto às taxas de infecção associadas ao acesso<sup>3-5</sup>. Consequentemente, a FAV apresenta excelente custo-efetividade, principalmente quando comparada ao uso do CVC, como mostrou trabalho recentemente publicado por Al-Balas *et al*<sup>5</sup>, que comparou o custo com acesso vascular em pacientes incidentes em HD com CVC que tiveram conversão para FAV, EAV ou permaneceram com cateter, encontrando a maior média anual de custo relacionado ao acesso no grupo que permaneceu com CVC (\$28.709; \$11.793-\$66.917,  $p < 0,001$ ). Esse custo elevado associou-se amplamente às hospitalizações por bacteremia relacionada ao cateter (BRC).

Apesar dos grandes benefícios apontados com uso da FAV, o CVC é uma forma de acesso vascular muito utilizada<sup>3</sup>.

A partir da década de 80, o uso do cateter como acesso permanente passou a ser introduzido e, consequentemente, o número de pacientes prevalentes

em HD com CVC apresentou aumento substancial<sup>6</sup>. Atualmente, nos EUA, em torno de 80% dos pacientes incidentes em diálise utilizam CVC como acesso para HD, com prevalência em torno de 18 a 20%<sup>1,3,5</sup>. Dados recentes apontam uma redução discreta na prevalência de pacientes americanos dialisados por CVC entre 2003 e 2016, de 27% para 18%<sup>1</sup>, porém com valores acima da meta preconizada pelo NFK/KDOQI (The National Kidney Foundation- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative- Clinical Practice Guidelines), que é inferior a 10%<sup>4</sup>.

No Brasil, os dados do censo de 2016 realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia apontam uma prevalência de 20,7% no uso de CVC nos pacientes em HD<sup>2</sup>.

Diversos fatores estão associados à elevada incidência e prevalência do uso de CVC em HD, destacando-se a referência tardia dos pacientes renais crônicos ao nefrologista, o tempo prolongado para maturação do acesso vascular definitivo com o uso do CVC como ponte e a alta taxa de falência primária da FAV, descrita de até 60% em alguns trabalhos<sup>3,7</sup>. Os demais aspectos se relacionam ao perfil atual dos pacientes em HD, como o envelhecimento populacional e a presença de múltiplas comorbidades, que geram a necessidade de individualização da viabilidade de acesso a cada paciente<sup>3,7</sup>.

No intuito de aumentar a proporção de FAV nos EUA, ações foram tomadas com repercussão mundial como a elaboração, desde 1997, dos *guidelines* de acesso vascular desenvolvidos pela NFK/KDOQI e a implantação da iniciativa nacional para melhoria do acesso vascular em 2003, posteriormente denominada *FISTULA FIRST BREAKTHROUGH INITIATIVE* (FFBI)<sup>3,4</sup>.

O FFBI foi um programa criado para conscientização sobre a necessidade de mudanças na prevalência da FAV nos pacientes em HD, que em 2003 era em torno de 24% nos EUA, comparado a 80% na Europa. Em 10 anos de aplicação dos conceitos difundidos pelo FFBI, a taxa de FAV nos pacientes prevalentes foi para 62,5%<sup>1,3,7</sup>. Porém a incidência de CVC se manteve relativamente constante desde o FFBI e recentemente o programa passou a ser denominado *FISTULA FIRST-CATHETER LAST* (FFCL) com o objetivo agora de redução no uso de cateteres em pacientes incidentes em HD com meta de 50% de FAV funcionantes

em pacientes incidentes, 68% de prevalência de FAV e menos de 10% de uso de cateteres tunelizados após 90 dias em HD<sup>3,7</sup>.

Esforços para aumentar a prevalência de pacientes em uso de FAV e minimizar os dialisados por CVC são de suma importância, já que o tipo de acesso vascular associa-se a morbidade e mortalidade dos pacientes em HD, bem como ao custo do tratamento hemodialítico<sup>6-9</sup>.

As duas grandes razões para a elevada morbidade relacionada ao CVC são a disfunção do cateter pela formação de bainha de fibrina e trombos, com conseqüente inadequação dialítica e necessidade de intervenções múltiplas para restabelecimento da patência do cateter e as infecções relacionadas ao cateter<sup>8,10</sup>. São relacionadas ao CVC as infecções de corrente sanguínea (ICS), infecção de orifício de saída (IOS) e infecção de túnel subcutâneo (IT), porém as ICS apresentam maior impacto clínico, visto grande potencial de evolução para sepse<sup>6,8,9</sup>. O risco de sepse com CVC é duas a cinco vezes maior quando comparado a FAV ou EAV<sup>6</sup> e pacientes em HD com CVC têm três vezes mais chance de hospitalização por bacteremia e óbito do que pacientes em uso de FAV ou EAV, com redução significativa do risco após retirada do cateter<sup>8,11</sup>.

Além das complicações inerentes ao processo infeccioso, após um episódio de sepse, o número de eventos adversos cardiovasculares, incluindo infarto agudo do miocárdico, insuficiência cardíaca congestiva, doença vascular periférica e acidentes vasculares cerebrais aumenta para mais do que o dobro<sup>6</sup>. Complicações graves como endocardite bacteriana, abscesso epidural, artrite e êmbolos sépticos também são mais frequentes em ICS relacionadas ao CVC<sup>12</sup>.

As taxas de ICS nos pacientes em HD são maiores nos pacientes com CVC, aumentando linearmente com o maior tempo de uso<sup>12,13</sup>. Taylor e colaboradores<sup>14</sup> em estudo canadense mostraram que, em comparação ao uso de FAV, o risco relativo de ICS foi de 1,47 (95% IC, 0.36-5.96) para EAV, 8,49 (95% IC, 3.03-23.78) para CVC tunelizados, e 9,87 (95% IC, 3.46-28.20) para CVC não tunelizados. A densidade de incidência de ICS relacionada ao CVC varia de 0,5-6,6 casos por 1000 cateteres/dia, com grande variabilidade nas taxas em decorrência de diferenças nas definições de ICS relacionadas ao cateter e, mais provavelmente, por diversidade de protocolos de cuidados com CVC<sup>15</sup>.

As superfícies dos CVC são propícias à formação de coágulos e consequente adesão bacteriana<sup>8,16,17</sup>. As bactérias aderidas à superfície do cateter se proliferam e se agregam, produzem um revestimento de exopolissacarídeos e a formação de espessa matrix de glicocálix denominada de biofilme<sup>8,16</sup>. A presença de biofilme permite a sobrevivência e proliferação dos microrganismos apesar das defesas do hospedeiro e de doses terapêuticas de antibióticos. Desta forma, o biofilme é fonte permanente de embolização bacteriana e desenvolvimento de ICS, além de favorecer a resistência bacteriana<sup>8,9,15</sup>. Há hipóteses que associam a colonização do CVC com a ativação do sistema imune e a resposta inflamatória crônica, ambas decorrentes da liberação transitória ou persistente de baixo inoculo bacteriano do biofilme<sup>11</sup>.

A formação de biofilme ocorre potencialmente em todos os cateteres<sup>18</sup>, fato previamente documentado em microscopia eletrônica em cateteres de HD removidos após 30 dias de inserção<sup>19</sup>. Além de estar presente em 100% dos cateteres, o biofilme pode se desenvolver rapidamente, de 1 a 14 dias após o implante<sup>16</sup>.

A contaminação do CVC pode ocorrer pela via extraluminal e intraluminal, ambas importantes fontes de patógenos que levam às ICS em HD<sup>20</sup>. A via extraluminal ocorre pela colonização do local de inserção do CVC, com migração de microrganismos pela superfície externa do cateter até a corrente sanguínea, antes que ocorra o processo de cicatrização completa do orifício de entrada e endotelização do túnel subcutâneo. A via intraluminal ocorre pela manipulação e contaminação das pontas do cateter com a passagem de microrganismos através do cateter até a corrente sanguínea, sendo esta via a porta de entrada principal para infecção durante toda a permanência do cateter no paciente e especialmente importante em cateteres tunelizados para HD<sup>6,8,20</sup>.

Mediante a elevada prevalência atual do uso de CVC na população em HD, de sua relação direta com as ICS e do seu impacto negativo na morbidade e mortalidade dos pacientes, diversas medidas profiláticas têm sido estudadas e colocadas em prática com a finalidade de diminuir as taxas de infecção relacionadas ao uso de CVC<sup>13,21-24</sup>. Dentre elas, destaca-se a *lock* terapia, por ser uma forma de atuação nos dois principais pontos críticos relacionados ao CVC: formação

intraluminal de trombos e infecção, fatores que se correlacionam<sup>10</sup>. A instilação de diversas soluções isoladas ou combinadas em elevada concentração no lúmen dos cateteres no período inter-dialítico pode ser realizada com potencial antimicrobiano, anticoagulante ou trombolítico<sup>8,10</sup>.

Heparina é a medicação tradicionalmente utilizada como *lock* terapia em cateteres de HD pelo seu efeito anticoagulante. Entretanto, a heparina não fracionada não é um agente ideal, principalmente em relação à prevenção de ICS relacionada ao cateter<sup>8</sup>. Primeiramente, a heparina não tem nenhuma ação antimicrobiana e é mais propensa à contaminação por diversos organismos podendo levar a surtos generalizados de ICS relacionada ao cateter<sup>25</sup>. Shank *et al*<sup>26,27</sup> comprovaram *in vitro* que a heparina em *lock* estimula a produção de biofilme por *Staphylococcus aureus*. Em adição, o uso de heparina se associa ao maior risco de hemorragias nos pacientes em HD e pode induzir trombocitopenia, bem como a produção de anticorpos em pacientes crônicos em HD, o que tem sido associado com aumento da mortalidade cardiovascular<sup>8,10,25</sup>.

O efeito de redução nas taxas de ICS relacionadas ao cateter com uso da *lock* terapia em HD tem sido o foco de inúmeros trabalhos clínicos e experimentais, incluindo drogas com ação antimicrobiana (citrato, EDTA, taurolidina, etanol, parabenos/azul de metileno)<sup>19,28-34</sup>, antibióticos propriamente ditos (vancomicina, cefazolina, gentamicina, minociclina entre outros)<sup>35-43</sup> e trombolíticos (fator recombinante ativador do plasminogênio tecidual- rt-PA)<sup>44</sup>, isoladas ou em associação. Entretanto, a solução ideal e suas consequências em longo prazo continuam sendo objeto de busca e estudo, principalmente em populações cujo uso do CVC é, muitas vezes, inevitável.

## **2. Evidências Científicas do uso da *Lock* Terapia**

A principal medida preventiva de infecções relacionadas a cateter é a educação e o treinamento de medidas universais de higiene e precaução da equipe de profissionais diretamente relacionados ao implante e manuseio diário do CVC<sup>21</sup>. O ensaio clínico realizado por Beathard<sup>45</sup> comprovou que após a implantação de um protocolo de profilaxia de infecção baseado no *guideline* do NK-F/DOQI e

focado no manuseio dos cateteres tunelizados para HD, a incidência de BRC foi de 6,97 para 1,68 episódios por 1000 cateteres- dia<sup>45</sup>.

A redução do uso de cateteres seria de extrema importância no contexto dos pacientes em HD, porém a realidade atual dos doentes renais crônicos se contrapõe a esta necessidade, com crescente número de pacientes idosos em HD, proporcional ao envelhecimento populacional. De acordo como o *USRDS* (2016) a faixa etária com maior incidência de estádios finais da DRC foi a de maior ou igual a 75 anos<sup>1</sup>, de acordo também com dados de países como Canadá e Inglaterra<sup>7</sup>. Associado a idade, a maior gravidade clínica desses doentes, em grande parte portadores de problemas vasculares, cardiopatias e menor sobrevida, faz com o uso de cateteres centrais se torne uma realidade cada vez mais presente<sup>3,7</sup>.

Desta forma, toda medida que possa se associar com menores complicações relacionadas aos CVC deve ser avaliada no cenário atual. A *lock* terapia profilática é uma medida que comprovadamente mostrou eficácia em redução das taxas de ICS relacionada a cateter, porém com poucos trabalhos abordando mortalidade e metanálises não avaliando redução da mesma<sup>46-49</sup>.

A solução ideal para *lock* terapia deveria ter uma boa tolerância clínica, ausência de efeitos adversos em longo prazo e ser eficaz em prevenir tanto infecção como trombose, entretanto essa solução ideal ainda permanece indeterminada.

O uso de *lock* em CVC com antimicrobianos associados a drogas anticoagulantes como citrato ou heparina é bastante promissor por permitir elevadas concentrações locais dos medicamentos, podendo penetrar no biofilme dos cateteres sem exposição sistêmica de antibióticos aos pacientes.

Entretanto, o surgimento de cepas resistentes aos antibióticos usados como *lock* terapia nos portadores de CVC em HD é uma preocupação crescente, levantando a necessidade de *trials* que tenham como foco a avaliação de efeitos adversos desta prática. O uso profilático de antibióticos, continuamente em cateteres tunelizados de longa permanência, pode ser uma prática arriscada.

Existem vários trabalhos na literatura<sup>28-44</sup> que avaliaram o uso de substâncias em *lock* como medida de prevenção de ICS. Porém, vários deles apresentam número pequeno de pacientes, muitos são retrospectivos ou com

pouco tempo de seguimento, além de incluírem simultaneamente pacientes com cateteres de curta e longa permanência e o uso concomitante de diversas soluções a base de antibióticos ou não. Na última década, revisões sistemáticas e metanálises foram publicadas com o objetivo de comprovar a superioridade do uso de soluções em *lock* terapia como profilaxia nas infecções relacionadas ao CVC em relação à heparina.

Labriola L e cols<sup>46</sup> publicaram metanálise em 2008, incluindo oito estudos randomizados que comparam o uso de substâncias antimicrobianas em *lock* terapia profilática versus heparina em pacientes em HD, totalizando 829 pacientes, 882 cateteres e 90191 cateteres-dia. O uso de soluções para *lock* terapia reduziu significativamente o risco de BRC, com risco relativo de 0,32 (IC 95% 0,10-0,42). A análise de subgrupos estratificada para presença de diabetes, duração de seguimento, marcadores bioquímicos, proporção de cateteres tunelizados, uso de mupirocina intranasal e uso de citrato na *lock*, não mostrou diferença significativa, exceto pela elevada eficácia da *lock* contendo gentamicina ( $p=0,003$ ). O autor conclui que apesar da redução significativa no risco de infecção, a incidência de bacteremia relacionada ao cateter (BRC) após intervenção foi similar à publicada por centros com baixas taxas infecção relacionada a cateter sem o uso de *lock* profilática, nos quais presumidamente medidas estritas de higiene são aplicadas. Além disso, o curto tempo de seguimento não possibilitou, nesta metanálise, a avaliação de eventos adversos ou resistência bacteriana em longo prazo.

Em 2008, Jaffer Y e cols<sup>47</sup> publicaram metanálise com sete trabalhos, envolvendo 624 pacientes em HD, 819 cateteres (448 tunelizados e 371 não tunelizados). A taxa de ICS foi significativamente menor no grupo com *lock* versus heparina, com risco 7,72 vezes menor (IC 95%-5,1 a 10,3). As diferentes soluções em *lock* tiveram similar magnitude de redução das taxas de infecção relacionada a cateter. De maneira favorável, houve ausência de complicações mecânicas como a oclusão do cateter nos pacientes do grupo intervenção. Entretanto, também foi uma limitação desta metanálise trabalhos com curto período de seguimento, não sendo possível a avaliação de eventos adversos tardios, como a indução de resistência bacteriana e os efeitos tóxicos sistêmicos.

Também em 2008, Yahav D e cols<sup>48</sup> apresentaram revisão sistemática e metanálise bem representativa, com 16 estudos randomizados que avaliaram o uso de substâncias com e sem antibióticos para *lock* terapia profilática de infecções em HD relacionadas ao CVC. Essa metanálise avaliou de maneira separada a redução do risco de infecção associado ao uso de antibióticos em *lock*, analisando 11 trabalhos e detectando redução significativa nas taxas de ICS quando comparado ao uso de heparina, tanto por paciente (RR 0,44; IC 95%, 0,38-0,5), como por cateter-dia (RR 0,37; IC 95%, 0,3-0,47). As taxas de remoção de cateter foram significativamente menores no grupo intervenção tanto por paciente (RR=0,35; IC 95%, 0,23-0,55), como por cateter-dia (RR=0,34, IC 95%, 0,21-0,55). Cinco *trials* avaliaram resistência bacteriana e apenas um caso de *S. aureus* resistente à gentamicina foi relatado em paciente recebendo gentamicina + citrato, após 16 meses de seguimento. No grupo de pacientes em uso de *lock* com soluções antimicrobianas não-antibióticos houve redução nas taxas de ICS relacionada a cateter por paciente (RR =0,46; IC 95%, 0,29-0,71) e por cateter-dia (RR 0,48; IC 95%, 0,3-0,76), porém também com diferença nas taxas de IOS por paciente (RR 0,58; IC 95%, 0,4-0,84) e por cateter-dia (RR 0,6; IC 95%, 0,4-0,9). Entretanto, o efeito de ambas as *lock* terapias foi maior quando associado a outras medidas preventivas como descontaminação nasal com mupirocina e mais efetivas na redução do primeiro evento de BRC. Desta forma, os autores concluem que os resultados com *lock* foram significantes na redução do risco de infecção relacionada a cateter, sendo 4 o número necessário de pacientes tratados para prevenir 1 evento de ICS (IC 95%, 4-5), porém há necessidade de avaliação adequada da resistência bacteriana com uso mais prolongado de soluções antibióticas para *lock* profilática.

A revisão sistemática publicada em 2009 por Rabindranath e col<sup>49</sup> avaliou os benefícios e danos do uso de antimicrobianos na profilaxia de infecções relacionadas a cateter em HD, com total de 29 estudos (2886 pacientes/3005 cateteres). A *lock* terapia profilática promoveu redução significativa do risco de BRC (razão de taxa 0,33; IC 95%, 0,24-0,45) e de IOS (razão de taxa 0,67; IC 95%, 0,47-0,96), bem como o uso de antibióticos profiláticos no orifício de saída do cateter (BCR- razão de taxa 0,21; IC 95%, 0,12-0,36 e IOS- razão de taxa 0,22; IC

95%, 0,1-0,47). A perda do cateter por todas as complicações também foi reduzida por ambas as medidas. Os dados foram limitados para comparação da eficácia clínica relativa das várias intervenções antimicrobianas em estudos clínicos *head-to-head*. Novamente a resistência bacteriana com *lock* terapia foi avaliada, porém pela relativa curta duração dos estudos analisados e pequeno número de pacientes envolvidos, não foi possível estabelecer se o uso em longo prazo de antimicrobianos em *lock* é livre de riscos do ponto de vista de resistência a drogas.

Landry DL e cols<sup>50</sup> publicaram em 2010, estudo retrospectivo com 1863 pacientes, submetidos a um protocolo de *lock* terapia com gentamicina (concentração 4mg/ml) e heparina (5000UI/ml). Apesar da redução significativa da taxa de infecção relacionada a cateter de 17/1000 cateteres-dias para 0,83/1000 cateteres-dias no primeiro ano, o surgimento de cepas de *S. coagulase* negativa resistentes à gentamicina levou a descontinuidade do uso do protocolo. Complicações graves como choque séptico, endocardite, infecções endovasculares, maior tempo de hospitalização e retirada de cateter se associaram às ICS causadas por agentes resistentes à gentamicina.

Em 2010, Snaterse M e cols<sup>51</sup> publicaram revisão sistemática, no intuito de sumarizar as evidências na efetividade de prevenção de ICS relacionada a cateter das soluções contendo antibióticos em *lock* nos cateteres de uso prolongado. A revisão sistemática englobou pacientes oncológicos, neonatos de alto risco para ICS e dialíticos, com evidências maiores da efetividade do uso de *lock* terapia nos nove estudos realizados nos pacientes em diálise com cateteres tunelizados. O tempo médio de inserção dos cateteres foi de 146 dias e a taxa basal de ICS relacionada a cateter de 3/1000 cateteres-dia, correspondendo ao número necessário para tratar de 3 pacientes para prevenir 1 episódio de ICS relacionada a cateter. Os autores concluíram, ao final da revisão, que para determinar a eficácia do uso rotineiro de antibióticos em *lock* terapia profilática outros fatores deveriam ser considerados como o risco de efeitos colaterais com uso dos antimicrobianos, principalmente a indução de resistência bacteriana, além do custo-efetividade dessa prática. Finalizam propondo que estudos comparativos entre soluções com e sem antibióticos em *lock* devem ser realizados, já que as soluções antimicrobianas não

a base de antibióticos não induzem resistência bacteriana e podem ter menor custo comparativo.

Alternativas vêm sendo estudadas como uso de antibióticos em menor concentração, uso de antimicrobianos não antibióticos como citrato, taurolidina e novas drogas com potencial antimicrobiano sem indução de resistência.

Moran J e cols<sup>41</sup> em estudo randomizado, prospectivo e multicêntrico, analisaram a redução do risco de infecção relacionada a cateter com uso de gentamicina 320mcg/ml + citrato de sódio 4% versus heparina 1000UI/ml. Observa-se que a concentração de gentamicina utilizada (320mcg/ml) foi bem inferior à dose utilizada em trabalhos publicados previamente. A taxa de ICS relacionada a cateter foi de 0,28 episódios/1000 cateteres-dias no grupo tratamento e 0,91 episódios/1000 cateteres-dias no grupo controle ( $p=0,004$ ) e o tempo para desenvolvimento do primeiro episódio de bacteremia foi significativamente retardado ( $p=0,005$ ). Hemoculturas dos centros participantes do estudo foram monitoradas durante a realização do trabalho e não houve emergência de resistência à gentamicina.

Trabalhos prévios com citrato se mostraram relevantes na profilaxia de BRC e até mesmo na redução do biofilme<sup>19,28</sup>. O efeito do citrato foi reavaliado em 2014 na metanálise e revisão sistemática de Zhao e col<sup>52</sup> com 13 *trials* randomizados (1770 pacientes/221.064 cateteres-dia) comparando *lock* de citrato versus heparina em CVC para HD. A incidência de ICS relacionada a cateter foi significativamente menor com uso de citrato (RR 0,39; IC 95%, 0,27-0,56,  $p<0,001$ ), porém o efeito redutor foi somente presente na associação do citrato com outras substâncias (gentamicina-  $p<0,001$ , taurolidina-  $p=0,003$  e azul de metileno + propilparabeno-  $p=0,008$ ), não sendo detectado com uso de citrato isolado (RR 0,54; IC 95%, 0,22-1,3,  $p=0,2$ ). Na análise de subgrupos por concentração de citrato, resultado paradoxal foi encontrado com efeitos significantes nas taxas ICS nos grupos de baixa (1,04%-4%) e média (4,6%-7%) concentração, não sendo melhor à heparina em altas (30%-46,7%) concentrações ( $p=0,3$ ). Não houve benefícios da *lock* com citrato na patência do cateter.

A taurolidina é um derivado da taurina que se liga a parede de bactérias e fungos, promovendo a morte desses agentes. Age como um desinfetante

sem promover indução de resistência bacteriana<sup>8</sup>. Estudos prévios demonstraram que a taurolidina foi capaz de reduzir o biofilme em CVC *in vitro* e *in vivo*<sup>29,53</sup>.

Em relação à *lock* terapia profilática com taurolidina, duas metanálises foram publicadas entre 2013 e 2014. Na primeira<sup>54</sup>, com seis estudos randomizados e controlados (431 pacientes, 86.078 cateteres-dia), o uso de soluções com taurolidina em *lock* de CVC (HD, nutrição parenteral e pacientes oncológicos pediátricos) foi associado de forma significativa com redução da incidência de ICS relacionada a cateter comparado à heparina (RR 0,34; IC 95%, 0,21-0,55,  $p < 0,0001$ ). Entretanto, somente a redução no número de ICS por bactérias gram negativas foi estatisticamente significativa com o uso da *lock* com taurolidina (RR 0,27; IC 95%, 0,11-0,65). Não houve diferenças entre os grupos (taurolidina versus heparina) em relação à oclusão de cateteres por trombose, com ausência de resistência bacteriana à taurolidina nos estudos avaliados. Entretanto, o autor conclui que os resultados devem ser analisados com cautela pelo tamanho amostral pequeno dos estudos e falta de rigor metodológico. Em 2014, Liu e col<sup>55</sup> também publicaram uma metanálise e revisão sistemática comparando uso de *lock* com taurolidina versus heparina em pacientes em uso de CVC e risco para infecção (pacientes em HD, pediátricos com doenças onco-hematológicas e uso de quimioterapia ou nutrição parenteral) com resultados semelhantes à metanálise de 2013<sup>55</sup>, com redução global na incidência de BRC (RR 0,47; IC 95%, 0,25-0,89), porém sem efeito nas infecções ocasionadas por bactérias gram positivas. A incidência de trombose diferiu entre os grupos com maior porcentagem de eventos no grupo taurolidina (RR 2,11; IC 95%, 1,16-2,09). Por englobar apenas três *trials* randomizados, além da heterogeneidade das populações de estudo, protocolos e definição de resultados, esta metanálise apresenta limitações para interpretação<sup>55</sup>.

Demais soluções estão sendo estudadas com resultados promissores. O estudo Pre-Clot<sup>44</sup> avaliou o rt-PA e foi o único que encontrou redução da disfunção do cateter de 34, 8% para 24% ( $p = 0,02$ ) quando comparado à heparina, além de redução nas taxas de ICS relacionada a cateter de 1.37/1000 cateteres-dia para 0,4/1000 cateteres-dia. Além de ser somente um ensaio clínico com curto seguimento (seis meses) o custo elevado do rt-PA deve ser levado em consideração em análises de custo-benefício.

Uma nova solução foi testada por Maki e col<sup>34</sup> (estudo AZEPTIC) com ação promissora em *lock* terapia nos pacientes em HD, inclusive com efeitos prévios demonstrando atividade desta solução contra *staphylococcus aureus* em biofilme<sup>25</sup>. A associação de citrato de sódio (7%) + azul de metileno (0,15%) e metilparabeno (0,15%)/propilparabeno (0,015%) foi comparada à heparina com redução na taxas de infecção de ICS relacionada ao cateter (0,24 vs 0,82/1000 cateteres dia, RR 0,29; IC 95% 0,12-0,70, p= 0,005). Além de menor probabilidade de perda do cateter por falência na patência (0 vs 4, *log rank*, p 0,04). Importante desde estudo foi que mesmo em centros com baixas taxas de infecção esta *lock* terapia foi capaz de reduzir ainda mais a incidência de ICS relaciona ao cateter, com potencial promissor de uso<sup>34</sup>.

Poucos trabalhos encontraram impacto da *lock* terapia profilática em CVC na prevenção de IOS de cateteres. Entretanto, em 2014 foi publicada uma metanálise<sup>56</sup> de 23 estudos randomizados, a maioria deles em pacientes em HD (16/23), com redução de 69% nas taxas de ICS relacionada a uso de um acesso central (*Central-line blood stream infections*- CLBSI- definida como presença de ICS confirmada laboratorialmente em qualquer paciente com presença de CVC no momento ou em 48h antes da detecção da infecção) com uso de soluções antimicrobianas em *lock* comparadas à heparina (RR 0,31; IC 95%, 0,24 - 0,4) e com redução de 32% nas IOS (RR 0,68; IC 95%, 0,49 - 0,95). Uma possível justificativa para este efeito seria o extravasamento que ocorre nos CVC, dependente da densidade da solução usada, tipo e sítio do cateter e posição do corpo, de doses dos antimicrobianos próximas à concentração inibitória mínima para alguns patógenos, e consequente manutenção sistêmica e no tecido subcutâneo próximo ao orifício do cateter, reduzindo as taxas de IOS. A mortalidade por todas as causas não foi diferente entre 13 estudos que analisaram esse desfecho (RR 0,84; IC 95%, 0,64-1,12). Os autores também realizaram análise de sensibilidade para avaliar o efeito da *lock* terapia em centros com baixas taxas de CLBSI, incluindo estudos com menos de 1,15 eventos/1000 cateteres-dia (6 *trials*) e detectaram que a taxa de redução relativa de CLBSI permaneceu significativa na subanálise (RR 0,32; IC 95%, 0,17 - 0,60)<sup>56</sup>.

Recentemente, outros três trabalhos foram publicados com diferentes enfoques, mas também observando a superioridade das substâncias em *lock* em relação a taxas de ICS relacionada a cateter.

Em 2016, Wang e cols<sup>57</sup> publicaram pela *cochrane* uma revisão de 27 estudos randomizados com seguimento médio de seis meses, comparando *lock* terapia com soluções anticoagulantes alternativas (19 estudos- 2216 pacientes), agentes anticoagulantes sistêmicos (6 estudos- 664 pacientes) e *lock* com baixa ou nenhuma dose de heparina (2 estudos- 123 pacientes), principalmente com uso de *lock* com heparina 5000UI/ml (utilizada em 17 estudos). O *end-point* primário foi avaliação de disfunção do cateter, sem diferença estatística nos três grupos estudados. Na análise individual dos agentes, o rt-PA foi a única solução em *lock* que mostrou redução no mau funcionamento do cateter (RR 0,58; IC 95%, 0,37-0,91). Em relação aos *end-points* secundários, houve redução significativa das taxas de BRC somente no grupo com *lock* de soluções anticoagulantes alternativas (RR 0,46; IC 95%, 0,36-0,66), porém não foi possível avaliação de BRC no grupo com baixa ou nenhuma dose de heparina. Na análise individual das soluções alternativas, exceto o etanol, todas as demais *lock* terapias reduziram a incidência de BRC (citrato, antibióticos e rt-PA). Entretanto, a interpretação da evidência do estudo fica limitada pelas variações nas intervenções testadas e relatos dos resultados, sendo necessários *trials* randomizados de alta qualidade metodológica.

O segundo estudo, publicado em 2016, foi uma metanálise, que diferente das demais citadas, comparou a eficácia das soluções antimicrobianas em *lock* entre si na profilaxia de infecções relacionadas a cateter nos pacientes em HD, realizado por Zhang e col<sup>58</sup>. Esta *Network Bayesian* metanálise incluiu 18 estudos com 2395 pacientes e analisou 10 estratégias de *lock* terapia (incluindo o grupo controle). Gentamicina + citrato (OR 0,07; ICr 95%, 0,00-0,48) e gentamicina + heparina (OR 0,04; ICr 95%, 0,00-0,23) foram significativamente mais efetivas em reduzir as taxas de ICS relacionada a cateter quando comparadas ao uso de *lock* somente com heparina. Em relação à incidência de IOS e mortalidade por todas as causas nenhuma diferença significativa no efeito de intervenção foi detectada para todas as soluções em *lock* quando comparadas à heparina. Todas as soluções foram similares para ICS relacionada ao cateter, IOS e mortalidade por todas as causas,

quando comparadas entre si. Esta metanálise é importante por comparar o efeito de diversas soluções em *lock* entre si, além de fazer uma análise de probabilidade de efeito entre elas, porém pela elevada heterogeneidade entre os estudos, número pequeno de *trials* avaliados para algumas das intervenções e qualidade metodológica dos trabalhos, os resultados devem ser interpretados com cautela.

Finalizando em 2017, Winnicki e col<sup>59</sup> publicaram um trabalho randomizado multicêntrico que avaliou a ação de esquemas com drogas não antibióticas com ação antimicrobiana em 106 pacientes (15.690 cateteres-dia). Foi comparado o uso de *lock* terapia profilática com taurolidina/citrato/heparina duas vezes por semana + taurolidina/citrato/uroquinase uma vez por semana com o uso de citrato 4% três vezes por semana. O desfecho primário foi o número de ICS relacionada a cateter, sendo de 0,67 eventos/1000 cateteres-dia no grupo taurolidina (GT) e 2,7 eventos/1000 cateteres-dia no grupo com *lock* de apenas citrato 4% (GC), incidência de taxa de risco- ITR 0,25: IC 95%, 0,10-0,73 (p=0,009). Além de redução significativa de ICS, não houve diferença no número de bactérias gram positivas entre os grupos (p=0,77), porém maior número de gram negativas no GC. A taxa total de disfunção mecânica foi significativamente menor no GT (18,7 vs. 44,3 eventos/1000 cateteres-dia; IRR 0,42: IC 95%, 0,34-0,51; p=0,001). O custo basal por paciente-ano da *lock* terapia com taurolidina foi bem maior do que com citrato (US\$ 1485 vs. US\$ 187), porém em análise subsequente de despesas computando complicações infecciosas (internação, antibioticoterapia, troca de cateter) e mecânicas (uso de alteplase e troca/remoção de cateter) os valores foram maiores no GC comparado ao GT (US\$ 4309 vs. US\$ 1063).

### **3. Conclusão**

Embora os estudos randomizados, metanálises e revisões sistemáticas nas últimas décadas tenham mostrado benefícios de diversas *lock* terapias na prevenção de infecções relacionadas ao CVC, a variedade de soluções e concentrações utilizadas nos ensaios clínicos, as limitações metodológicas dos estudos como tamanho da amostra e curto seguimento, a diversidade nas populações de pacientes estudadas e falta de avaliação de efeitos adversos em longo

prazo, impedem a generalização do uso de *lock* profilaxia em cateteres centrais. O último *NKF-K/DOQI* publicado em 2006<sup>4</sup> não preconiza o uso rotineiro de *lock* terapias profiláticas e o CDC recomenda que o uso de antimicrobianos para *lock* terapia profilática deva ser restrito para pacientes com cateteres de longa permanência e antecedentes de múltiplas ICS relacionada a cateter, a despeito de otimização e adesão às técnicas de assepsia<sup>21</sup>.

Mediante a gravidade, alta morbidade, elevada mortalidade e impacto financeiro das infecções relacionadas ao uso de CVC, principalmente em populações de grande risco, como pacientes em HD, as taxas de ICS relacionadas ao CVC devem ser calculadas em todos os centros de terapia renal substitutiva. No caso de resultados aquém dos esperados, os procedimentos de conexão dos cateteres, bem como as medidas de assepsia no manuseio dos cateteres devem sempre ser revisados e caso, a despeito das mesmas, as taxas de infecção permaneçam elevadas, o uso de *lock* terapia deve ser individualizado levando-se em conta a população alvo (pacientes com ICS de repetição, portadores de dispositivos intravasculares e válvulas cardíacas artificiais, portadores de CVC femorais ou em uso dos últimos sítios de acesso vascular para HD), disponibilidade de soluções para *lock* terapia, bem como análises de custos e riscos em longo prazo devem ser realizadas.

A ótima composição da *lock*, em cateteres para hemodiálise, ainda permanece como motivo de debate e o campo para estudos, incluindo trabalhos *head-to-head* na comparação entre as diversas opções de *lock*, é bastante amplo e promissor.

#### **4. Referências Bibliográficas**

1. United states renal systems (2016). Annual data report. Bethesda, MD: The national institutes of health, national institute of diabetes and digestive and kidney diseases; 2016. Available from <http://www.usrds.org>. Accessed July 29, 2017.
2. Censo brasileiro de diálise, 2016. [http://www.censo-sbn.org.br/censos/Anteriores.Censo\\_2016.pptx](http://www.censo-sbn.org.br/censos/Anteriores.Censo_2016.pptx). Acessado em 29 de julho de 2017.

3. Sequeira A, Naljayan M, Vachharajani TJ. Vascular access guidelines: Summary, rationale and controversies. *Tech Vasc International Rad.* 2017 mar; 20: 2-8.
4. Vascular Access 2006 Work Group. Clinical Practice Guidelines for vascular access: Update 2006. *Am J Kidney Dis.* 2006 Jul; 48 (suppl 1): S176-S247.
5. Al-Balas A, Lee T, Young C, Kepes JA, Barker-Finkel J, Allon M. The clinical and economic effect of vascular access selection in patients initiating hemodialysis with a catheter. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Dec; 28(12): 3679-3687. doi: 10.1681/ASN.2016060707. Epub 2017 Jul 14.
6. Lok CE, Mokrzycki MH. Prevention and management of catheter-related infection in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2011 Mar; 79:587-598.
7. Lee T. Fistula first initiative: Historical impact on vascular access practice patterns and influence on future vascular access care. *Cardiovasc Eng Technol.* 2017 Sep; 8(3):244-254. doi: 10.1007/s13239-017-0319-9. Epub 2017 Jul 10.
8. Labriola L, Pochet J-M. Any use for alternative lock solutions in the prevention of catheter-related blood stream infections?. *J Vasc Acess.* 2017 Mar; 18 (suppl 1): S34-S38.
9. Soi V, Moore CL, Kumbar L, Yee J. Prevention of catheter-related bloodstream infections in patients on hemodialysis: challenges and management strategies. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2016 Apr; 9: 95-103.
10. Niyyar VD, Lock CE. Pros and cons of catheter lock solutions. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013 Nov; 22: 669-674.
11. Fontseré N, Cardozo C, Donate J, Soriano A, Muros M, Pons M, et al. Tunneled catheters with taurolidine-citrate-heparin lock solution significantly improve the inflammatory profile of hemodialysis patients. *Antimicrob agents chimother.* 2014 Jul; 58: 4180-4184.
12. Katneni R, Hedayati SS. Central venous catheter-related bacteremia in chronic hemodialysis patients: epidemiology and evidence-based management. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007 May; 3: 256-266.

13. Böhlke M, Uliano G, Barcellos FC. Hemodialysis catheter-related infection: prophylaxis, diagnosis and treatment. *J Vasc Access*. 2015 Sep-Oct; 16: 347-355.
14. Taylor G, Gravel D, Johnston L, Embil J, Holton D, Paton S; Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program; Canadian Hospital Epidemiology Committee. Incidence of bloodstream infection in multicenter inception cohorts of hemodialysis patients. *Am J Infect Control*. 2004 May; 32: 155-160.
15. Betjes MGH. Prevention of catheter-related bloodstream infection in patients on hemodialysis. *Nat Rev Nephrol* 2011 May; 7: 257-265.
16. Dasgupta MK. Biofilms and infection in dialysis patients. *Semin Dial*. 2002 Sep-Oct; 15: 338-346.
17. Jaber BL. Bacterial infections in hemodialysis patients: Pathogenesis and prevention. *Kidney Int*. 2005 Jun; 67: 2508-2519.
18. Raad I, Costerton W, Sabharwal U, Sacilowski M, Anaissie E, Bodey GP. Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheters: A quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement. *J Infect Dis*. 1993 Aug; 168: 400-407.
19. Bosma JW, Siegert CE, Peerbooms PG, Weijmer MC. Reduction of biofilm formation with trisodium citrate in hemodialysis catheters: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Apr; 25: 1213-1217.
20. Mermel LA. What is the evidence for intraluminal colonization of hemodialysis catheters? *Kidney Int*. 2014 Jul; 86: 28-33
21. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2011 May; 52: e162-e193. doi: 10.1093/cid/cir257.
22. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009 Jul; 49: 1-45.

23. Patel PR, Kallen AJ, Arduino MJ. Epidemiology, surveillance, and prevention of bloodstream infections in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2010 Sep; 56(3): 566-577.
24. Silva, TNV, Marchi D, Mendes ML, Barrett P, Ponce D. Approach to prophylactic measures for central venous catheter-related infections in hemodialysis: A critical review. *Hemodial Int.* 2014 Jan; 18:15-23.
25. Raad I, Bodey GP. Novel antimicrobial catheter lock solution: A new direction in which chelators replace heparin. *Crit Care Med.* 2011 Apr; 39(4): 875-876.
26. Shanks RM, Donegan NP, Graber ML, Buckingham SE, Zegans ME, Cheung AL, et al. Heparin Stimulates Staphylococcus aureus biofilm formation. *Infect Immun.* 2005 Aug; 73(8): 4596-4606.
27. Shanks RM, Sargent JL, Martinez RM, Graber ML, O'Toole GA. Catheter lock solution influence staphylococcus aureus biofilm formation on abiotic surfaces. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Aug; 21(8): 2247-2255.
28. Weijmer MC, van den Dorpel MA, Van de Ven PJ, ter Wee PM, van Geelen JA, Groeneveld JO, et al. Randomized, clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheter-locking solution in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Sep; 16(9); 2769-2777.
29. Zwiach R, Adelt M, Chrul S. A taurolidine - citrate - heparin lock solution effectively eradicates pathogens from the catheter biofilm in hemodialysis patients. *Am J Ther.* 2016 Mar-Apr; 23(2): e363-e368.
30. Solomon LR, Cheesbrough JS, Ebah L, Al-Sayed T, Heap M, Millband N, et al. A randomized double-blind controlled trial of taurolidine-citrate catheter locks for the prevention of bacteremia in patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2010 Jun; 55(6): 1060-1068.
31. Murray EC, Deighan C, Geddes C, Thomson PC. Taurolidine- citrate - heparin lock solution reduces staphylococcal bacteraemia rates in hemodialysis patients. *QJM.* 2014 Dec; 107(12): 995-1000.

32. Takla TA, Zelenitsky SA, Vercaigne LM. Effect of ethanol/trisodium citrate lock on microorganisms causing hemodialysis catheter-related infections. *J Vas Access*. 2007 Oct-Dec; 8(4): 262-267.
33. Vercaigne LM, Allan DR, Armstrong SW, Zacharias JM, Miller LM. An ethanol/sodium citrate locking solution compared to heparin to prevent hemodialysis catheter-related infections: a randomized pilot study. *J Vas Access*. Jan-Feb; 17(1): 55-62.
34. Maki DG, Ash RS, Winger RK, Lavin P, AZEPTIC Trial Investigators. A novel antimicrobial and antithrombotic lock solution for hemodialysis catheters: A multi-center, controlled, randomized trial. *Crit Care Med*. 2011 Apr; 39(4): 613-620.
35. Dogra GK, Herson H, Hutchison B, Irish AB, Heath CH, Golledge C, et al. Prevention of Tunneled Hemodialysis Catheter-Related Infections Using Catheter-Restricted Filling with Gentamicin and Citrate: A Randomized Controlled Study. *J Am Soc of Nephrol*. 2002 Aug; 13(8): 2133-2139.
36. Kim SH, Song KI, Chang JW, Kim SB, Sung SA, Jo SK, et al. Prevention of uncuffed hemodialysis catheter-related bacteremia using an antibiotic lock technique: A prospective, randomized clinical trial. *Kidney Int*. 2006 Jan; 69(1): 161-164.
37. Nori US, Manoharan A, Yee J, Besarab A. Comparison of low-dose gentamicin with minocycline as catheter lock solution in the prevention of catheter-related bacteremia. *Am J Kidney Dis*. 2006 Oct; 48(4): 596-605.
38. Al-Hwiesh AK, Abdul-Rahman IS. Successful prevention of tunneled, central catheter infection by antibiotic lock therapy using vancomycin and gentamycin. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2007 Jun; 18(2): 239-247.
39. Campos RP, do Nascimento MM, Chula DC, Riella MC. Minocycline-EDTA lock solution prevents catheter-related bacteremia in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Oct; 22: 1939-1945.

40. Filiopoulos V, Hadjiyannakos D, Koutis I, Trompouki S, Micha T, Lazarou D, et al. Approaches to prolong the use of uncuffed hemodialysis catheters: results of a randomized trial. *Am J Nephrol*. 2011 Mar; 33: 260-268.
41. Moran J, Sun S, Khababa I, Pedan A, Doss S, Schiller B. A randomized trial comparing gentamicin/citrate and heparin locks for central venous catheters in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2012 Jan; 59(1): 102-107.
42. Silva TNV, Mendes ML, Abrao JM, Caramori JT, Ponce D. Successful prevention of tunneled central catheter infection by antibiotic lock therapy using cefazolin and gentamicin. *Int Urol Nephrol*. 2012 Oct; 45: 1405-1413.
43. Moore CL, Besarab A, Ajluni M, Soi V, Peterson EL, Johnson LE, et al. Comparative effectiveness of two catheter locking solutions to reduce catheter-related bloodstream infection in hemodialysis patients. *Clin J Am Nephrol*. 2014 Jul; 9: 1232- 1239.
44. Hemmelgarn BR, Moist LM, Lock CE, Tonelli M, Manns BJ, Holden RM, et al. Prevention of dialysis catheter malfunction with recombinant tissue plasminogen activator. *N Engl J Med*. 2011 Jan; 364(4): 303-312.
45. Beathard GA. Catheter management protocol for catheter-related bacteremia prophylaxis. *Semin Dial*. 2013 Sep-Oct; 16(5): 403-405.
46. Labriola L, Crott R, Jadoul M. Preventing haemodialysis catheter-related bacteraemia with antimicrobial lock solutions: a meta-analysis of prospective randomized trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 May; 23: 166-1672.
47. Jaffer Y, Selby NM, Taal MW, Fluck RJ, McIntyre CW. A meta-analysis of hemodialysis catheter locking solutions in the prevention of catheter-related infection. *Am J of Kidney Dis*. 2008 Feb; 51: 233-241.
48. Yahav D, Rozen-Zvi B, Gaffer-Gvili A, Leibovici L, Gafter U, Paul M. Antimicrobial lock solutions for the prevention of infections associated with intravascular catheters in patients undergoing hemodialysis: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2008 Jul; 47: 83-93.

49. Rabindranath KS, Bansal T, Adams J, Das R, Shail R, MacLeod AM, et al. Systematic review of antimicrobials for the prevention of haemodialysis catheter-related infections. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Dec; 24: 3763-3774.
50. Landry DL, Braden GL, Gobeille SL, Haessler SD, Vaidya CK, Sweet SJ. Emergence of Gentamicin-Resistant Bacteremia in Hemodialysis Patients Receiving Gentamicin Lock Catheter Prophylaxis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Oct; 5: 1799-1804.
51. Snaterse M, Ruger W, Scholte Op Reimer WJ, Lucas C. Antibiotic-based catheter lock solutions for prevention of catheter-related bloodstream infection: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hosp Infect* 2011; 75: 1-11.
52. Zhao Y, Li Z, Zhang L, Yang J, Yang Y, Tang Y, et al. Citrate versus heparin lock for hemodialysis catheters: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2014 Mar; 63(3): 479-490.
53. Luther MK, Mermel LA, LaPlante KL. Comparison of ML8-X10 (a prototype oil-in-water micro-emulsion based on a novel free fatty acid), taurolidine/citrate/heparin and vancomycin/heparin antimicrobial lock solutions in the eradication of biofilm-producing staphylococci from central venous catheters. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Dec; 69(12): 3263-3267.
54. Liu Y, Zhang AQ, Cao L, Xia HT, Ma JJ. Taurolidine lock solutions for the prevention of catheter-related bloodstream infections: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013 Nov; 8(11): e79417. doi: 10.1371/journal.pone.0079417.
55. Liu H, Liu H, Deng J, Chen L, Yuan L, Wu Y. Preventing catheter-related bacteremia with taurolidine-citrate catheter locks: A systematic review and meta-analysis. *Blood Purif*. 2014; 37: 179-187.
56. Zcharioudakis IM, Zervou FN, Arvanitis M, Ziakas PD, Mermel LA, Mylonakis E. Antimicrobial lock solutions as a method to prevent central line -

Associated bloodstream infections: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014 Dec 15; 59(12):1741-1749.

57. Wang Y, Ivany JN, Perkovic V, Gallagher MP, Woodward M, Jardine MJ. Anticoagulants and antiplatelet agents for preventing central venous haemodialysis catheter malfunction in patients with end-stage kidney disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr; 4;4:CD009631. doi: 10.1002/14651858.CD009631.pub2.
58. Zhang J, Wang B, Li R, Ge L, Chen KH, Tian J. Does antimicrobial lock solution reduce catheter-related infections in hemodialysis patients with central venous catheters? A Bayesian network meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2017 Apr; 49(4): 701-716. Epub 2016 Dec 29.
59. Winnicki W, Herkner H, Lorenz M, Handisurya A, Kikic Z, Bielez B, et al. Taurolidine-based catheter lock regimen significantly reduces overall costs, infection, and dysfunction rates of tunneled hemodialysis catheters. *Kidney Int*. 2017 Sep; pii: S0085-2538(17)30495-7. doi: 10.1016/j.kint.2017.06.026.

**CAPÍTULO II – ARTIGO CIENTÍFICO  
EXPANDIDO**

# **Estudo Prospectivo e Comparativo do uso de *Lock* Terapia Profilática com Gentamicina/Cefazolina Versus Taurolidina/Citrato em Cateteres Tunelizados para Hemodiálise**

## **1. Resumo**

**Introdução:** Hemodiálise (HD) é a modalidade de terapia renal substitutiva mais amplamente utilizada no mundo e o uso de cateteres venosos centrais (CVC) tem aumentado como forma primária de acesso vascular para HD. Apesar da vantagem de obtenção imediata de acesso, a forte associação do CVC com infecções de corrente sanguínea (ICS), elevada morbidade e mortalidade vem direcionando inúmeros estudos com a finalidade de prevenir infecções relacionadas ao CVC na população em HD, destacando-se estudos com uso de *lock* terapia profilática. Diversas substâncias foram testadas em *lock* terapia profilática, porém a comparação entre drogas com ação antimicrobiana e antibióticos foi pouco estudada, sem determinação da melhor solução para profilaxia. Os objetivos deste trabalho foram comparar a eficácia do uso de antibioticoterapia em *lock* gentamicina + cefazolina versus o uso de taurolidina + citrato em relação às taxas ICS relacionadas a cateteres tunelizados e às complicações relacionadas à *lock* terapia (resistência bacteriana e oclusão trombótica). **Métodos:** Estudo *Quasi-experimental*, prospectivo e comparativo em dois centros de diálise, incluindo CVC tunelizados para HD com inserção no momento do estudo. Foram implantados 145 CVC em 127 pacientes, seguidos durante 15 meses consecutivos. Os pacientes foram alocados em cada grupo de acordo com o centro de hemodiálise pertencente: Grupo 1: 65 pacientes (77 CVC) em uso de antibiótico em *lock* (gentamicina 7,2 mg/ml + cefazolina 12 mg/ml + heparina 3500UI/ml). Grupo 2: 62 pacientes (68 CVC) em uso de taurolidina + citrato 4% + heparina 500UI/ml (taurolock<sup>TM</sup> -Hep 500). A densidade de incidência de infecção foi calculada pelo número de eventos por 1000 cateteres-dia. Curvas de sobrevida livre de ICS, IOS e complicação mecânica foram realizadas pelo método de Kaplan Meyer, bem como análise de regressão de Cox, incluindo as variáveis: grupo, sítio de cateter, tempo em

hemodiálise até o implante, comorbidades, idade e doença de base. **Resultados:** Os dois grupos foram semelhantes quanto ao sexo, idade, doença de base, comorbidades e tempo em HD. Não houve diferença entre os grupos quanto às prevalências de IOS e de ICS e densidade de incidência de ICS (G1=0,79 e x G2=1,10 eventos por 1000 cateteres-dia, p=0,18) e de IOS (G1=2,45 x G2=1,83 eventos por 1000 cateteres-dia, p=0,37). Os grupos também foram semelhantes quanto ao tempo livre de infecção e retirada do CVC. Porém, os grupos diferiram quanto aos agentes etiológicos nas IOS, sendo os Gram positivos oxacilina resistentes mais frequentes no grupo 1 (38,7% x 5%, p=0,017) e quanto aos motivos da retirada do CVC, sendo a utilização da FAV maior no grupo 2 (0 x 33,3%, p<0,001) e a oclusão trombótica mais frequente no grupo 1 (52,6 x 25%, p=0,028). Na análise de regressão de Cox, o sítio em veia jugular foi fator protetor para retirada de cateter por todas as causas (HR: 0,41; IC 95% 0,19- 0,91) e por complicação mecânica (HR: 0,16; IC 95% 0,065-0,41) e apenas o IOS foi fator de risco para retirada do cateter por todas as causas (HR: 1,79; IC 95% 1,04-3,07) e por complicação mecânica (HR: 5,64; IC 95% 1,65-19,33). **Conclusão:** A eficácia de ambas as soluções (antibióticos e antimicrobianos não antibióticos) em lock foi semelhante na prevenção das infecções relacionadas ao CVC tunelizado para HD. Entretanto, no grupo gentamicina/cefazolina houve maior presença de cepas resistentes à oxacilina. O maior número de bactérias resistentes à oxacilina no grupo gentamicina/cefazolina alerta para riscos de indução de resistência bacteriana com uso profilático de lock com antibióticos em CVC de longa permanência.

**Palavras-chave:** hemodiálise, cateter tunelizado, infecção de corrente sanguínea, prevenção, lock terapia.

## Abstract

**Background:** Hemodialysis (HD) is the most widely used renal replacement therapy modality, and the use of central venous catheters (CVC) has increased as primary form of vascular access for hemodialysis. Despite the immediate possibility of use, there is a strong association between CVC and bloodstream infection (BSI) high morbidity and mortality, so several trials have been directed at the prevention of catheter-related bloodstream infection (CRBI) on dialysis population, highlighting studies using prophylactic lock therapy. A number of substances has been tested as prophylactic lock therapy, but the comparison between antimicrobials and antibiotic drugs was not tested enough, and the best prophylactic lock solution remain undetermined. The aim of the study was to compare the efficacy of catheter-restricted filling using antibiotic solution (cefazolin plus gentamicin plus heparin) versus antimicrobial solution (taurolidine plus citrate) regarding CRBI rates and to identify its adverse effects, including bacterial resistance and thrombotic events. **Methods:** A Quasi-experimental study. Prospective and comparative, developed in two dialysis centers, including incidents long permanence CVC for HD. 145 CVC were implanted in 127 patients HD and followed up for 15 months. The patients were allocated in each group according the hemodialysis center: Group 1: 65 patients (77 CVC) using antibiotic lock solution (gentamicin 7,2mg /ml + cefazolin 12mg /ml + heparin 3500 IU /ml). Group 2: 62 patients (68 CVC) using taurolidine citrate + 4% + Heparin 500 IU /ml (Taurolock-TM-Hep 500). The incidence density of infection was calculated by the number of events per 1000 catheter-day. ICS, IOS and mechanical complication free survival curves were performed using the Kaplan Meyer method, as well as proportional hazards Cox model, including the following variables: group, catheter site, hemodialysis time to implant, comorbidities, age and CKD causal disease. **Results:** The two groups were similar for sex, age, causal disease, comorbidities and HD time. There was no difference between the groups regarding the prevalence of exit site infection (ESI) and BI as the same for the density of CRBI incidence ( $G1 = 0.79$  events per 1000 day catheters  $\times$   $G2 = 1.10$  events per 1000 day catheters,  $p = 0.18$ ) and ESI ( $G1 = 2.45 \times G2 = 1.83$  events per 1000 day catheters,  $p = 0.37$ ).

Infection free time and catheter withdrawal rate were similar between the groups. However, the groups differed for ESI agents, with gram-positive oxacillin-resistant more frequent in group 1 (31.8 x 5%,  $p = 0.003$ ) and for the reasons for catheter removal, being AVF use more frequent in group 2 (0 x 33.3%,  $p < 0.001$ ) and mechanical complication in group 1 (52.6 x 25%,  $p = 0.028$ ). In the Cox regression analysis, the jugular vein site was a protective factor for catheter removal from all causes (HR: 0.41, 95% CI 0.19-0.91) and mechanical complication (HR: 0.16, 95% CI 0.065-0.41), and only IOS was a risk factor for catheter removal from all causes (HR: 1.79, 95% CI 1.04-3.07) and mechanical complication (HR: 5.64, 95% CI 1.65-19.3). **Conclusion:** The efficacy of both lock solutions (antibiotics and antimicrobials no antibiotics) was similar in preventing infections related to tunneled CVC for hemodialysis. However, in group 1 there were more oxacillin-resistant strains. The highest number of oxacillin-resistant bacteria in the gentamicin/cefazolin group warns against the risk of induction bacterial resistant with prophylactic use of lock with antibiotics in long-term CVC.

**Key words:** Hemodialysis, tunneled catheter, bloodstream infection, prevention, lock therapy.

## 2. Introdução

A hemodiálise (HD) é a modalidade de terapia dialítica mais amplamente utilizada em todo o mundo. No Brasil, a frequência de pacientes em HD de acordo com o censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) da SBN de 2016, é de 92,1%, versus 7,9% em diálise peritoneal (DP)<sup>1</sup>.

A obtenção de um acesso vascular é essencial para realização do tratamento hemodialítico, seja através do implante de cateter por uma veia central (CVC) ou pela confecção de um acesso periférico que constitui a fístula arteriovenosa (FAV) ou enxerto arteriovenoso (EAV). O acesso vascular representa importante fator de risco para bacteremia, hospitalização e mortalidade nos pacientes em HD<sup>2-3</sup>. Apesar da vantagem de obtenção imediata de acesso, o CVC é o que mais se associa com infecções de corrente sanguínea (ICS), com elevadas taxas de morbidade e mortalidade, bem como com alto custo no tratamento hemodialítico<sup>2-4</sup>.

*Guidelines* como o do KDOQI (The National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative- Clinical Practice Guidelines) desencorajam o uso de cateter como acesso para HD, sugerindo que menos de 10% dos pacientes devam utilizar esta via como acesso<sup>5</sup>. Porém, apesar das recomendações e evidências do aumento de complicações infecciosas e mecânicas, em torno de 80% dos pacientes iniciam o tratamento de hemodiálise com uso de CVC nos EUA<sup>6</sup>. A elevada incidência do uso de cateteres para HD se associa ao perfil atual de pacientes renais crônicos, com crescente número de idosos em terapia renal substitutiva concomitante a maior expectativa de vida populacional, presença de comorbidades, maior fragilidade dos pacientes e consequentes altas taxas de falência primária da FAV<sup>7,8</sup>.

As taxas de infecção de corrente sanguínea (ICS) nos pacientes em HD são maiores nos pacientes com CVC, aumentando linearmente com o maior tempo de uso do cateter<sup>9,10</sup>. Em comparação ao uso de FAV, o risco relativo de ICS é de 1.47 (95% IC, 0.36-5.96) para EAV, 8.49 (95% IC, 3.03-23.78) para CVC com *cuff*, e 9.87 (95% IC, 3.46-28.20) para CVC sem *cuff*<sup>11</sup>. A densidade de incidência de ICS relacionada ao CVC varia de 0,5-6,6 casos por 1000 cateteres/dia, com grande

variabilidade nas taxas em decorrência de diferenças nas definições de ICS relacionadas ao cateter e, mais provavelmente, por diversidade clínica no manejo dos pacientes e adesão aos protocolos de cuidados com CVC<sup>12</sup>.

A utilização intraluminal nos cateteres para HD de soluções em elevada concentração com propriedades antitrombóticas e antimicrobianas, conhecida como *lock* terapia ou selo-terapia, tem sido proposta na tentativa de prevenção dos principais mecanismos de morbidade e mortalidade associados ao CVC: disfunção por trombose e infecção<sup>13,14</sup>.

Nas últimas décadas metanálises e revisões sistemáticas já mostraram os benefícios da *lock* terapia profilática em comparação à heparina na redução da incidência de ICS relacionadas a cateteres centrais e de forma bem significativa na população de pacientes em HD<sup>15-25</sup>. Porém, pela heterogeneidade nos estudos englobados nas metanálises, diversas populações analisadas, curto seguimento, pequeno número amostral e falta de análises comparando entre si as terapêuticas utilizadas, a solução ideal para *lock* terapia profilática bem como seus efeitos adversos em longo prazo ainda não foram determinados.

Até o presente momento, apenas um ensaio clínico foi publicado comparado o uso de soluções antimicrobianas com o uso de antibióticos em *lock* terapia profilática quanto à incidência de ICS relacionadas a cateter. Entretanto, este estudo de Filiopoulos e cols<sup>26</sup> foi realizado em cateteres não tunelizados para hemodiálise, avaliando uso de gentamicina/heparina versus taurolidina/citrato versus heparina (grupo controle histórico), com seguimento de apenas três meses. Ambas as soluções antimicrobianas foram semelhantes em reduzir as taxas de bacteremia relacionada a cateter, porém superiores à heparina, com taxas similares de trombose.

Desta forma o presente trabalho tem como objetivo a comparação de *lock* terapia profilática com uso de gentamicina + cefazolina versus o uso de taurolidina + citrato em relação às taxas de ICS relacionadas a cateteres tunelizados, assim como avaliar a indução de resistência bacteriana em pacientes hemodialíticos e as complicações mecânicas associadas ao CVC de longa permanência nos dois grupos de tratamento.

### Hipótese

A prevalência de ICS relacionada a cateteres tunelizados em pacientes em HD crônica tratados com *lock* terapia profilática com taurolidina/citrato versus gentamicina/cefazolina é semelhante, porém as complicações indução de resistência bacteriana e oclusão trombótica do CVC diferem estatisticamente, sendo menores nos pacientes que recebem taurolidina/citrato como *lock* terapia.

### **3. Objetivo**

O presente trabalho teve como objetivo principal comparar o uso da gentamicina/cefazolina/heparina com o uso de taurolidina/citrato ambos em *lock* terapia profilática, na redução de ICS relacionada a cateteres tunelizados em pacientes em HD crônica e como objetivos secundários identificar os efeitos adversos dos dois tipos de *lock* terapia: oclusão trombótica dos CVC e indução de resistência bacteriana aos antibióticos.

### **4. Metodologia**

#### 4.1 Pacientes:

Estudo *quasi-experimental*, prospectivo, do tipo ensaio clínico que avaliou a diferença na densidade de incidência de infecção em cateteres tunelizados para hemodiálise, através do uso de *lock* terapia profilática com antibióticos versus uso de solução não-antibiótico, mas com ação antimicrobiana.

O estudo foi realizado com pacientes prevalentes e incidentes em HD em uso de CVC de longa permanência implantados no momento de inclusão no estudo (incidentes), acompanhados nas Unidades de Diálise do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina de Botucatu e do Hospital Estadual de Bauru, durante 15 meses consecutivos, com início em 01 de novembro de 2014 e término em 29 de fevereiro de 2016.

Os pacientes foram alocados em dois grupos pelo centro de diálise onde realizavam a terapia renal substitutiva e substância em *lock* prescrita:

Grupo 1: Pacientes em uso de antibiótico em *lock* + heparina, realizando HD no HC da faculdade de Medicina de Botucatu.

Grupo 2: Paciente em uso de taurolidina + citrato + heparina, realizando HD no Hospital Estadual de Bauru.

No grupo 1, os antibióticos utilizados foram gentamicina na concentração de 7,2mg/ml + cefazolina 12mg/ml + heparina 3500 UI/ml até o preenchimento de todo o lúmen do cateter, de acordo com o tamanho do mesmo (1,6ml, 1,9ml, 2,1ml, 3,1ml).

No grupo 2, a solução utilizada era composta de taurolidina, citrato 4% e heparina 500UI/ml (*taurolockTM -Hep 500*), até o preenchimento de todo o lúmen do cateter, de acordo com o tamanho do mesmo (1,6ml, 1,9ml, 2,1ml, 3,1ml)

Os pacientes permaneceram com as soluções em *lock* durante o período interdialítico, em torno de 48h, exceto aos finais de semana, quando totalizaram 72h de permanência.

Foram excluídos do estudo os pacientes menores de 18 anos, gestantes, com outros tipos de acessos dialíticos que não os cateteres tunelizados e em vigência de infecção no momento do início do estudo.

#### 4.2 Considerações Éticas

Este projeto submetido por intermédio da plataforma Brasil e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa local (Anexos 1 e 2).

Registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (REBEC- TRIAL: RBR-6VFG7R) (Anexo 3)

Termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pelo paciente ou representante legal, aceitando em participar do protocolo após explicações detalhadas de todas as suas etapas (Anexo 4).

#### 4.3 Protocolo de estudo:

O implante do cateter tunelizado foi realizado pela equipe de nefrologia ou cirurgia vascular do HEB e HC-UNESP de Botucatu, nos pacientes em

hemodiálise sem acesso vascular definitivo, com necessidade de manter cateter de longa permanência para HD.

Os cateteres eram tunelizados com *cuff* e de uso exclusivo para HD do modelo *Tal Palindrome, Kendall, Div. Tyco Healthcare Mansfield, MA, EUA*.

O implante e a manipulação dos cateteres a cada sessão de hemodiálise eram realizados seguindo as normas preconizadas no *Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections*<sup>27</sup>, incluindo o uso de cloroexedina degermante e alcoólica em ambos os centros. O curativo dos cateteres era realizado de forma semelhante em ambos os centros de diálise, com uso de filme transparente e semipermeável. Em pacientes com alguma contra-indicação como alergia cutânea, o curativo era realizado com gaze estéril.

Foram incluídos no estudo os pacientes que já realizavam hemodiálise e os pacientes novos em terapia (prevalentes e incidentes respectivamente), porém somente foram incluídos CVC tunelizados com implante no momento de entrada no estudo.

O protocolo de estudo foi composto por dados clínicos, laboratoriais e de avaliação das complicações infecciosas relacionadas aos CVC de longa permanência durante as sessões de HD.

#### 4.4 Parâmetros Laboratoriais:

A cada evento de bacteremia ou suspeita clínica de ICS foram coletadas duas amostras de hemocultura- 01 amostra central (do cateter) e outra periférica.

A análise das hemoculturas foi realizada por meio de automação- BacT/ALERT® 3D - bioMérieux. Automação em identificação e teste de sensibilidade- VITEK® 2 Compact - bioMérieux.

Na suspeita de infecção de orifício de saída com presença de secreção local, foi coletada amostra para cultura e semeada em meios específicos (Agar-sangue, Agar-macConkey e Agar-manitol).

#### 4.5 Diagnóstico e tratamento das complicações infecciosas relacionadas ao cateter:

Os pacientes que apresentaram sinais e sintomas sugestivos ICS como bacteremia ou hipotensão inexplicadas, náuseas, vômitos, alteração do nível de consciência sem causa específica durante as sessões de hemodiálise e sem outro foco infeccioso aparente, tiveram como hipótese diagnóstica ICS relacionada ao cateter, confirmadas com crescimento em hemocultura central e periférica. Os critérios diagnósticos de ICS foram baseados no *guidelines* para diagnóstico e manejo de infecção intravascular relacionada a cateter de Mermel e cols<sup>28</sup>. Entretanto, os casos de infecção sem qualquer outro foco aparente na presença do CVC, mesmo com hemocultura negativa, foram considerados como ICS relacionada a cateter pelo histórico de hemoculturas negativas nos centros envolvidos no estudo<sup>29</sup> e pela gravidade e potencial de complicação da ICS relacionada a cateter.

Em todo evento de bacteremia, as hemoculturas foram coletadas antes do início de antibioticoterapia empírica.

O tratamento inicial das ICS foi realizado de acordo com protocolo de cada centro de hemodiálise: Grupo I- cobertura para gram positivo- Vancomicina 15 mg/kg, endovenoso (EV) na sessão de hemodiálise associado à cobertura para gram negativos com uso de levofloxacina 500mg EV após HD. O tempo de tratamento foi de 14 a 21 dias.

Grupo II - cobertura para cocos gram positivos com cefazolina 2g EV após as sessões de HD somente nos pacientes em vigência da primeira ICS e sem internações nos últimos três meses. Para os pacientes com sintomas graves como choque séptico, uso prévio de antibióticos de largo espectro ou internação nos últimos três meses, o tratamento foi realizado com vancomicina 15mg/kg EV na sessão de hemodiálise associado à cobertura para gram negativos com uso de levofloxacina 500mg EV ou ceftazidima 2g EV após HD. O tempo de tratamento foi de 14 a 21 dias.

A retirada do cateter tunelizado foi indicada na presença de choque séptico e de complicações infecciosas metastáticas e ausência de resposta ao tratamento antimicrobiano após 48h.

O diagnóstico de infecção de orifício de saída (IOS) foi realizado na presença de hiperemia ou secreção no orifício de saída do cateter e porção mais externa do túnel abaixo do *cuff*<sup>28</sup>. Foi realizada coleta de secreção para cultura e início do tratamento com cefalosporina de primeira geração ou quinolonas. Nos casos persistência de secreção após 14 dias de tratamento guiado por antibiograma foi indicada a troca do cateter no mesmo sítio de punção, com confecção de novo túnel e orifício de saída.

#### 4.6 Avaliação das complicações relacionadas ao uso da *lock* antibioticoterapia:

As complicações relacionadas ao uso da selo-terapia avaliadas foram a retirada do CVC por ocorrência da oclusão trombótica dos cateteres e a indução de resistência bacteriana.

A indução de resistência bacteriana foi definida como presença de infecções por bactérias oxacilina-resistentes, bactérias gram negativas resistentes à gentamicina e surgimento de *enterococcus* resistente à vancomicina.

#### 4.7 Interrupção do protocolo

Os pacientes foram acompanhados pela mesma equipe de pesquisa, durante todas as sessões de hemodiálise, a partir do momento do início do estudo do cateter até o desfecho do cateter (retirada do cateter por confecção do acesso definitivo ou por falência no tratamento de complicação infecciosa ou mecânica, mudança de método dialítico, transplante ou óbito do paciente).

#### 4.8 Análise Estatística

Os resultados foram apresentados como média  $\pm$  desvio padrão ou mediana, de acordo com as características de normalidade de cada variável.

Foram utilizados diferentes testes estatísticos, de acordo com as particularidades estudadas, considerando como significativo um valor de 5% ( $p < 0.05$ ).

Foi calculado tamanho amostral de no mínimo 59 pacientes em cada grupo, considerando-se erro alfa de 5%, erro beta de 20%, obtenção de um poder estatístico de 80% e detecção de diferença de complicações indução de resistência bacteriana ou oclusão trombótica entre os grupos de 20%.

A partir do protocolo de estudo, os dados foram digitados em planilha eletrônica e verificados possíveis erros de digitação e sua análise foi feita com auxílio do programa estatístico *STATA 8.0* (Statacorp, 2004).

Os pacientes foram divididos em dois grupos (controle e intervenção) e comparados quanto às variáveis contínuas e paramétricas utilizando o *test t* e o teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para os dados contínuos não paramétricos. Os testes do *Chi-Quadrado* ou *Fisher* foram usados para comparar proporções.

Análises de regressão logística simples foram realizadas para os desfechos ICS, IOS e complicação mecânica para as variáveis: hipertensão arterial sistêmica (HAS), tabagismo, doença de base, sítio de implante do CVC, doença cardiovascular (DCV), diabetes mellitus (DM), número de dias em HD antes do implante e número de dias com cateter. Foram incluídas na análise de regressão logística múltipla as variáveis que apresentaram valor de  $p < 0,1$  na análise univariada.

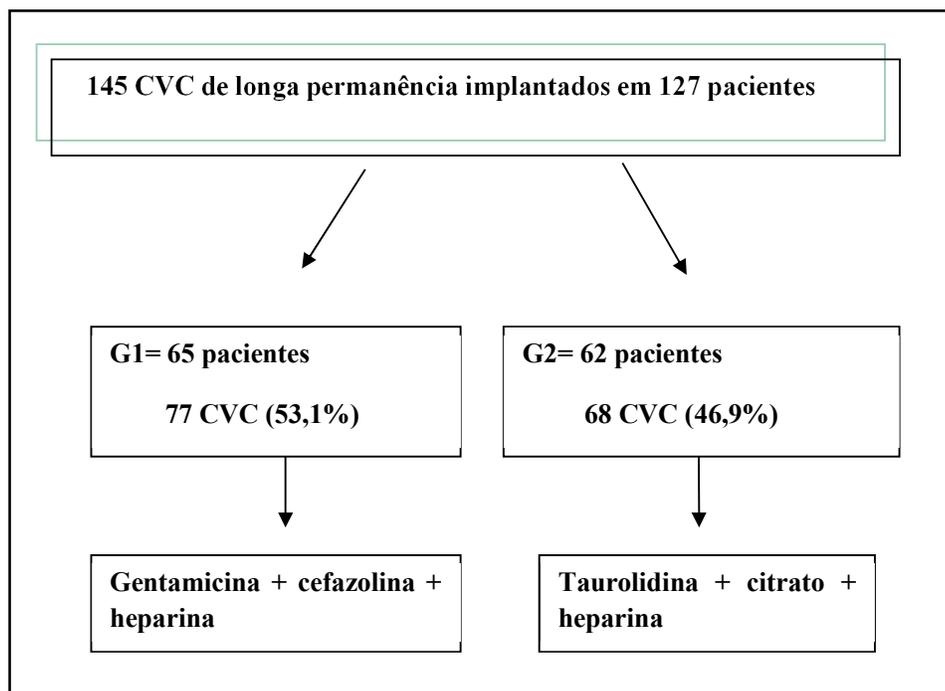
Ao final do estudo foram construídas curvas de tempo livre de ICS, IOS e complicação mecânica pelo método *Kaplan-Meyer* e a comparação entre os dois grupos foi realizada utilizando-se o teste de *Log rank*.

Análise de regressão de Cox foi realizada para avaliação do impacto das variáveis idade, grupo, comorbidades, sítio do cateter, doença de base e tempo em HD até o implante do CVC nos desfechos de retirada de cateter por qualquer causa, por complicação mecânica e infecciosa.

## **5. Resultados**

No período de 01 de novembro de 2014 até 29 de fevereiro de 2016 foram implantados 145 CVC tunelizados em 127 pacientes com DRC estágio 5, sendo 65 pacientes no grupo 1, controle, gentamicina e cefazolina como *lock*

terapia profilática e 62 pacientes no grupo 2, intervenção, taurolidina+ citrato como *lock* terapia profilática. A figura 1 mostra esta distribuição.



**Figura 1:** Distribuição dos pacientes em cada grupo estudado.

A média de idade da população geral estudada foi de  $60,8 \pm 15$  anos, com predomínio do sexo masculino (57,4%), sendo o DM a principal etiologia da DRC (42,5%) e comorbidades como hipertensão, tabagismo e DCV presentes em 90,6; 29,1 e 41,7% dos pacientes, respectivamente. A mediana do tempo em diálise antes do implante do CVC tunelizado foi de 54 dias (12- 846) e a veia jugular interna foi o principal sítio (93,7%).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos G1 e G2 com relação à idade ( $G1= 60,2 \pm 15,7$  x  $G2= 61,5 \pm 14,3$  anos,  $p=0,56$ ), predomínio de sexo masculino ( $G1= 50,8$  x  $G2=64,5\%$ ,  $p=0,39$ ), nefropatia diabética como a principal causa de DRC ( $G1=38,4$  x  $G2=46,8$  %,  $p=0,44$ ), presença de comorbidades como DCV ( $G1=47,7$  x  $G2= 35,5\%$ ,  $p=0,22$ ), HAS ( $G1=90,8$  x  $G2=90,3\%$ ,  $p=0,83$ ) e diabetes mellitus ( $G1= 49,2$  x  $G2= 56,4\%$ ,  $p=0,52$ ). Houve diferença entre os grupos quanto ao tabagismo, que foi mais frequente no grupo 2 (20 x 38,7%,  $p=0,014$ ).

O tempo de tratamento hemodialítico até o implante do cateter foi muito variável, porém sem diferença significativa entre os dois grupos (G1=31 (6-944) x G2 = 93 (36-827),  $p=0,09$ ). As características clínicas dos pacientes dos G1 e G2 são mostradas na tabela 1

Nos 145 cateteres implantados, a veia jugular interna foi o principal sítio de implante do CVC nos dois grupos, porém mais frequente no grupo 2 (G1=85,7 x G2= 98,5%,  $p=0,013$ ), para os demais sítios as proporções foram: 3,9% de CVC em veia subclávia no grupo 1, ausente no grupo 2 ( $p=0,29$ ) e para o sítio femoral G1= 10,3% e G2= 1,5% ( $p=0,06$ ).

Previamente ao uso de *lock* terapia a densidade de incidência de infecção nos centros estudados era no grupo 1 de 9,8/ 1000 cateteres-dia para IOS e de 1,97/ 1000 cateteres-dia para ICS e no grupo 2 de 3,5 e 1,74/1000 cateteres-dia para IOS e ICS, respectivamente.

Não houve diferença entre os grupos quanto à prevalência de IOS (40 x 29,4%,  $p=0,17$ ) e de ICS (12,9 x 17,6%,  $p=0,43$ ) e quanto à densidade de incidência de ICS (G1=0,79 eventos por 1000 cateteres-dia x G2=1,10 eventos por 1000 cateteres-dia,  $p=0,18$ ) e densidade de incidência de IOS (G1=2,45 eventos por 1000 cateteres-dia x G2=1,83 eventos por 1000 cateteres-dia,  $p=0,37$ ). O tempo livre de infecção foi semelhante entre os grupos (G1=106 (40-184) x G2=147 (40-189) dias,  $p=0,59$ ), conforme mostra a tabela 2.

**Tabela 1.** Características clínicas dos 127 pacientes com cateteres de longa permanência para hemodiálise nos grupos 1 e 2

Características	Grupo 1 n=65	Grupo 2 n= 62	p
Sexo (m)%	33 (50,8)	40 (64,5)	0,39
Idade (anos) <sup>a</sup>	60,2 ±15,7	61,5 ±14,3	0,56
<b>Causa da DRC (%)</b>			
Diabetes	25 (38,4)	29 (46,8)	0,44
Hipertensão	11 (16,9)	11 (17,7)	0,90
Glomerulopatias	10 (15,4)	4 (6,4)	0,18
Indeterminada	7 (10,8)	5 (8,1)	0,82
Outras	12 (18,5)	13 (21)	0,89
<b>Comorbidades (%)</b>			
DM	32 (49,2)	35 (56,4)	0,52
DCV	31 (47,7)	22 (35,5)	0,22
HAS	59 (90,8)	56 (90,3)	0,83
Tabagismo	13 (20)	24 (38,7)	0,014
<b>Tempo em diálise (dias)<sup>b</sup></b>	31 (6-944)	93 (26-827)	0,09

<sup>a</sup> Valores são média ± SD, <sup>b</sup> Valores em mediana e intervalo interquartilico.

Sexo (m) masculino; DRC: doença renal crônica; DM: diabetes mellitus; DCV: doença cardiovascular; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

**Tabela 2:** Prevalência de IOS e ICS relacionada ao cateter de hemodiálise no grupo 1 e grupo 2

	Grupo 1 n=77	Grupo 2 n= 68	p
IOS (%)	31 (40)	20 (29,4)	0,17
ICS (%)	10 (12,9)	12 (17,6)	0,43
Número total CVC dia	12640	10929	
IOS/1000 cateteres-dia	2,45	1,83	0,37
ICS/1000 cateteres-dia	0,79	1,10	0,18
Mediana de tempo livre de infecção (dias) <sup>a</sup>	106 (40-184)	147 (40-189)	0,59
Tempo com cateter (dias) <sup>a</sup>	183,5 (66-206)	185 (92-208)	0,37

<sup>a</sup>Valores em mediana e intervalo interquartilico.

IOS: infecção de orifício de saída; ICS: infecção de corrente sanguínea, CVC: cateter venoso central.

Na análise de desfecho das infecções relacionadas ao cateter, os grupos foram semelhantes quanto às taxas de cura, tanto para IOS (96,8 x 95%, p=0,75), quanto para ICS (80% x 75%, p=0,78), conforme mostram as tabelas 3 e 4. Os dois grupos foram semelhantes quanto aos agentes etiológicos dos episódios de ICS, com predomínio de cultura negativa em ambos os grupos (80 x 58,4%, p=0,38), seguida de agentes gram positivos (10 x 33,3%, p=0,32). Também houve grande número de culturas negativas na secreção de orifício de saída (32,2 x 50%, p=0,33), tabelas 3 e 4.

Os agentes gram positivos foram os mais frequentes em ambos os grupos nas IOS (38,7% x 20%, p=0,27). Não houve diferença quanto à resistência dos antimicrobianos nas ICS, porém, houve quanto à IOS. No grupo 1, a prevalência de Gram positivos oxacilina-resistentes foi significativamente maior do que no grupo 2 (38,7 x 5%, p=0,017).

**Tabela 3:** Evolução e agentes etiológicos das IOS

	Grupo 1 n=31	Grupo 2 n=20	p
<b>Desfecho</b>			
Resolução	30 (96,8)	19 (95)	0,75
retirada CVC	1 (3,2)	1 (5)	0,99
<b>Agentes</b>			
Gram positivo	12 (38,7)	4 (20)	0,27
Gram negativo	8 (25,8)	4 (20)	0,74
Cultura negativa	10 (32,1)	10 (50)	0,33
Não coletado	1 (3,3)	2 (10)	0,55
Gram positivo oxa R	12 (38,7)	1 (5)	0,017
Gram negativo multiR	2 (6,4)	0 (0)	0,51

CVC: cateter venoso central. Oxa R: oxacilina-resistentes; MultiR: multirresistente

**Tabela 4:** Evolução e agentes etiológicos das ICS

	Grupo 1 n=10	Grupo 2 n=12	p
<b>Desfecho</b>			
Resolução	8 (80)	9 (75)	0,78
retirada CVC	2 (20)	3 (25)	0,99
<b>Agentes</b>			
Gram positivo	1 (10)	4 (33,3)	0,32
Gram negativo	1 (10)	1 (8,3)	0,99
Cultura negativa	8 (80)	7 (58,4)	0,38
Gram positivo oxa R	1 (10)	2 (16,7)	0,99
Gram negativo multiR	1 (10)	0 (0)	0,45

CVC: cateter venoso central. Oxa R: oxacilina-resistentes; MultiR: multirresistentes

Com relação à retirada do cateter, não houve diferença entre os grupos (49,3 x 52,9%, p=0,85). Porém a etiologia da remoção diferiu, sendo as complicações mecânicas mais frequentes no G1 (52,6 x 25%, p=0,028) e a utilização de FAV mais frequente no grupo 2 (0 x 33,3%, p<0,001). A tabela 5 apresenta os dados relacionados às causas de retirada do cateter. Em uma segunda análise, foram excluídos os pacientes que tiveram a confecção da FAV como causa da retirada do CVC, por considerar uma razão positiva, deixando-se de observar diferenças entre os grupos quanto às etiologias da remoção dos CVC (tabela 6).

**Tabela 5:** Remoção e causas de retirada do cateter de longa permanência

	Grupo 1 n=77	Grupo 2 n=68	p
Remoção (%)	38 (49,3)	36 (52,9)	0,85
<b>Causas da remoção (%)</b>			
Uso de FAV	0 (0)	12 (33,3)	<0,001
Infecciosas	2 (5,2)	5 (13,9)	0,25
Complicação mecânica	20 (52,6)	9 (25)	0,028
Óbitos/transferências/transplante	16 (42,2)	10 (27,8)	0,29

FAV: fístula arteriovenosa

**Tabela 6:** Causas de retirada do cateter de longa permanência

	Grupo 1 n=38	Grupo 2 n=24	p
<b>Causas da remoção (%)</b>			
Infeciosas	2 (5,2)	5 (20,9)	0,09
Complicação mecânica	20 (52,6)	9 (37,8)	0,36
Óbitos/transferências/transplante	16 (42,2)	10 (41,2)	0,81

Os grupos não apresentaram diferenças significativas nas curvas de tempo livre de infecção tanto de IOS como de ICS (figuras 2 e 3), bem como na curva de tempo livre de complicação mecânica, apesar de diferença estatística na comparação inicial dos grupos (figura 4).

Foram realizadas análises de regressão logística simples e múltipla para identificar os fatores associados à ICS, à IOS e à complicação mecânica. Não foram identificadas variáveis associadas à ICS, enquanto o número de dias com CVC associou-se à IOS (OR=7,79, IC 1,02 - 1,12,  $p=0,0052$ ) e à complicação mecânica (OR 11,98, IC 0,98 - 0,99,  $p= 0,0006$ ).

Na análise de regressão de Cox, o sítio em veia jugular foi fator protetor para retirada de cateter por todas as causas (HR: 0,41; IC 95% 0,19- 0,91) e por complicação mecânica (HR: 0,16; IC 95% 0,065-0,41) e apenas o IOS foi fator de risco para retirada do cateter por todas as causas (HR: 1,79; IC 95% 1,04-3,07) e por complicação mecânica (HR: 5,64; IC 95% 1,65-19,33). Não foram identificados fatores associados a retirada por infecção, exceto os próprios eventos de IOS e ICS, conforme mostra a tabela 7.

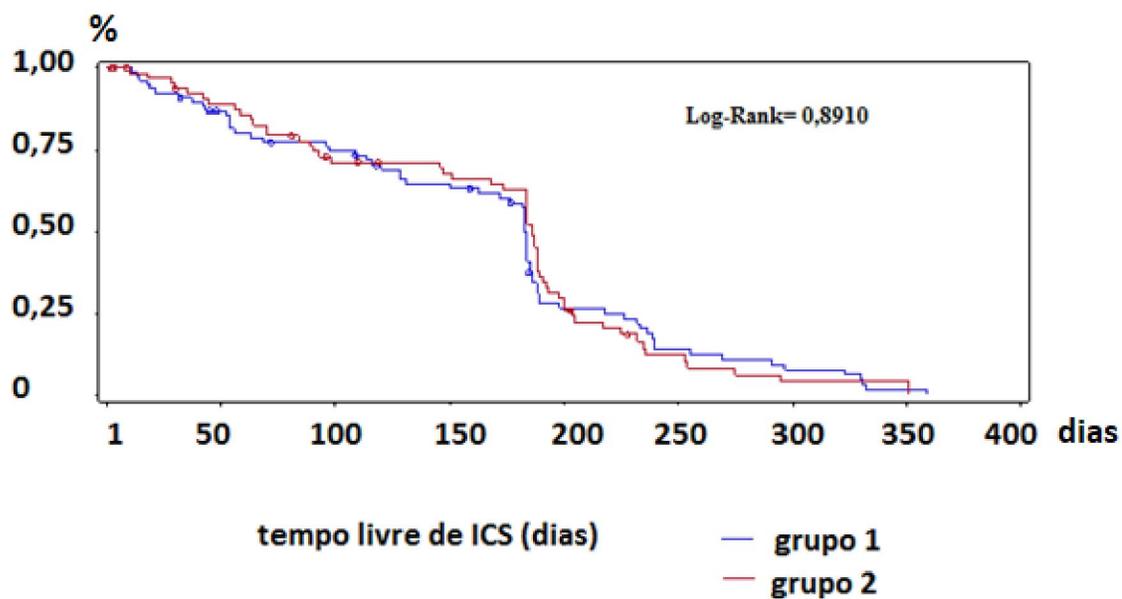


Figura 2: Curva de tempo livre de infecção de corrente sanguínea (ICS)

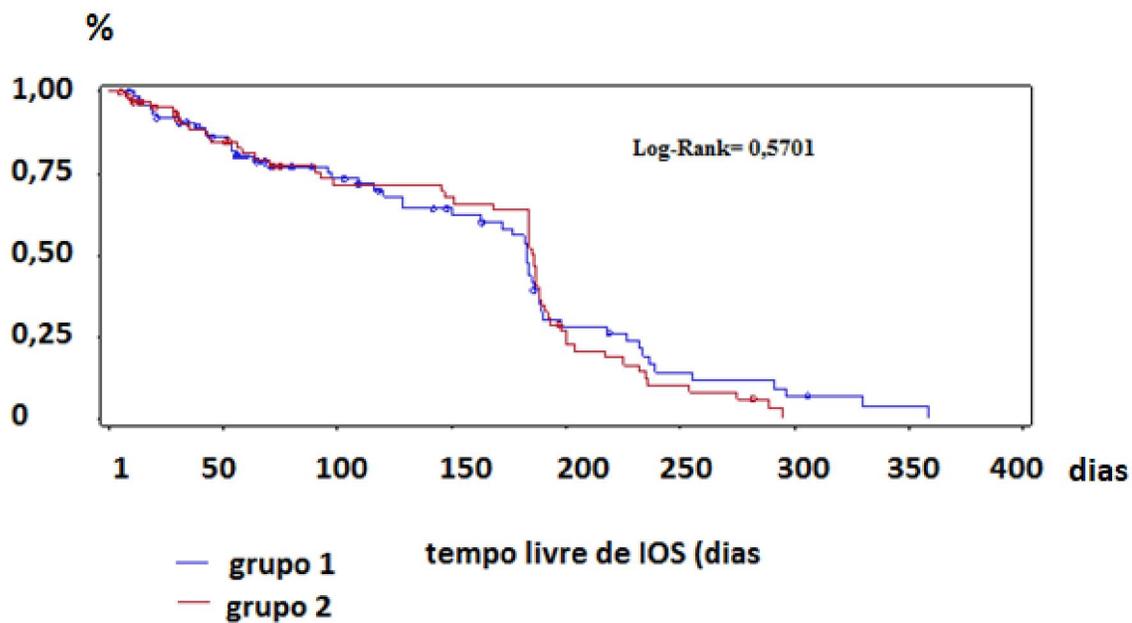


Figura 3: Curva de tempo livre de infecção de orifício de saída (IOS)

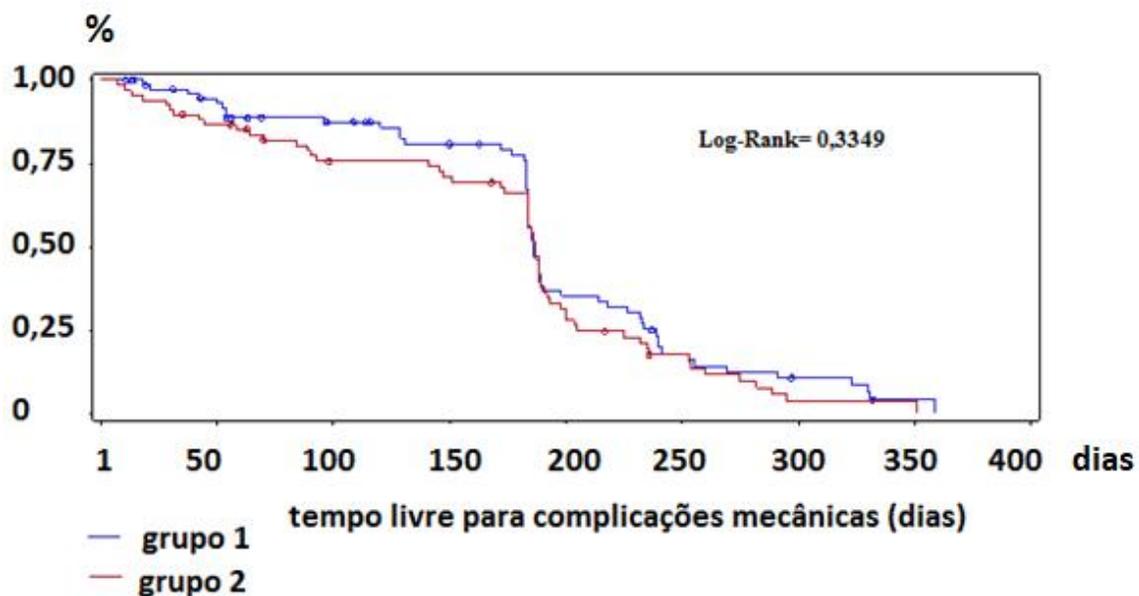


Figura 4: Curva de tempo livre de complicação mecânica

Tabela 7: Modelo final de regressão multivariada de Cox, com HR e intervalo de confiança de 95% para a retirada de cateter venoso central de tunelizado por qualquer causa e por complicação mecânica.

Retirada do CVC por	HR	IC 95%	P
<b>Qualquer causa</b>			
Grupo (1 vs 2)	1,11	0,98-2,35	0,77
DM	1,24	0,97-3,31	0,58
<b>IOS</b>	<b>1,79</b>	<b>1,04-3,07</b>	<b>0,018</b>
ICS	1,29	0,98-2,99	0,90
Tabagismo	1,08	0,97-1,97	0,75
<b>Sítio (VJI vs outros)</b>	<b>0,41</b>	<b>0,19-0,91</b>	<b>0,028</b>
Tempo em HD	1,31	0,97-2,14	0,87
<b>Complicação mecânica</b>			
Grupo (1 vs 2)	1,17	0,98-2,19	0,24
DM	1,27	0,96-3,17	0,98
<b>IOS</b>	<b>5,64</b>	<b>1,65-19,33</b>	<b>0,006</b>
ICS	1,91	0,98-4,99	0,56
Tabagismo	1,18	0,99-2,68	0,39
<b>Sítio (VJI vs outros)</b>	<b>0,16</b>	<b>0,065-0,41</b>	<b>&lt;0,001</b>
Tempo em HD	1,24	0,97-3,21	<b>0,76</b>

HR: razão de risco; IC95%: intervalo de confiança de 95%  
 CVC: cateter venoso central; DM: Diabetes Mellitus, ICS: Infecção corrente sanguínea, IOS: Infecção de orifício de saída; VJI: Veia jugular interna; HD: hemodiálise.

## 6. Discussão

A literatura nas últimas décadas se mostrou ampla em ensaios clínicos com *lock* terapia na profilaxia de infecções relacionadas ao uso de cateteres venosos, principalmente em populações de risco e com uso prevalente desses dispositivos como pacientes em HD<sup>26,29-44</sup>. O principal fator motivador para a gama de estudos nesta área é a elevada morbidade e mortalidade associada ao uso do CVC, principalmente relacionada com eventos de bacteremia e sepse<sup>45</sup>.

Desta forma, a redução das taxas de infecção relacionada a cateter com uso de *lock* terapia é de grande importância clínica e foi evidenciada nos diversos *trials* e metanálises publicadas, porém o melhor esquema de *lock* terapia profilática ainda é motivo de estudo. Além disso, a maioria dos trabalhos comparou diversas substâncias em *lock* somente com uso de heparina, não avaliando a superioridade desses compostos entre si<sup>29-43</sup>.

No presente trabalho o uso de *lock* terapia profilática foi estudado somente em cateteres tunelizados para HD, com seguimento de no mínimo de seis meses para cada CVC, comparando solução a base de antibióticos (gentamicina + cefazolina) versus solução com efeito antimicrobiano (taurolidina + citrato) e apresentou incidências de ICS e IOS semelhantes entre os grupos.

Há na literatura somente um estudo clínico que comparou drogas com ação antimicrobiana versus antibióticos, publicado por Filiopoulos e cols<sup>26</sup>. Entretanto, esse estudo foi realizado em cateteres não tunelizados para HD, avaliando uso de gentamicina/heparina versus taurolidina/citrato versus heparina (grupo controle histórico), com seguimento de três meses, encontrando taxas de bacteremia relacionada ao cateter (BRC) semelhantes entre os grupos com gentamicina e taurolidina (2,74/1000 cateteres-dia x 3,67/1000 cateteres-dia), porém superior no grupo heparina (9,92/1000 cateteres-dia), com taxas similares de trombose. Outro fator encontrado foi ausência de BRC por gram negativos no grupo taurolidina, com oito eventos por *S. aureus*, entretanto sem diferença estatística quando comparado ao grupo gentamicina<sup>26</sup>.

Os agentes etiológicos deste trabalho foram semelhantes no grupo gentamicina/cefazolina e taurolidina/citrato para ICS, não sendo detectado maior

número de infecções por gram positivos sugerindo que a taurolidina tem ação também em infecções por esses agentes. Esse efeito foi igualmente encontrado em estudo prévio que detectou redução de bacteremia através da comparação de 23 hemoculturas positivas em cateteres para HD durante o uso de heparina e negatização de todas após média de 33,8 dias de *lock* terapia com taurolidina/citrato/heparina. Todas as hemoculturas positivas foram por gram positivos e a maioria por *S aureus*, demonstrando a ação da taurolidina contra gram positivos<sup>31</sup>.

Duas metanálises avaliariam o uso de *lock* com taurolidina na prevenção de infecções relacionadas ao CVC. Na primeira<sup>21</sup>, com 6 estudos randomizados e controlados (431 pacientes, 86.078 cateteres-dia), o uso soluções com taurolidina em *lock* de CVCs (hemodiálise, nutrição parenteral e pacientes oncológicos pediátricos) foi significativamente associado com redução da incidência de ICS relacionada a cateter comparado à heparina (RR 0,34; IC 95%, 0,21-0,55,  $p < 0,0001$ ). Entretanto, somente a redução no número de ICS por bactérias gram negativas foi estatisticamente significativa com o uso da *lock* com taurolidina (RR 0,27; IC 95%, 0,11-0,65). Não houve diferenças entre os grupos (taurolidina versus heparina) em relação à oclusão de cateteres por trombose, com ausência de resistência bacteriana à taurolidina nos estudos avaliados. Em 2014, Liu e col<sup>22</sup> também publicaram uma metanálise comparando uso de *lock* com taurolidina versus heparina em pacientes em uso de CVC e risco para infecção (pacientes em hemodiálise, pediátricos com doenças onco-hematológicas e uso de quimioterapia ou nutrição parenteral) com resultados positivos na redução global na incidência de BRC (RR 0,47; IC 95%, 0,25-0,89), porém sem efeito nas infecções ocasionadas por bactérias gram positivas. A incidência de trombose, entretanto, diferiu entre os grupos com maior porcentagem de eventos no grupo taurolidina (RR 2,11; IC 95%, 1,16-2,09).

Neste estudo, diferente da metanálise de Liu e col<sup>22</sup> e do estudo publicado por Solomon e cols<sup>32</sup>, a presença de complicações mecânicas como causa da remoção do CVC foi maior no grupo com gentamicina/cefazolina/heparina quando incluídas todas as causas de remoção de CVC. Ao serem excluídas a remoção

por confecção de FAV, essa diferença deixa de existir. Não houve diferença no tempo livre para complicação mecânica entre os dois grupos.

Mais recentemente em 2017, também corroborando com achados da ação da taurolidina contra bactérias gram positivas e negativas, Winnicki e cols<sup>46</sup> publicaram um trabalho randomizado multicêntrico que avaliou a ação da terapia profilática com taurolidina/citrato/heparina duas vezes por semana + taurolidina/citrato/uroquinase uma vez por semana com o uso de citrato 4% três vezes por semana. Além de redução significativa de ICS no grupo taurolidina (GT) de 0,67 vs 2,7 eventos/1000 cateteres-dia no grupo citrato (GC), não houve diferença no número de bactérias gram positivas entre os grupos ( $p=0,77$ ). A taxa total de disfunção mecânica também foi menor no GT (18,7 vs. 44,3 eventos/1000 cateteres-dia; IRR 0,42; IC 95%, 0,34-0,51;  $p=0,001$ ) e uma análise de custo final mostrou vantagem com uso do esquema com taurolidina em relação ao citrato isolado, levando-se em conta as despesas com complicações infecciosas e mecânicas (US\$ 4309 no GC vs. US\$ 1063 no GT).

Muitos investigadores têm selecionado gentamicina como um dos antibióticos para fins preventivos. Na metanálise publicada por Labriola e cols<sup>15</sup>, a *lock* terapia mostrou redução da taxa de ICS e a análise de subgrupos estratificada para presença de diabetes, duração do seguimento, albumina sérica, nível de ferritina sérica, proporção de cateteres tunelizados, uso intranasal de mupirocina e uso de citrato ou gentamicina evidenciou que o tipo de solução influencia na eficácia final, sendo melhor com o uso de gentamicina. O estudo de Moore e cols<sup>43</sup> comparando gentamicina/citrato com heparina foi o primeiro estudo que comprovou ação da *lock* terapia profilática com gentamicina na redução mortalidade. Porém, a utilização desse antibiótico em diferentes concentrações e muitas vezes em associação com citrato, torna difícil a comparação entre os trabalhos.

Neste trabalho, o uso de soluções antimicrobianas e de antibióticos como *lock* terapia profilática foi semelhante quanto aos desfechos complicações infecciosas e mecânicas, e não influenciou na retirada dos CVC tunelizados, A análise de Cox mostrou que o grupo de tratamento não teve impacto nos desfechos, identificando como variáveis associadas à remoção dos CVC por todas as causas e

por complicações mecânicas a presença de IOS e o sítio do CVC em veia femoral ou subclávia, ou seja, a presença de IOS foi fator de risco para a remoção do CVC, enquanto o sítio jugular interna foi fator de proteção para a remoção do CVC. Já para a retirada devido a causas infecciosas somente a presença de IOS e ICS associou-se ao desfecho. Os fatores de risco associados a sobrevida do CVC foram pouco avaliados em literatura, porém trabalho prévio também mostrou que o uso da veia jugular interna foi fator protetor, promovendo maior tempo de permanência do cateter<sup>47</sup>.

Há também a crescente preocupação com aumento de resistência bacteriana e a presença de efeitos adversos com uso prolongado de antibióticos em *lock*. A emergência de organismos multi-resistentes a drogas (OMRDs) é uma importante causa de infecções associadas ao cuidado em saúde<sup>48</sup>. A resistência aos antimicrobianos vem aumentando entre diversos tipos de patógenos bacterianos como *Staphylococcus aureus* (*S aureus* metilino resistentes- MRSA), espécies de *Enterococcus* (*Enterococcus* resistentes a vancomicina- VRE) e enterobactérias como *E. coli* e *Klebsiella*, também outros bacilos gram negativos multirresistentes<sup>48</sup>. Estudos têm demonstrado que infecções por OMRDs são associadas com piores resultados quando comparados a eventos por cepas suscetíveis dos mesmos agentes e levando em consideração as elevadas taxas de morbidade e mortalidade relacionadas à infecção em pacientes em diálise, a emergência e alastramento de organismos multirresistentes nesta população representa um sério problema de saúde pública<sup>48</sup>.

Quanto às complicações relacionadas à *lock* terapia profilática, houve diferença entre os grupos na emergência de cepas resistentes à oxacilina, sendo mais prevalentes no grupo que recebeu gentamicina + cefazolina. Este fato difere da análise dos agentes realizada em trabalho prévio com os mesmos centros de diálise publicado em 2012<sup>29</sup>, quando se comparou o uso de *lock* com gentamicina + cefazolina versus uso de heparina, com taxas ICS menores no grupo intervenção (antibiótico), porém sem diferença entre as cepas resistentes. No presente trabalho, houve presença de apenas dois agentes gram negativos resistente à gentamicina na cultura de secreção de orifício de saída do cateter no grupo controle e um agente detectado em hemoculturas também no grupo 1, sem

diferença estatisticamente significativa quando comparado ao grupo intervenção. A taurolidina por não ser um agente antibiótico, mas agir como desinfetante não foi associado com de indução de resistência bacteriana<sup>14</sup>.

Resultados conflitantes têm sido publicados com relação ao desenvolvimento de resistência à gentamicina. Dogra e cols<sup>37</sup> utilizando *lock* com gentamicina 40mg/ml e Moran e cols<sup>42</sup> utilizando gentamicina 320mcg/ml, não evidenciaram surgimento de cepas resistentes a essa medicação. Entretanto, emergência de cepas resistentes à gentamicina foi relatada por Landry e cols<sup>49</sup>, acarretando a suspensão do protocolo em uso para *lock* profilaxia (gentamicina 4mg/ml) associada à heparina 5000UI/ml). Após 6 meses do início do protocolo, 13 pacientes desenvolveram bacteremia por *S. coagulase negativa* resistente à gentamicina e durante o seguimento complicações graves como óbito, choque séptico e endocardite foram relatadas em 10 pacientes infectados com agentes resistentes à gentamicina (7 por *enterococcus faecalis*).

O número de culturas negativas foi elevado em nosso trabalho, com predomínio em ambos os grupos e com proporção de 80% para ICS no G1. Esse fato acaba dificultando a identificação dos agentes etiológicos das infecções, assim como a avaliação da emergência de cepas resistentes aos antimicrobianos utilizados na *lock* terapia. Questionamos se o uso de *lock* com consequente extravasamento para corrente sanguínea não poderia ser responsável pela elevada prevalência de culturas negativas no GI, uma vez que a presença de concentrações séricas desses antimicrobianos poderia inibir o crescimento bacteriano. Porém, não foram realizadas dosagens séricas de gentamicina e cefazolina, o que poderia esclarecer esse fato.

Não foram observadas reações adversas como ototoxicidade pelo aminoglicosídeo ou neurotoxicidade pela cefalosporina, semelhante estudo prévio de Kim e cols<sup>38</sup>. Entretanto, no estudo de Dogra<sup>37</sup>, com concentrações maiores de gentamicina (40mg/ml), houve relato de sintomas como tonturas que se resolveram ao longo do estudo ou interrupção do mesmo.

Nosso estudo apresenta algumas limitações, principalmente por não ser randomizado. Entretanto, os grupos comparados foram bem semelhantes nas características gerais, apenas com um ponto divergente (maior prevalência de

tabagismo no grupo 2), porém fator que não foi associado aos desfechos primários e secundários em análises de regressão logística múltipla ou na análise de regressão de Cox. Não foi possível a realização de randomização em um dos centros, exatamente pelo receio de surgimento de cepas resistentes ao uso de cefazolina, antibiótico utilizado como profilaxia cirúrgica no centro em questão. Baseado em histórico previamente realizado na mesma linha de pesquisa<sup>29</sup>, onde as populações se mostraram estatisticamente semelhantes, foi possível a comparação dos desfechos analisados nos dois centros de diálise.

Não foram realizadas dosagens séricas de gentamicina e cefazolina durante o uso no GI e embora não tenham sido detectadas reações adversas como a ototoxicidade pelos aminoglicosídeos ou neurotoxicidade pela cefalosporina, não foi possível identificar se houve exposição sistêmica a estas drogas.

Neste estudo, foi utilizado o critério clínico para o diagnóstico de ICS, diferentemente dos estudos prévios que adotaram em sua grande maioria, os critérios diagnósticos de ICS preconizados pelo CDC<sup>27</sup>, os quais associam a presença de critérios clínicos e microbiológicos e excluem os pacientes com culturas negativas. O critério clínico de ICS foi utilizado, baseando-se na elevada morbidade e mortalidade das ICS relacionadas a cateter em HD e pelo histórico prévio de elevado número de culturas negativas na população em estudo, já encontrado em trabalho prévio realizado pelos mesmos autores do estudo atual nas mesmas unidades de diálise participantes<sup>29</sup>.

A avaliação da emergência de cepas resistentes aos antibióticos utilizados em *lock* foi por um período mínimo seis meses de seguimento, tempo que pode ser relativamente curto para avaliação de complicações mais tardias, como indução de resistência bacteriana e só foram analisadas culturas referentes às infecções de CVC.

## **7. Conclusão**

Apesar dessas limitações, este estudo prospectivo, comparativo realizado em dois centros, mostrou que a eficácia do uso de antibioticoterapia em *lock* foi semelhante à taurolidina + citrato na prevenção das infecções relacionadas

a cateteres tunelizados para HD, sendo um dos poucos estudos clínicos a comparar solução antimicrobiana com antibiótico em *lock*.

Embora sem diferença entre os grupos em relação às taxas de infecção relacionada a cateter, no grupo gentamicina/cefazolina houve maior presença de cepas resistentes à oxacilina. A *lock* com taurolidina mostrou-se efetiva na prevenção de bactérias gram positivas e gram negativas, com benefício de não ser um antibiótico de uso clínico. O uso de taurolidina + citrato + heparina não se associou a maior chance de oclusão como em trabalhos previamente publicados e o menor número de bactérias resistentes neste grupo alerta para riscos de indução de resistência bacteriana com uso profilático de *lock* com antibióticos em CVC de longa permanência.

Apesar do custo aparentemente mais elevado das soluções contendo taurolidina, para *lock* terapia, trabalhos recentes mostram relação custo-benefício adequada quando se analisam todos os fatores envolvidos nos eventos de ICS.

## 8. Referências Bibliográficas

1. Censo brasileiro de diálise, 2016. [http://www.censo-sbn.org.br/censos/Anteriores.Censo\\_2016.pptx](http://www.censo-sbn.org.br/censos/Anteriores.Censo_2016.pptx). Acessado em 29 de julho de 2017.
2. Niyar V.D. Catheter Dysfunction: The Role of Lock Solutions. *Semin Dial.* 2012 Nov-Dec; 25 (6):693-699.
3. Lok CE, Mokrzycki MH. Prevention and management of catheter-related infection in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2011 Mar; 79: 587-598.
4. Al-Balas A, Lee T, Young C, Kepes JA, Barker-Finkel J, Allon M. The clinical and economic effect of vascular access selection in patients initiating hemodialysis with a catheter. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Dec; 28(12): 3679-3687. doi: 10.1681/ASN.2016060707. Epub 2017 Jul 14.
5. Vascular Access 2006 Work Group. Clinical Practice Guidelines for vascular access: Update 2006. *Am J Kidney Dis.* 2006 Jul; 48 (suppl 1): S176-S247.
6. United states renal systems (2016). Annual data report. Bethesda, MD: The national institutes of health, national institute of diabetes and digestive and

- kidney diseases; 2016. Available from <http://www.usrds.org>. Accessed Jul 29, 2017.
7. Lee T. Fistula first initiative: Historical impact on vascular access practice patterns and influence on future vascular access care. *Cardiovasc Eng Technol*. 2017 Sep; 8(3):244-254. doi: 10.1007/s13239-017-0319-9. Epub 2017 Jul 10.
  8. Sequeira A, Naljayan M, Vachharajani TJ. Vascular access guidelines: Summary, rationale and controversies. *Tech Vasc International Rad*. 2017 mar; 20: 2-8.
  9. Katneni R, Hedayati SS. Central venous catheter-related bacteremia in chronic hemodialysis patients: epidemiology and evidence-based management. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007 May; 3: 256-266.
  10. Böhlke M, Uliano G, Barcellos FC. Hemodialysis catheter-related infection: prophylaxis, diagnosis and treatment. *J Vasc Access*. 2015 Sep-Oct; 16: 347-355.
  11. Taylor G, Gravel D, Johnston L, Embil J, Holton D, Paton S; Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program; Canadian Hospital Epidemiology Committee. Incidence of bloodstream infection in multicenter inception cohorts of hemodialysis patients. *Am J Infect Control*. 2004 May; 32: 155-160.
  12. Betjes MGH. Prevention of catheter-related bloodstream infection in patients on hemodialysis. *Nat Rev Nephrol* 2011 May; 7: 257-265.
  13. Niyyar VD, Lock CE. Pros and cons of catheter lock solutions. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013 Nov; 22: 669-674.
  14. Labriola L, Pochet J-M. Any use for alternative lock solutions in the prevention of catheter-related blood stream infections?. *J Vasc Access*. 2017 Mar; 18 (suppl 1): S34-S38.
  15. Labriola L, Crott R, Jadoul M. Preventing haemodialysis catheter-related bacteraemia with antimicrobial lock solutions: a meta-analysis of prospective randomized trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 May; 23: 166-1672.

16. Jaffer Y, Selby NM, Taal MW, Fluck RJ, McIntyre CW. A meta-analysis of hemodialysis catheter locking solutions in the prevention of catheter-related infection. *Am J of Kidney Dis.* 2008 Feb; 51: 233-241.
17. Yahav D, Rozen-Zvi B, Gaffer-Gvili A, Leibovici L, Gafter U, Paul M. Antimicrobial lock solutions for the prevention of infections associated with intravascular catheters in patients undergoing hemodialysis: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2008 Jul; 47: 83-93.
18. Rabindranath KS, Bansal T, Adams J, Das R, Shail R, MacLeod AM, et al. Systematic review of antimicrobials for the prevention of haemodialysis catheter-related infections. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Dec; 24: 3763-3774.
19. Snaterse M, Ruger W, Scholte Op Reimer WJ, Lucas C. Antibiotic-based catheter lock solutions for prevention of catheter-related bloodstream infection: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hosp Infect* 2011; 75: 1-11.
20. Zhao Y, Li Z, Zhang L, Yang J, Yang Y, Tang Y, et al. Citrate versus heparin lock for hemodialysis catheters: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2014 Mar; 63(3): 479-490.
21. Liu Y, Zhang AQ, Cao L, Xia HT, Ma JJ. Taurolidine lock solutions for the prevention of catheter-related bloodstream infections: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2013 Nov; 8(11): e79417. doi: 10.1371/journal.pone.0079417.
22. Liu H, Liu H, Deng J, Chen L, Yuan L, Wu Y. Preventing catheter-related bacteremia with taurolidine-citrate catheter locks: A systematic review and meta-analysis. *Blood Purif.* 2014; 37: 179-187.
23. Wang Y, Ivany JN, Perkovic V, Gallagher MP, Woodward M, Jardine MJ. Anticoagulants and antiplatelet agents for preventing central venous haemodialysis catheter malfunction in patients with end-stage kidney disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr; 4;4:CD009631. doi: 10.1002/14651858.CD009631.pub2.

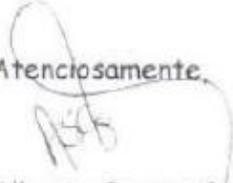
24. Zang J, Wang B, Li R, Ge L, Chen KH, Tian J. Does antimicrobial lock solution reduce catheter-related infections in hemodialysis patients with central venous catheters? A Bayesian network meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2017 Apr; 49(4): 701-716. Epub 2016 Dec 29.
25. Zcharioudakis IM, Zervou FN, Arvanitis M, Ziakas PD, Mermel LA, Mylonakis E. Antimicrobial lock solutions as a method to prevent central line - Associated bloodstream infections: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014 Dec 15; 59(12):1741-1749.
26. Filiopoulos V, Hadjiyannakos D, Koutis I, Trompouki S, Micha T, Lazarou D, et al. Approaches to prolong the use of uncuffed hemodialysis catheters: results of a randomized trial. *Am J Nephrol*. 2011 Mar; 33: 260-268.
27. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2011 May; 52: e162-e193. doi: 10.1093/cid/cir257.
28. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009 Jul; 49: 1-45.
29. Silva TNV, Mendes ML, Abrao JM, Caramori JT, Ponce D. Successful prevention of tunneled central catheter infection by antibiotic lock therapy using cefazolin and gentamicin. *Int Urol Nephrol*. 2012 Oct; 45: 1405-1413.
30. Weijmer MC, van den Dorpel MA, Van de Ven PJ, ter Wee PM, van Geelen JA, Groeneveld JO, et al. Randomized, clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheter-locking solution in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Sep; 16(9); 2769-2777.
31. Zwiech R, Adelt M, Chrul S. A taurolidine - citrate - heparin lock solution effectively eradicates pathogens from the catheter biofilm in hemodialysis patients. *Am J Ther*. 2016 Mar-Apr; 23(2): e363-e368.
32. Solomon LR, Cheesbrough JS, Ebah L, Al-Sayed T, Heap M, Millband N, et al. A randomized double-blind controlled trial of taurolidine-citrate catheter locks for the prevention of bacteremia in patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2010 Jun; 55(6): 1060-1068.

33. Murray EC, Deighan C, Geddes C, Thomson PC. Taurolidine- citrate - heparin lock solution reduces staphylococcal bacteraemia rates in hemodialysis patients. *QJM*. 2014 Dec; 107(12): 995-1000.
34. Takla TA, Zelenitsky SA, Vercaigne LM. Effect of ethanol/trisodium citrate lock on microorganisms causing hemodialysis catheter-related infections. *J Vas Access*. 2007 Oct-Dec; 8(4): 262-267.
35. Vercaigne LM, Allan DR, Armstrong SW, Zacharias JM, Miller LM. An ethanol/sodium citrate locking solution compared to heparin to prevent hemodialysis catheter-related infections: a randomized pilot study. *J Vas Access*. Jan-Feb; 17(1): 55-62.
36. Maki DG, Ash RS, Winger RK, Lavin P, AZEPTIC Trial Investigators. A novel antimicrobial and antithrombotic lock solution for hemodialysis catheters: A multi-center, controlled, randomized trial. *Crit Care Med*. 2011 Apr; 39(4): 613-620.
37. Dogra GK, Herson H, Hutchison B, Irish AB, Heath CH, Golledge C, et al. Prevention of Tunneled Hemodialysis Cathetere-Related Infections Using Catheter-Restricted Filling with Gentamicin and Citrate: A Randomized Controlled Study. *J Am Soc of Nephrol*. 2002 Aug; 13(8): 2133-2139.
38. Kim SH, Song KI, Chang JW, Kim SB, Sung SA, Jo SK , et al. Prevention of uncuffed hemodialysis catheter-related bacteremia using an antibiotic lock technique: A prospective, randomized clinical trial. *Kidney Int*. 2006 Jan; 69(1): 161-164.
39. Nori US, Manoharan A, Yee J, Besarab A. Comparison of low-dose gentamicin with minocycline as catheter lock solution in the prevention of catheter-related bacteremia. *Am J Kidney Dis*. 2006 Oct; 48(4): 596-605.
40. Al-Hwiesh AK, Abdul-Rahman IS. Successful prevention of tunneled, central catheter infection by antibiotic lock therapy using vancomycin and gentamycin. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2007 Jun; 18(2): 239-247.
41. Campos RP, do Nascimento MM, Chula DC, Riella MC. Minocycline-EDTA lock solution prevents catheter-related bacteremia in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Oct; 22: 1939-1945.

42. Moran J, Sun S, Khababa I, Pedan A, Doss S, Schiller B. A randomized trial comparing gentamicin/citrate and heparin locks for central venous catheters in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2012 Jan; 59(1): 102-107.
43. Moore CL, Besarab A, Ajluni M, Soi V, Peterson EL, Johnson LE, et al. Comparative effectiveness of two catheter locking solutions to reduce catheter-related bloodstream infection in hemodialysis patients. *Clin J Am Nephrol.* 2014 Jul; 9: 1232- 1239.
44. Hemmelgarn BR, Moist LM, Lock CE, Tonelli M, Manns BJ, Holden RM, et al. Prevention of dialysis catheter malfunction with recombinant tissue plasminogen activator. *N Engl J Med.* 2011 Jan; 364(4): 303-312.
45. Wasse H. Catheter-related mortality among ESRD patients. *Semin Dial.* 2008 Nov-Dec; 21(6): 547-549.
46. Winnicki W, Herkner H, Lorenz M, Handisurya A, Kikic Z, Bielez B, et al. Taurolidine-based catheter lock regimen significantly reduces overall costs, infection, and dysfunction rates of tunneled hemodialysis catheters. *Kidney Int.* 2017 Sep; pii: S0085-2538(17)30495-7. doi: 10.1016/j.kint.2017.06.026.
47. Develter W, De Cubber A, Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N. Survival and complications of indwelling venous catheters for permanent use in hemodialysis patients. *Artif Organs.* 2005 May; 29(5): 399-405.
48. Calfee DP. Multidrug-resistant organisms in dialysis patients. *Semin Dial.* 2013 Jul-Aug; 26(4): 447-456.
49. Landry DL, Braden GL, Gobeille SL, Haessler SD, Vaidya CK, Sweet SJ. Emergence of Gentamicin-Resistant Bacteremia in Hemodialysis Patients Receiving Gentamicin Lock Catheter Prophylaxis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Oct; 5: 1799-1804.

## 9. Anexos

### Anexo 1

 <b>Universidade Estadual Paulista</b> <b>Faculdade de Medicina de Botucatu</b>	
Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P. CEP: 18.618-970 Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143 e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br e-mail coordenadora: tsardeni@fmb.unesp.br	 Registrado no Ministério da Saúde em 30 de abril de 1997
Botucatu, 04 de novembro de 2014	Of. 421/2014
<p>Ilustríssima Senhora Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Daniela Ponce Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu</p>	
<p>Prezada Dr<sup>ª</sup> Daniela,</p>	
<p>De ordem do Senhor Coordenador, informo que o Projeto de Pesquisa, (Protocolo CEP 4323-201 ) "Estudo prospectivo e comparativo o uso da lock terapia profilática com gentamicina/cafazolina versus taurolidina em cateteres tunelizados para hemodiálise" a ser conduzido por Tricya Vieira Bueloni sob a orientação de vossa senhoria recebeu parecer favorável aprovada em reunião de 03 de novembro de 2014.</p>	
<p>Situação do Projeto: APROVADO. Os pesquisadores deverão apresentar ao CEP ao final da execução do Projeto o "Relatório Final de Atividades".</p>	
<p>Atenciosamente,</p> 	
<p>Alberto Santos Capelluppi</p>	

## Anexo 2



FACULDADE DE MEDICINA DE  
BOTUCATU -UNESP



Continuação do Parecer: 855.506

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto de pesquisa APROVADO, deliberado em reunião do CEP de 03 de Novembro de 2014, sem necessidade de envio à CONEP.

Solicitamos aos pesquisadores que apresentem ao CEP o "Relatório Final de Atividades" ao final do estudo.

BOTUCATU, 03 de Novembro de 2014

---

Assinado por:  
**SILVANA ANDREA MOLINA LIMA**  
(Coordenador)

## Anexo 3

The screenshot shows the website interface for the clinical trial RBR-6vfg7r. The header includes the logo for 'Saúde Ministério da Saúde' and 'REGISTRO BRASILEIRO DE Ensaios Clínicos'. A user navigation bar shows 'USUARIO: Tricya', 'SUBMISSÕES: 001', and 'PENDÊNCIAS: 000'. There are also links for 'Perfil Painel', 'SAIR', and a power icon. Language options 'PT | ES | EN' are visible. A search bar contains the text 'BUSCA AVANÇADA' and a 'Buscar ensaios' button. The main content area displays the trial title: 'RBR-6vfg7r Estudo prospectivo e comparativo do uso de lock terapia profilática com gentamicina/cefazolina versus taurolidina em cateteres tunelizados para hemodiálise'. It also shows the registration date '1 de Fev. de 2016 às 20:46' and the last update '11 de Ago. de 2016 às 09:52'. The study type is 'Intervenções'. The scientific title is presented in two boxes: one in Portuguese (PT-BR) and one in English (EN).

USUARIO: Tricya SUBMISSÕES: 001 PENDÊNCIAS: 000 Perfil Painel SAIR

PT | ES | EN

NOTÍCIAS | SOBRE | AJUDA | CONTATO

HOME / ENSAIOS REGISTRADOS /

**RBR-6vfg7r**  
**Estudo prospectivo e comparativo do uso de lock terapia profilática com gentamicina/cefazolina versus taurolidina em cateteres tunelizados para hemodiálise**

Data de registro: 1 de Fev. de 2016 às 20:46  
Last Update: 11 de Ago. de 2016 às 09:52

Tipo do estudo:  
Intervenções

Título científico:

PT-BR  
Estudo prospectivo e comparativo do uso de lock terapia profilática com gentamicina/cefazolina versus taurolidina em cateteres tunelizados para hemodiálise

EN  
Comparative effectiveness of catheter locking solutions with gentamicin/cefazolin versus taurolidine to reduce catheter-related infection in hemodialysis patients

## Anexo 4

### Termo de Consentimento livre e esclarecido

Eu, \_\_\_\_\_ ou \_\_\_\_\_ (responsável pelo paciente na condição de \_\_\_\_\_), RG: \_\_\_\_\_ estou ciente de que sou portador de doença renal crônica terminal (incapacidade permanente dos rins em executar suas funções) e que para me manter vivo e bem necessito de hemodiálise (método de limpeza do sangue por meio de uma máquina), tratamento este realizado através de um cateter venoso central (inserido em uma veia do pescoço que chega até o coração). Declaro que fui convidado a participar do projeto de pesquisa **“Estudo prospectivo e comparativo do uso de lock terapia profilática com gentamicina/cefazolina versus taurolidina em cateteres tunelizados para hemodiálise”**, realizado pela médica Tricya Nunes Vieira Bueloni, orientada pela Prof. Dra. Daniela Ponce que tem objetivos avaliar se o uso de da substância taurolidina *in lock* (medicação com ação antimicrobiana colocada no interior do cateter de hemodiálise para evitar a infecção) previne, de maneira eficaz e comparativa aos antibióticos, as infecções relacionada ao cateter em pacientes em hemodiálise.

Fui informado que minha participação e a autorização são voluntárias, sendo que posso livremente me recusar a participar do estudo, a qualquer momento, se assim o desejar, sem qualquer prejuízo à minha assistência. Por fim, fui informado que todos os resultados que envolvam meu nome serão mantidos em sigilo. Concordo que os dados relacionados ao projeto de pesquisa sejam utilizados para publicação e em trabalhos científicos direcionados aos congressos médicos. Assinarei este documento, em duas vias, sendo uma entregue a mim e outra mantida em arquivo pelos pesquisadores. Fui informado também que qualquer dúvida adicional, poderei entrar em contato com o Comitê de Ética em pesquisa, através do fone: (14)-3880-1608 ou (14)-3880-1609.

Botucatu, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Bauru, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Paciente (responsável)

\_\_\_\_\_  
Pesquisadora

Pesquisadora: Tricya Nunes Vieira Bueloni  
Rua Major Fraga, 2-108 - Bauru- SP  
Tel. Residencial: (14) 30104311  
e-mail: [tbueloni@gmail.com](mailto:tbueloni@gmail.com)

Orientadora: Prof Dra Daniela Ponce  
Alameda das Hortências, 823- Botucatu-SP  
Tel. Residencial: (14)3882-6873  
e-mail: [dponce@fmb.unesp.br](mailto:dponce@fmb.unesp.br)