



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

Camille Pereira Caetano

**Avaliação da eficácia do uso de gentamicina
tópica profilática em cateteres tunelizados
para hemodiálise: um ensaio clínico
randomizado e duplo cego**

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

Orientadora: Profa. Dra. Daniela Ponce

Botucatu
2022

Camille Pereira Caetano

**Avaliação da eficácia do uso de gentamicina
tópica profilática em cateteres tunelizados
para hemodiálise: um ensaio clínico
randomizado e duplo cego**

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

Orientadora: Profa. Dra. Daniela Ponce

Botucatu
2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Caetano, Camille Pereira.

Avaliação da eficácia do uso de gentamicina tópica profilática em cateteres tunelizados para hemodiálise : um ensaio clínico randomizado e duplo cego / Camille Pereira Caetano. - Botucatu, 2022

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Daniela Ponce
Capes: 40101134

1. Cateteres venosos centrais. 2. Infecções relacionadas a cateter - Prevenção. 3. Hemodiálise. 4. Gentamicina.

Palavras-chave: Cateter tunelizado; Cateteres venosos centrais; Hemodiálise; Infecções relacionadas ao cateter; Prevenção.

Dedicatória

Ao meu marido e companheiro de jornada, Alexandre Minetto Brabo, que me incentiva e apoia diariamente na vida pessoal e profissional. Agradeço pelos sonhos compartilhados, por fazer dos meus dias mais leves e mostrar que sempre há uma forma para ser melhor. Agradeço a paciência, ajudas e por acompanhar meus passos durante a concretização deste projeto.

Aos meus pais, Jose Donizete Caetano e Edna Regina Silva Pereira, que sempre me ensinaram e foram referência no caminho da honestidade, ética, amor aos estudos e à medicina. Agradeço por apoiarem cada sonho e decisão ao longo da minha trajetória. Por compreenderem a distância física, e, apesar dela, continuarem sendo meu apoio e porto seguro em cada circunstância.

Agradecimentos

Primeiramente aos pacientes que são a razão de toda dedicação e que me ensinam para além da medicina, desde o início da minha formação, em 2009. Obrigada por me permitirem aprender com vocês a ser uma profissional melhor e me lembrar diariamente que são por vocês que estarei sempre em busca de aprimorar meus conhecimentos. Agradeço em especial aos pacientes da unidade de diálise de Botucatu, por aceitarem a participar da nossa pesquisa.

À minha orientadora Prof. Dra. Daniela Ponce, que é fonte de inspiração na nefrologia. Agradeço por me instruir desde a formação na residência até a minha pós-graduação, mostrando a importância da sabedoria, da pesquisa e do poder de decisão. Meu respeito e eterna admiração.

Aos membros da banca do exame geral de qualificação, Prof. Dr. Luís Gustavo M. de Andrade e Prof. Dr. Ricardo de Souza Cavalcante, que dedicaram seu tempo em realizar orientações pertinentes que contribuíram para a melhoria da minha tese.

A cada professor e preceptor da Nefrologia de Botucatu, agradeço por reforçar a minha paixão pela nossa especialidade, por irem me lapidando como profissional ao longo dos dois anos de residência, partilhando experiência e evidência de forma primorosa. Minha gratidão e respeito, carrego os ensinamentos de vocês diariamente.

A equipe multidisciplinar da nefrologia, que envolve os técnicos de enfermagem, enfermagem, psicólogos, nutricionistas, serviço social e equipe da secretaria, a cada encontro aprendi mais com vocês sobre a importância de

uma equipe coesa e com os mesmos princípios e objetivos. Vocês são o elo especial da nefrologia, tornando a nossa equipe mais forte e uma referência. Agradeço especialmente ao time de enfermagem da hemodiálise de Botucatu, sem o apoio, organização e assistência de vocês não seria possível a realização deste trabalho.

Resumo

Introdução: As infecções relacionadas ao cateter venoso central (CVC) de hemodiálise (HD) são complicações comuns e que aumentam a morbidade e a mortalidade dos pacientes. As infecções podem ser orifício de saída (IOS), de túnel ou de corrente sanguínea (ICS). Portanto identificar medidas profiláticas e os fatores de risco para infecção é de extrema importância. **Objetivo:** Comparar o uso de gentamicina tópica com o uso de placebo no orifício de saída (OS) de CVC tunelizados preenchidos com a lock terapia em pacientes em HD crônica em relação as taxas de infecção e identificar fatores de risco associados.

Metodologia: Ensaio clínico randomizado, duplo cego, que comparou o uso de gentamicina 0,1% versus placebo no OS de CVC tunelizados para HD, que já usavam *lock* terapia profilática (gentamicina 5mg/ml + cefazolina 10mg/ml + heparina 5000 UI/ml). O total de 91 pacientes foram alocados em dois grupos de modo aleatório: Grupo 1 (G1=controle): Pacientes em uso de placebo em gel no OS; Grupo 2 (G2=intervenção): Paciente em uso de gel de gentamicina a 0,1% no OS. As variáveis categóricas foram representadas pelos percentuais. As variáveis contínuas foram representadas pelas médias e desvios padrão ou medianas e quartis, as de natureza não-paramétrica. Os dois grupos foram comparados quanto às variáveis contínuas e paramétricas utilizando o *test t* e o teste U de Mann Whitney foram utilizados para os dados contínuos não paramétricos. O teste do *Chi-Quadrado* foi usado para comparar proporções. Ao final do estudo foi construída a curva de tempo livre de infecção pelo método *Kaplan-Meyer* e a comparação entre os dois grupos foi realizada utilizando-se o teste de *Log rank* (valor significativo de $p < 0,05$). **Resultado:** A média de idade da população estudada foi de 60,4 ($\pm 15,3$) anos, com predomínio do sexo

masculino (60,4%), sendo o diabetes melitos a principal etiologia da DRC (40,7%). Não houve diferença entre os grupos quanto a prevalência de IOS (G1= 30%. G2= 34,1%, $p=0,821$), de ICS (G1= 22% vs. G1= 17,1%, $p=0,60$). A densidade de incidência por 1000 cateteres-dia, foi semelhante entre os grupos em relação a IOS e ICS ($p=1$). Os grupos também foram semelhantes quanto a curva de tempo livre de infecção. O implante do CVC na veia subclávia (VSC) teve maior risco de IOS ($p=0,034$) e os pacientes com maior mediana de tempo em HD teve maior risco para ICS ($p=0,026$). **Conclusão:** Nosso estudo mostrou que a associação da gentamicina a 0,1% tópica no OS não reduziu as complicações infecciosas relacionadas ao CVC tunelizado preenchidos com a *lock* terapia, quando comparada ao placebo tópico no OS, em pacientes renais crônicos. O implante de CVC na VSC e o maior tempo em HD foram identificados como fatores de risco para infecção.

Palavras-chave: hemodiálise; cateter tunelizado; cateteres venosos centrais; infecções relacionadas a cateter; prevenção.

Abstract

Background: Hemodialysis (HD) central venous catheter (CVC)-related infections are common complications that increase patient morbidity and mortality. Infections can be exit-site (ESI), tunnel or bloodstream (BSI). Therefore, identifying prophylactic measures and risk factors for infection is extremely important. The aim of the study was to compare the use of topical gentamicin with the use of placebo in the exit-site of tunneled CVCs in patients on chronic HD in relation to infection rates and to identify associated risk factors. **Methods:** A randomized, double-blind clinical trial that compared the use of 0.1% gentamicin versus placebo in the exit-site of CVC tunneled to HD, who were already using prophylactic lock therapy (gentamicin 5mg/ml + cefazolin 10mg/ml + heparin 5000 IU/ml). A total of 91 patients were randomly allocated into two groups: Group 1 (G1=control): Patients using a placebo gel in the exit-site; Group 2 (G2=intervention): Patient using 0.1% gentamicin gel in exit-site. Categorical variables were represented by percentages. Continuous variables were represented by means and standard deviations or medians and quartiles, those of a non-parametric. The two groups were compared in terms of continuous and parametric variables using the t test and the Mann Whitney U test were used for non-parametric continuous data. The Chi-Square test was used to compare proportions. At the end of the study, the infection-free time curve was constructed using the Kaplan-Meyer method and the comparison between the two groups was performed using the Log rank test (significant value of $p < 0.05$). **Results:** The mean age of the population studied was 60.4 (+15.3) years, with a predominance of males (60.4%), with diabetes mellitus being the main etiology of chronic kidney disease (40.7%). There was no difference between the groups regarding the

prevalence of ESI (G1= 30%. G2= 34.1%, $p=0.821$), of BSI (G1= 22% vs. G1= 17.1%, $p=0.60$). The incidence density per 1000 catheters-day was similar between the groups in relation to ESI and BSI. The groups were also similar in terms of the infection-free time curve. CVC implantation in the subclavian vein (VCS) had a higher risk of ($p=0.034$) and patients with a longer median time on HD had a higher risk for BSI ($p=0.026$). **Conclusion:** Our study showed no benefit in the topical use of antibiotics in exit-site to prevent CVC-related infections in HD patients who were already using lock therapy. CVC implantation in the VSC and longer time on HD were identified as risk factors for infection.

Keywords: Hemodialysis, tunneled catheter, central venous catheter, prevention, infection related to access.

Sumário

I.	Introdução	2
II.	Objetivos	12
i.	Principal	12
ii.	Secundários	12
III.	Metodologia	12
i.	Considerações éticas	12
ii.	População estudada e critérios de inclusão	13
iii.	Critérios de exclusão	13
iv.	Desenho do estudo	13
v.	Desfechos do estudo	16
vi.	Definições das infecções relacionadas ao cateter	16
vii.	Protocolo realizado na suspeita de infecção	17
viii.	Análise estatística	18
IV.	Resultados	19
ix.	Características dos pacientes	19
x.	Infecções relacionadas ao cateter	22
xi.	Fatores de risco associado às infecções	24
V.	Discussão	28
VI.	Referências Bibliográficas	33
VII.	Anexo 1 - Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa	37
VIII.	Anexo 2 - Aprovação no Clinical Trials	39
IX.	Anexo 3 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	40
X.	Anexo 4 - Produção Científica	42

I. Introdução

A doença renal crônica (DRC) tem um impacto na saúde global, pois contribui de forma direta para o aumento da morbidade e mortalidade das doenças não transmissíveis, além de ser um fator de risco independente para doenças cardiovasculares¹.

A perspectiva de vida do paciente portador de DRC mudou substancialmente com o surgimento das terapias renais substitutivas (TRS), especialmente a partir de 1943, quando a hemodiálise (HD) foi implantada como método de tratamento efetivo e viável². Atualmente, o número de pessoas no mundo que realizam TRS já ultrapassou os 2.5 milhões e até 2030 esse número deve dobrar para 5,4 milhões¹. Nos Estados Unidos (EUA), em 2018, conforme os últimos dados americanos, já havia aproximadamente 786.000 pessoas em TRS, em que 71% desses pacientes estavam em diálise³. Enquanto no Brasil, de acordo com o censo realizado anualmente pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), o número estimado de pacientes em diálise em 2021 era de 148363⁴.

A HD é a modalidade de terapia dialítica mais amplamente utilizada em todo o mundo. No Brasil, a proporção de pacientes em HD, de acordo com o censo da SBN de 2021, é de 94,2%, versus 5,8% em diálise peritoneal⁴.

Para a realização da HD é necessário um acesso vascular ideal, que segundo o protocolo do *The National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative- Clinical Practice Guidelines* (NFK/KDOQI) publicado em 2020, é definido como aquele acesso confiável, livre de complicações para

realizar a diálise prescrita e que também é adequado para as necessidades de um determinado paciente⁵.

A fístula arteriovenosa (FAV) é considerada o acesso ideal na maioria dos pacientes incidentes e prevalentes em HD, sendo sugerida como primeira opção quando comparada aos enxertos vasculares e cateteres venosos centrais (CVC), tanto tunelizados quanto não tunelizados. Essa recomendação deve-se a sua maior durabilidade, por cursar com menores taxas de complicações mecânicas (trombose e obstruções) e infecciosas. Conseqüentemente há menor necessidade de intervenções em acessos, custos e taxa de hospitalização, contribuindo para menor morbidade e mortalidade^{5,6}.

Apesar dos grandes benefícios apontados com uso da FAV, o CVC é uma forma de acesso vascular ainda muito utilizada⁷⁻⁹. Nos EUA em 2018, 80,8% dos pacientes incidentes em diálise tinham o CVC como acesso para HD, sendo que quase dois terços desses pacientes (65,2%) não tinham FAV ou enxerto vascular confeccionados³. Programas de incentivo à confecção de FAVs, como o *Fistula First Breakthrough Initiative* (FFBI) nos EUA, obtiveram sucesso em seu objetivo, sem, no entanto, alterar de maneira relevante a prevalência de uso de CVCs. O objetivo a ser alcançado era a meta de pelo menos 66% de FAV e menos de 10% de uso de CVC⁵. Em 1998, a prevalência de uso de FAV era de 26%, elevando-se, entre 2003 e 2010, de 33% para 55%, com redução do uso de enxerto vascular. Houve apenas redução discreta na prevalência de pacientes americanos dialisados por CVC entre 2003 e 2016, de 27% para 18%³. No Brasil, os dados do censo de 2021 realizado pela SBN apontam uma prevalência de 23,9% no uso de CVC nos pacientes em HD⁴, enquanto dados do *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* (DOPPS) evidenciam taxas de

prevalência de cateter de 18% na Europa e 34% no Canadá¹⁰. Atualmente o KDOQI, apesar de considerar a FAV como acesso ideal, não traça uma meta a ser alcançada em relação ao tipo de acesso vascular, pois estudos mostraram uma heterogeneidade entre os pacientes nos benefícios na confecção imediata da FAV. Assim a escolha do acesso deve ser planejada de forma individual⁵.

Diversos fatores estão associados à elevada incidência e prevalência do uso de CVC em HD, destacando-se a referência tardia dos pacientes portadores de DRC ao nefrologista com início urgente da HD, o tempo prolongado para maturação do acesso vascular definitivo e a alta taxa de falência primária da FAV, podendo chegar a 60%⁷⁻⁹. Fatores como o envelhecimento populacional e a presença de múltiplas comorbidades também geram a necessidade de individualização da viabilidade de acesso a cada paciente^{8,9,11}.

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 se associa a morbidade e mortalidade dos pacientes em HD, bem como ao custo do tratamento hemodialítico^{5,8,9}.

As infecções continuam sendo importantes causas de morbidade e mortalidade nos pacientes em HD, mesmo diante de todos os avanços obtidos com cuidados preventivos e novas drogas antimicrobianas. Conforme registros do *United States Renal Data System* (USRD), infecção é a segunda maior causa de morte em pacientes em diálise, só perdendo para patologias cardiovasculares⁵.

O acesso vascular representa o principal fator de risco para bacteremia, hospitalização e mortalidade nos pacientes em HD, sendo o CVC o mais

associado às infecções de corrente sanguínea (ICS) ¹²⁻¹⁴. O risco de sepse, secundária a bacteremia envolvendo CVC é de duas a cinco vezes maior que associados as FAV e aos enxertos vasculares. A chance de eventos cardiovasculares dobra após um episódio de sepse e as complicações infecciosas à distância, como endocardite, osteomielite, artrite séptica, abscesso cerebral e embolia pulmonar séptica ocorrem em 3-44% dos episódios de bacteremia relacionada ao cateter^{14,15}. As taxas de hospitalização e mortalidade dos pacientes incidentes em diálise que utilizam CVC são altas, além dos custos financeiros envolvidos com estes pacientes que envolvem uso de antibiótico e alterações no acesso⁵.

Fatores de risco para infecções relacionadas ao CVC incluem as condições de implante, o sítio, se é ou não tunelizado, a duração de uso do CVC, além da higiene do paciente, passado de infecção relacionada ao cateter, hospitalização recente, diálise inadequada, hipoalbuminemia, diabetes melitos (DM), arteriosclerose periférica, hipertensão arterial sistêmica (HAS), imunossupressão e presença de colonização nasal *pelo S. aureus*^{5,14-17}.

A ICS relacionada ao cateter é a mais grave e é definida pela presença de bacteremia ou hipotensão inexplicada associada à queda de estado geral e sintomas gerais de infecção, sem causa específica durante as sessões de HD, sem outro foco infeccioso aparente, confirmada com crescimento bacteriano na ponta do CVC ou em hemocultura central e periférica, sendo que o sangue pode ser colhido do circuito de diálise ou da veia^{5,12,13,18}.

Taylor e colaboradores¹⁹ em estudo canadense mostram que, em comparação ao uso de FAV, o risco relativo de ICS foi de 1,47 (95% IC, 0.36-

5.96) para FAV, 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 1,4-8,3 casos por 1000 cateteres-dia para os CVC não tunelizados e de 0,5 a 6,18/1000 cateteres-dia para os CVC tunelizados, 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^{20,21}.

Também são infecções relacionadas ao CVC a infecção de orifício de saída (IOS), definida como presença de eritema, tumefação e/ou sensibilidade < 2cm do orifício de saída, podendo ter ou não drenagem de secreção, porém sem sinais de infecção além do *cuff*, em cateter tunelizados; e a infecção do túnel, caracterizada por eritema, edema ou dor à palpação do trajeto subcutâneo do CVC tunelizado, podendo ter saída de secreção pelo orifício de saída. Tanto a IOS quanto a infecção de túnel podem estar ou não relacionadas a bacteremia^{5,6,15,16}.

De acordo com estudos randomizados, os cateteres tunelizados estão associados a menor risco de colonização por bactérias, IOS e bacteremia em relação aos não tunelizados, considerando que o *cuff* e o túnel exercem um efeito protetor na migração bacteriana¹⁶. Episódios de IOS variam entre 8,2 a 16,75/1000 cateteres-dia e de 0,35 a 8,3/1000 cateteres-dia, para CVC não tunelizados e tunelizados, respectivamente^{20,21}. Segundo o KDOQI, as infecções são a causa principal de retirada de cateter⁵.

No contexto da HD crônica, a troca do CVC, mesmo em vigência de infecção é uma escolha delicada, pois grande parte dos pacientes possuem

acesso venosos de difícil punção, muitos se recusam a passagem de novo CVC, além de ser preconizado a preservação das veias para a confecção futura de FAV¹⁴. Desta forma, toda medida que possa se associar a menores complicações relacionadas aos CVC deve ser considerada.

Atualmente existem diversas medidas para prevenir infecções relacionadas ao CVC de longa permanência. A principal delas é a educação e o treinamento de medidas universais de higiene e precaução do paciente e da equipe de profissionais diretamente relacionados ao implante e manuseio diário do CVC^{5,14,18,22}. O KDOQI recomenda, como ponto chave de prevenção, o implante de um programa de vigilância de infecção, com participação da equipe multidisciplinar, monitorando as infecções e seus desfechos, ajudando na identificação das infecções e intervindo no tratamento das infecções⁵. O ensaio clínico realizado por Beathard²³ comprovou que após a implantação de um protocolo de profilaxia de infecção baseado no guideline do NK-F/KDOQI e focado no manuseio dos cateteres tunelizados para HD, a incidência de ICS foi de 6,97 para 1,68 episódios/1000 cateteres- dia.

Em relação ao tipo e ao cuidado com o curativo, dados recentes indicam que não há diferença significativa entre o curativo transparente, semipermeável ou com gaze estéril^{18,24}. Em 2006 o KDOQI²⁵ recomendava a troca do curativo a cada sessão de hemodiálise, porém em 2020 recomenda a manipulação mínima necessária do CVC para evitar infecções, porém deve ter a troca pelo menos uma vez por semana, ou quando estiver úmido, soltos, sujo ou não aderentes⁵. Estudos randomizados e meta-análises mostraram superioridade do uso da clorexidina (>0,5%) na limpeza da pele e OS, em relação à solução de iodo-

povidine 10% e o álcool 70%. Porém, os dois últimos são alternativas eficazes, podendo ser usados na falta ou contra-indicação da clorexidina^{15,18,24}.

A descolonização nasal com a mupirocina também é indicada como medida eficaz na redução de bacteremia pelo *S. aureus*, reduzindo em 78% os casos, sendo descrito o risco baixo de resistência bacteriana com tal prática¹⁴.

A *lock* terapia é uma forma de profilaxia que se destaca, pois atua tanto na formação de trombos intraluminais de CVC quanto na infecção, fatores que se correlacionam¹³. O efeito de redução nas taxas de ICS relacionadas ao CVC com uso da *lock* terapia em HD tem sido o foco de trabalhos clínicos e experimentais, incluindo drogas com ação antimicrobiana (citrato, EDTA, taurolidina, etanol, parabenos/azul de metileno), antibióticos (vancomicina, cefazolina, gentamicina, minociclina, entre outros) e trombolíticos (fator recombinante ativador do plasminogênio tecidual- rt-PA), isoladas ou em associação. Nas últimas décadas, meta-análises e revisões sistemáticas evidenciaram os benefícios da *lock* terapia profilática em comparação à heparina na redução da incidência de ICS relacionadas a CVC na população de pacientes em HD^{23,24,26-32}. O KDOQI ressalta os possíveis riscos da *lock* terapia como a toxicidade causada pelo pequeno extravasamento da substância do lúmen do CVC para corrente sanguínea e a seleção de germes resistentes aos antibióticos⁵. Entretanto em sua última versão o KDOQI já sugere o uso seletivo da *lock* terapia naqueles pacientes que iram fazer uso prolongado do CVC e que possuem maior risco de ICS, como aqueles colonizados por *S. aureus* e com história prévia de múltiplas ICS. As substâncias recomendadas são: antibióticos: cefotaxima, gentamicina e sulfametoxazol-trimetoprima; antimicrobiano: azul de metileno⁵.

O uso rotineiro de antibióticos tópicos no OS dos cateteres para HD é ainda tema ainda controverso. A aplicação de antibiótico no OS, mostrou redução em 75-93% no risco de IOS. As drogas avaliadas, na forma de pomada, foram a mupirocina, iodo-povidine e a combinação tripla de polisporina (bacitracina/gramicidina/polimixina B). O uso do mel-medicinal também teve seu efeito antimicrobiano relatado, contra vírus, bactérias, protozoários e fungos. Sua ação é devido a sua alta osmolaridade, baixo conteúdo de água, pH entre 3,2-4,5, formação de peróxido de hidrogênio e flavonoides e ácido fenólico¹⁴.

James e colaboradores³³, em uma meta-análise envolvendo 15 estudos com paciente em HD, avaliou a eficácia do uso de antibiótico tópico ou *lock* terapia comparado ao não uso de antibiótico quanto à redução de ICS e IOS relacionadas ao cateter. Ambas as terapias profiláticas com antibiótico reduziram as taxas de ICS e a retirada de cateter comparadas ao não uso de antibiótico profilático. O antibiótico no OS também reduziu taxas de IOS (0.06 vs. 0.41 infecção/100 cateteres-dia) e essa redução não foi observada nos estudos contendo a *lock* terapia. Todavia, nos estudos analisados foram usados vários tipos de antibióticos e outras intervenções associadas, dificultando a análise do impacto individual do antibiótico tópico, além de um período de seguimento curto.

Em 2010, a Cochrane publicou uma revisão sobre as intervenções para prevenir complicações infecciosas relacionadas aos CVC em pacientes em HD. A análise incluiu dez estudos, total 786 pacientes, os estudos avaliaram as intervenções com uso tópico de mupirocina, tripla polisporina, iodo-povidine ou mel-medicinal versus placebo, outro antisséptico ou nenhum antibiótico tópico. Os achados foram: o uso da pomada com mupirocina reduziu o risco de IOS causada por *S. aureus* (RR: 0,18; IC 95%, 0,06-0,6) e o de ICS (RR: 0,17; IC

95%, 0,07-0,43); já a pomada tripla de polisorina reduziu o risco de ICS (RR: 0,4; IC 95%, 0,19-0,86) e a mortalidade por todas as causas (RR: 0,22; IC 95%, 0,07-0,74), porém sem efeito na mortalidade relacionada a infecção; enquanto a pomada com iodo-povidine reduziu o risco de ICS (RR:0,10; IC 95% 0,01-0,72) e o uso de mel tópico não reduziu significativamente nem o risco de IOS nem o de bacteremia associada ao cateter, quando comparado com a mupirocina ou a pomada de iodo-povidine²⁴.

Desde 2011 o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) recomenda o uso de pomada no OS do cateter após a inserção e em cada sessão de HD. É recomendado o uso da pomada de iodo-povidine ou a que contém bacitracina/gramicidina/polimixina B, porém a última não está mais disponível nos EUA e nunca esteve disponível no Brasil. O uso da pomada contendo bacitracina/neomicina/polimixina B é citado como opção, porém faltam estudos que comprovam a eficácia na prevenção de IOS e ICS. Outras opções seriam a mupirocina e o curativo impregnado com clorexidina. Entretanto, o CDC ressalta o risco de desenvolvimento de resistência bacteriana, a possibilidade de não ser coberto os patógenos responsáveis pelas infecções e a interação química possível entre os ingredientes das pomadas e o material do cateter^{22,34}. O Guideline de 2006 da Sociedade de Nefrologia Canadense, recomenda o uso de antibiótico tópico como forma de profilaxia¹⁵. Já o KDOQI recomenda o uso do antibiótico ou uma barreira antisséptica no OS até que ele esteja cicatrizado, porém relata que os benefícios após a cicatrização são incertos⁵.

Assim, o uso rotineiro do antibiótico tópico no OS dos CVC não é amplamente utilizado, e deve ser baseado nas taxas de infecções locais e na prática de cada centro¹⁵.

Na unidade de diálise do Hospital das Clínicas de Botucatu (HC), atualmente com 201 pacientes, a incidência de uso de CVC é em torno de 60%. Estudo publicado pelo nosso grupo em 2016 mostrou que a densidade de incidência de bacteremia associada ao cateter reduziu de 1,21 episódios/1000 cateteres-dia no período de 2010-2012 para 0,71 episódios/1000 cateteres-dia após a introdução da *lock* terapia (gentamicina 5mg/ml + cefazolina 10mg/ml + heparina 5000 UI/ml) no período de 2012-2015. Porém as taxas de IOS subiram de 2,3 para 4,1 episódios/1000 cateteres dia. Um dos fatores que pode ter contribuído para esse aumento, foi a não utilização de medidas de prevenção específicas para o OS. Os gram-negativos foram os principais agentes etiológicos, encontrados em 69% da amostra, sendo a *Serratia marcescens*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiela sp.* os mais frequentes, e dentre os gram positivos, 59% eram resistentes a metilina. Os bacilos gram-negativos resistentes a quinolonas, aminoglicosídeo e cefalosporina de terceira geração estavam presentes em menos de 20% dos casos³⁵. Após os benefícios com a *lock* terapia na diminuição das taxas de ICS, desde 2015, a unidade de diálise de Botucatu padronizou o seu uso em todos os pacientes com CVC e questionou se a implementação de medida adicional como o uso de antibiótico tópico no OS poderia reduzir as taxas de infecções relacionadas ao CVC¹⁶.

Com a finalidade de associar medidas profiláticas para reduzir as taxas de infecção relacionadas ao CVC e contribuir para redução da morbidade e mortalidade associadas a infecção dos pacientes em HD, assim como minimizar os custos inerentes ao tratamento, o presente trabalho tem como objetivo comparar o uso de gentamicina tópica versus placebo no OS de CVC tunelizados

preenchidos com a *lock* terapia em pacientes tratados cronicamente por HD, em relação as taxas de IOS e de ICS.

II. Objetivos

i. Principal

Comparar o uso de gentamicina tópica com o uso de placebo no OS de cateteres tunelizados preenchidos com a *lock* terapia em pacientes em HD crônica em relação as taxas de IOS.

ii. Secundários

Comparar o uso de gentamicina tópica com o uso de placebo no OS de cateteres tunelizados preenchidos com a *lock* terapia em pacientes em HD crônica em relação as taxas de ICS e tunelite.

Identificar os fatores de risco para IOS e ICS nos pacientes do estudo.

III. Metodologia

i. Considerações éticas

A pesquisa obedeceu a Resolução nº 196/96, sobre Aspectos Éticos da Pesquisa envolvendo Seres Humanos. O projeto recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual Paulista- UNESP (CAAE:

98328718.0.0000.5411). A pesquisa está aprovada no *Clinical Trials* sob o registro 98328718.0.0000.5411 (anexos 1 e 2)

Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), autorizando a execução da pesquisa (Anexo 3).

ii. População estudada e critérios de inclusão

O estudo foi realizado em pacientes portadores de DRC maiores que 18 anos incidentes e prevalentes em HD acompanhados na Unidade de Diálise do HC da Faculdade de Medicina de Botucatu, com CVC de longa permanência e com implante recente, ou seja, até 90 dias, pela equipe de nefrologia ou cirurgia vascular do HC.

iii. Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes menores de 18 anos, gestantes, pacientes com cateteres tunelizados implantados há mais de 90 dias, com outros tipos de acesso para diálise que não os cateteres tunelizados, aqueles em vigência de infecção no momento do início do estudo e aqueles que tiveram infecção relacionada ao CVC nos últimos dois meses e os que solicitaram desligamento do estudo em até 7 dias de sua inclusão.

iv. Desenho do estudo

Ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo cego, que comparou o uso de gel de gentamicina 0,1% versus placebo em gel no OS de cateteres tunelizados para HD preenchidos com a *lock* terapia. O estudo iniciou no dia 24 de julho de 2018 e foi concluído em 01 de novembro de 2019. Os pacientes que

preenchiam os critérios de inclusão ao longo do tempo do estudo foram alocados em dois grupos de modo aleatório para uso de placebo ou gentamicina 0,1%.

- Grupo 1 (controle): Pacientes em uso de gel com placebo no OS

- Grupo 2 (intervenção): Paciente em uso de gel com gentamicina a 0,1% no OS

O protocolo de aleatorização foi gerado por indivíduo alheio ao seguimento clínico dos pacientes utilizando software específico (<http://www.randomization.com>). A lista da randomização assim como a identificação dos frascos e uniformização das embalagens permaneceram sob os cuidados dos pesquisadores alheios ao seguimento clínico dos pacientes.

Ao receber os frascos da farmácia de manipulação, o pesquisador era responsável em separar os frascos, retirar a identificação prévia do produto da embalagem e uniformizar as etiquetas, especificando os frascos com etiquetas de 1 cm coloridas de acordo com o conteúdo. As cores verde, azul e laranja eram do grupo controle (gel de placebo), enquanto as cores rosa, vermelho e amarelo eram do grupo intervenção (gel de gentamicina a 0,1%). Após os frascos estarem especificados com as cores, eram entregues a equipe de enfermagem. A equipe assistente, que inclui a enfermagem, não teve acesso à informação do produto do frasco. Quando havia um paciente candidato para iniciar o estudo, a equipe de enfermagem entrava em contato com o pesquisador e ele informava qual seria a cor do frasco, baseado na lista de randomização que estava aos seus cuidados.

O implante e a manipulação dos cateteres a cada sessão de HD foram realizados seguindo as normas preconizadas no *Guidelines for the Prevention of*

*Intravascular Catheter-Related Infections*³⁴, incluindo o uso de clorexidina degermante e alcoólica.

No projeto original os pacientes utilizariam o gel no OS e curativo com gaze estéril seca durante o período interdialítico. Porém, já no primeiro dia de estudo, a equipe de enfermagem notou problemas de aderência do curativo à pele, sendo optado pela imediata alteração do protocolo, com aplicação do gel no OS sem a realização de curativo. O procedimento padronizado foi a limpeza do OS com clorexidina degermante e alcoólica com posterior administração do gel no OS pela equipe de enfermagem, em cada sessão de hemodiálise. Cada paciente/cuidador recebeu o kit com as clorexidinas e frasco do gel, com a orientação de realizar o mesmo procedimento em sua casa após o banho e quando necessário.

Ao final de cada sessão de dialise os CVC tunelizados tinham o seu lúmen todo preenchidos com a *lock* terapia padrão, gentamicina 5mg/ml + cefazolina 10mg/ml + heparina 5000 UI/ml. Os pacientes utilizaram o gel tópico (placebo ou gentamicina 0,1%) no OS durante todo o período que em que permaneceram no estudo. A avaliação das complicações infecciosas relacionadas aos CVC tunelizados eram realizadas durante as sessões de HD pela equipe assistente.

No momento da inclusão no estudo, foram registrados os dados clínicos dos pacientes (sexo, idade, tempo em diálise, comorbidades, doença de base da DRC e sítio de implante do CVC) e laboratoriais [hemograma, ureia, creatinina, potássio, albumina, adequação dialítica, cálcio, fósforo e paratormônio (PTH)].

O período de inclusão no trabalho foi determinado pelo número total de participantes calculados no tamanho amostral, assim o último paciente incluído no trabalho foi no dia 08 de agosto de 2019.

Os pacientes foram acompanhados pela mesma equipe de pesquisa, durante todas as sessões de HD, a partir do momento do início do estudo até o desfecho do cateter, do paciente ou ao final do estudo em 01 de novembro de 2019.

v. Desfechos do estudo

- Primários: Infecções relacionadas ao CVC (IOS, ICS e infecção de túnel);
- Secundários: Disfunção mecânica, confecção de acesso definitivo, mudança de método dialítico, transplante renal ou óbito.

vi. Definições das infecções relacionadas ao cateter

- Infecção de corrente sanguínea (ICS) relacionada ao CVC: febre e calafrio durante a sessão de HD, podendo estar associado a outros sintomas como hipotensão, náuseas, vômitos ou alteração do nível de consciência, sem outro foco infeccioso aparente. O diagnóstico foi considerado quando houve isolamento do mesmo microrganismo na cultura central e periférica ou quando houve critério clínico mesmo na ausência de cultura positiva.
- Infecção de orifício de saída (IOS): Presença de secreção no orifício de saída associado ou não a dor do OS e hiperemia que se restringe até o *cuff*.

- Infecção de túnel: Dor e/ou hiperemia ao longo do túnel subcutâneo do cateter podendo estar associado a presença de secreção no orifício de saída.

vii. Protocolo realizado na suspeita de infecção

A cada evento de suspeita clínica de ICS houve coleta de duas amostras de hemocultura, uma por via central (do cateter) e outra por via 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 IOS com presença de secreção local, foi coletada amostra para cultura e semeada em meios específicos (Agar-sangue, Agar-macConkey e Agar-manitol).

Após suspeita clínica de infecção, antibioticoterapia empírica era iniciada, com cobertura para germes Gram positivos e negativos. Após resultado de culturas, o tratamento era guiado conforme antibiograma. O critério para sensibilidade utilizado foi o *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). O tratamento inicial da ICS foi realizado de acordo com protocolo do centro de hemodiálise: Vancomicina 15 mg/kg, endovenoso (EV) na sessão de HD associado levofloxacina 500mg EV após HD. O tempo de tratamento foi de 10 a 14 dias. O tratamento empírico para IOS foi levofloxacina 250 mg, uma vez ao dia, via oral, por 7 a 14 dias.

viii. Análise estatística

Foi calculado tamanho amostral de 48 pacientes em cada grupo, considerando-se erro alfa de 5%, obtenção de um poder do estudo de 80% e detecção de diferença de infecções relacionadas ao CVC (IOS e ICS) entre os grupos de 20%. Esse cálculo foi baseado nos resultados de trabalho prévio do grupo³⁶ e realizado por meio do site calculo amostral (<http://calculoamostral.bauru.usp.br>)³⁷. A análise dos dados (grupo controle e grupo gentamicina) foi realizada por intenção de tratar. As variáveis dependentes foram as taxas de IOS e ICS. As variáveis independentes foram o tratamento profilático tópico (gentamicina 0,1 % e placebo), as variáveis demográficas (sexo, idade, comorbidades, doença de base), o tempo de hemodiálise e os parâmetros laboratoriais (adequação em diálise, albumina, ureia, creatinina, fosforo e PTH).

A análise dos dados foi realizada no software SPSS 20.0, sendo considerado significativo valor de $p < 0,05$.

Para dados categóricos foi utilizado o teste Chi-quadrado, com resultados descritos em frequências e porcentagens.

A normalidade dos dados contínuos foi avaliada pelo Teste de Kolmogorov-Smirnov. Dados paramétricos foram analisados pelo teste T de Student e seus resultados expressos por médias e desvio padrão. Já os dados não paramétricos foram avaliados pelo Teste U de Mann-Whitney, com representação dos resultados em mediana e intervalo interquartil (p25-p75).

A curva de tempo livre de infecção foi gerada pelo método Kaplan-Meyer e a comparação entre os dois grupos foi realizada utilizando-se o teste de Log rank.

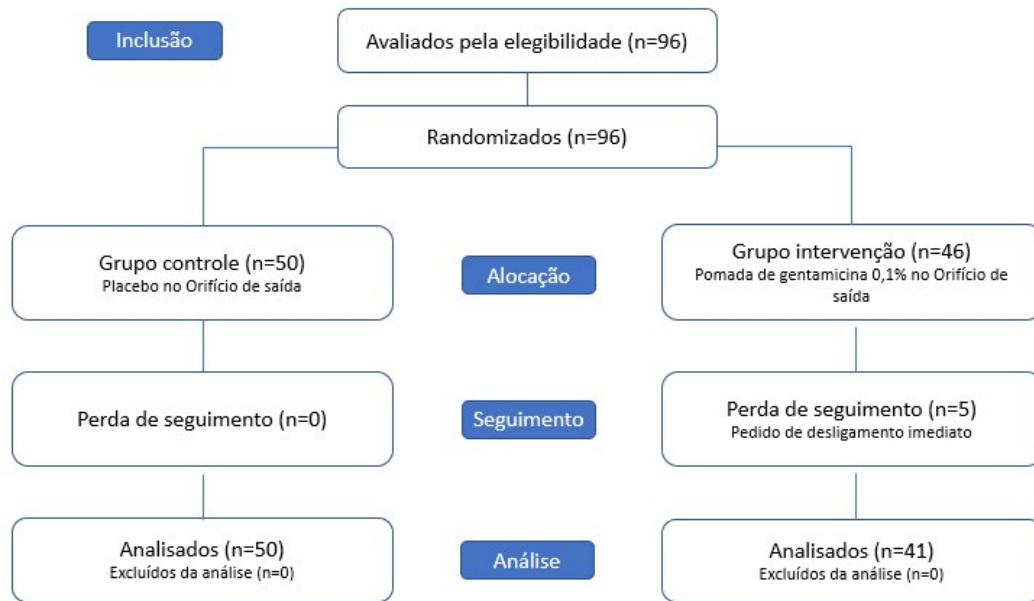
IV. Resultados

ix. Características dos pacientes

No período de 24 de julho de 2018 até 01 de novembro de 2019 participaram do estudo 96 pacientes, sendo 50 pacientes randomizados para o grupo controle (placebo em gel) e 46 pacientes para o grupo intervenção (gel com gentamicina a 0,1%).

Houve o pedido de desligamento precoce do estudo por parte de cinco pacientes, com exclusão destes. Posteriormente nas análises de dados, foi constatado que todos eles pertenciam ao grupo 2. Assim para as análises, 50 pacientes eram do grupo controle e 41 pacientes do grupo intervenção, conforme mostra o fluxograma abaixo.

Figura 1: Fluxograma dos participantes, conforme o *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT 2010)



Os pacientes foram incluídos no estudo até a data 08 de agosto de 2019 e interrompemos o seguimento no dia 01 de novembro de 2019, a mediana de tempo no estudo foi semelhante entre os grupos [G1= 93,5 dias (41,25-186,25) vs. G2= 70 dias (26-130), $p=0,156$]. A média de idade da população estudada foi de $60,4 \pm 15,3$ anos, com predomínio do sexo masculino (60,4%). A principal etiologia da DRC foi DM (40,7%), com 79,1% de prevalência de HAS como comorbidade associada.

Os grupos foram semelhantes quanto à idade (G1= $60,9 \pm 16,32$ vs. G2= $59,9 \pm 14,2$ anos, $p=0,75$), predomínio do sexo masculino (G1=60% vs. G2=61%, $p=1$), DM como principal causa de DRC (G1=38 vs. G2=43,9%, $p=0,56$) e presença de comorbidades como a HAS (G1=78% vs. G2=80,5%, $p=0,80$). Não houve diferença quanto ao sítio de implante de CVC ($p=1$) e a veia

jugular interna foi o principal sítio em ambos os grupos (G1= 80% vs. G2=80,5%, p=1). As características clínicas dos pacientes estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes de acordo com o tratamento recebido

Características clínicas	Grupo 1 (n=50)	Grupo 2 (n=41)	Valor de p
Idade (anos)	60,9 ± 16,32	59,9 ± 14,2	0,751
Sexo (masculino, n, %)	30 (60)	25 (61)	1
Etiologia da DRC (n, %)			
Diabetes mellitus	19 (38)	18 (43,9)	0,56
Hipertensão arterial	8 (16)	7 (17,1)	1
Indeterminada	8 (16)	6 (14,6)	1
Outras	15(30)	10 (24,4)	0,64
Comorbidade associada (n,%)			
Hipertensão arterial	39 (78)	33 (80,5)	0,802
Diabetes mellitus	28 (56)	24 (58,5)	0,834
Dias em TRS	443 (143,5-1403)	520 (119,5-1242)	0,714
Sítio de CVC			
CVC VJ	40 (80)	33 (80,5)	1
CVC VF	7 (14)	6 (14,6)	1
CVC VSC	3 (6)	2 (4,9)	1

Nota: Valores expressos em média ± DP, mediana (intervalo interquartil) ou número (porcentagem)

DRC: Doença Renal Crônica; CVC: Cateter Venoso Central; VJ: Veia Jugular; VF: Veia Femoral; VSC: Veia Subclávia

TRS: Terapia Renal Substitutiva; G1: Grupo Controle; G2: Grupo Intervenção

Em relação aos exames na entrada do estudo, os grupos foram semelhantes em relação a adequação dialítica, albumina, creatinina e fosforo. Porém quanto ao PTH, a mediana foi maior no grupo intervenção [G1= 210,5 (107,25-416) vs. G2= 351 (171,5-594), p=0,036], conforme descrito na Tabela 2.

Tabela 2 - Exames no mês inicial dos pacientes de acordo com o tratamento recebido

Exames	Grupo 1 (n=50)	Grupo 2 (n=41)	Valo de p
Kt/V	1,38 (1,2-1,61)	1,33 (1,17-1,55)	0,711
Albumina (g)	3,8 (3,4-4,2)	3,8 (3,6-4,15)	0,502
Creatinina (mg/dL)	7,65 (5,9-10,45)	8,3 (5,6-11,5)	0,566
PTH (pg/mL)	210,5 (107,25-416)	351 (171,5-594)	0,036
Fosforo (mg/dL)	5 (3,97-6,6)	5,5 (4,25-6,65)	0,344

Notas: Valores expressos em média ± DP, mediana (intervalo interquartil) ou número (porcentagem)

G1: Grupo Controle; G2: Grupo Intervenção; PTH: Paratormônio

x. Infecções relacionadas ao cateter

Não houve diferença entre os grupos quanto a prevalência de IOS (G1= 30%. G2= 34,1%, p=0,821), de ICS (G1= 22% vs. G2= 17,1%, p=0,60) e de infecção de túnel (G1= 0% vs. G2= 2,4%, p=0,45). Apesar da prevalência de culturas negativas ter sido maior no grupo intervenção (G1= 12% vs. G2= 24,4%, p=0,168), não houve diferença entre os grupos quanto aos agentes presentes nas hemoculturas (Gram negativos: G1= 14% vs. G2=19,5%, p=0,574 e Gram positivos: G1= 20% vs. G2= 3%, p=0,132). Quanto à densidade de incidência por 1000 cateteres-dia, não houve diferença para IOS e ICS entre o grupo controle e o grupo intervenção, conforme mostra a Tabela 3.

Tabela 3 - Prevalência de infecção de acordo com o tratamento recebido e agente na HMC

Prevalência de infecção	Grupo 1 (n=50)	Grupo 2 (n=41)	Valor de p
Infecção relacionada ao CVC			
IOS	15 (30)	14 (34,1)	0,821
ICS	11 (22)	7 (17,1)	0,606
Tunelite	0 (0)	1 (2,4)	0,451
Densidade de incidência			
IOS/1000 cateteres-dia	2,35	3,5	1
ICS/1000 cateteres-dia	1,72	1,75	1
Agente presente na HMC (n,%)			
Gram Negativo	7 (14)	8 (19,5)	0,574
Gram Positivo	10 (20)	3 (7,3)	0,132
HMC Negativa	6 (12)	10 (24,4)	0,168

Notas: Valores expressos em média \pm DP, mediana (intervalo interquartil) ou número (porcentagem)

CVC: Cateter Venoso Central; IOS: Infecção de Orifício de Saída; ICS: Infecção de Corrente Sanguínea

HMC: Hemocultura; G1: Grupo Controle; G2: Grupo Intervenção

Em relação ao desfecho do cateter, não houve diferença quanto a retirada por disfunção mecânica (G1 = 6% vs. G2= 12,2%, p=0,46), por infecção relacionada ao CVC (G1= 48% vs. G2= 48,8%, p=1) ou por confecção de acesso

definitivo (G1= 8% vs. G2= 9,8%, p=1), respectivamente. Os grupos também foram semelhantes quanto aos desfechos dos pacientes (óbito: G1= 8% vs. G2= 4,9%, p= 0,68; saída do método: G1= 4% vs. G2= 4,9%, p= 0,1; transplante: G1= 2% vs. G1= 0%, p= 1), a Tabela 4 mostra os desfechos dos CVC e dos pacientes em ambos os grupos.

Tabela 4 - Desfechos de acordo com o tratamento recebido

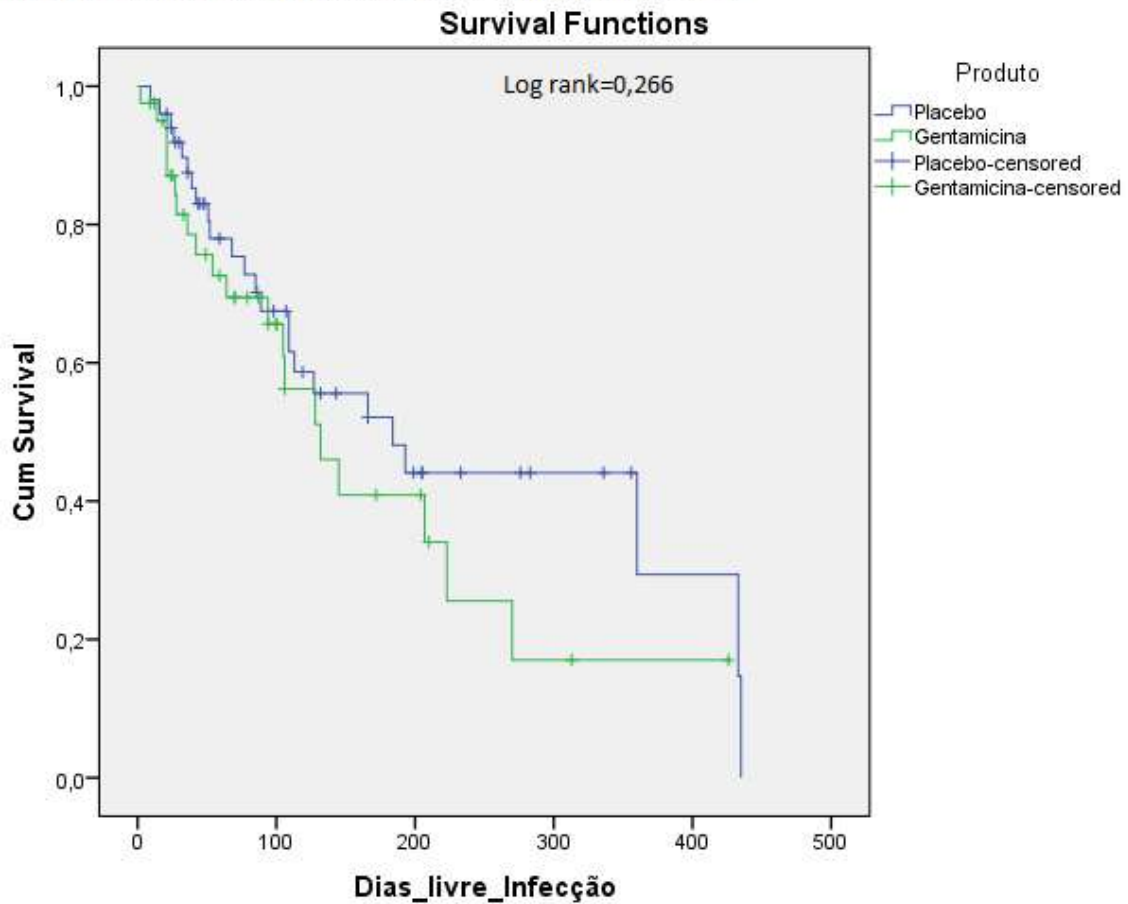
Motivo de saída	Grupo 1 (n=50)	Grupo 2 (n=41)	Valor de p
Desfecho do cateter (n,%)			
Disfunção mecânica	3 (6)	5 (12,2)	0,46
Infecção relacionada ao CVC	24 (48)	20 (48,8)	1
Confecção de acesso definitivo	4 (8)	4 (9,8)	1
Desfecho do paciente (n,%)			
Óbito	4 (8)	2 (4,9)	0,687
Saída de método	2 (4)	2 (4,9)	1
Transplante renal	1 (2)	0 (0)	1

Notas: Valores expressos em média ± DP, mediana (intervalo interquartil) ou número (porcentagem)

G1: Grupo Controle; G2: Grupo Intervenção

Os grupos não apresentaram diferença significativa no tempo livre de infecção (Figura 2) que foi de 86 dias [G1=93,5 (41,25-186,25) vs. G2= 70 dias (26-130), p=0,156].

Figura 2 - Tempo livre de infecção nos grupos controle e intervenção



xi. Fatores de risco associado às infecções

Para analisar os possíveis fatores de risco relacionados a infecção, separamos os pacientes naqueles que tiveram e não tiveram IOS e ICS. No grupo dos pacientes que tiveram e não tiveram IOS, não houve diferença significativa entre a idade, sexo, doença de base e comorbidades dos pacientes. Também foram semelhantes quando avaliado o produto utilizado no OS do CVC (placebo vs. Gentamicina 0,1%), com $p=0,821$. Todavia em relação ao sítio de implante do CVC, o implante em VSC associou-se à IOS ($p=0,034$), conforme demonstrado na Tabela 6. Em relação a análises dos exames no momento da entrada dos pacientes, não houve diferença entre os pacientes que tiveram e

não tiveram IOS (Tabela 7). Também foram semelhantes quanto aos dias em TRS e dias livres de infecção (Tabela 8).

Tabela 6 - Características clínicas dos pacientes com e sem infecção de orifício de saída

Características clínicas	Com IOS (n = 29)	Sem IOS (n = 62)	Valor de p
Idade (anos)	63,3 ± 16,58	59,14 ± 14,65	0,222
Sexo (masculino, n, %)	17 (58,6)	38 (61,3)	0,822
Etiologia da DRC (n, %)			
Diabetes mellitus	15 (51,7)	22 (35,5)	0,172
Hipertensão arterial	4 (13,8)	11 (17,7)	0,767
Indeterminada	4 (13,8)	10 (16,1)	1
Outras	6 (20,7)	19 (30,6)	0,451
Comorbidade associada (n,%)			
Hipertensão arterial	22 (75,9)	50 (80,6)	0,592
Diabetes mellitus	19 (65,5)	33 (53,2)	0,364
Sítio de CVC			
CVC VJ	24 (82,8)	49 (79)	0,783
CVC VF	1 (3,4)	12 (19,4)	0,055
CVC VSC	4 (13,8)	1 (1,6)	0,034
Produto tópico			
Gentamicina 0,1%	14 (48,3)	27 (43,5)	0,821
Placebo	15 (51,7)	35 (56,5)	0,821

Nota: Valores expressos em média ± DP, mediana (intervalo interquartil) ou número (porcentagem)

DRC: Doença Renal Crônica; CVC: Cateter Venoso Central; VJ: Veia Jugular; VF: Veia Femoral; VSC: Veia Subclávia
IOS: Infecção de Orifício de Saída

Tabela 7 - Exames no mês inicial dos pacientes com e sem infecção de orifício de saída

Exames	Com IOS (n = 29)	Sem IOS (n = 62)	Valor de p
Kt/V	1,49 (1,12-1,68)	1,30 (1,20-1,55)	0,133
Albumina (g)	3,7 (3,4-4,05)	3,8 (3,5-4,3)	0,056
Creatinina (mg/dL)	8 (5,6-10,15)	7,75 (5,87-11,8)	0,577
PTH (pg/mL)	306 (139,5-618,5)	256 (118,7-491,7)	0,531
Fosforo (mg/dL)	5 (3,8-6,45)	5,45 (4,27-6,72)	0,221

Notas: Valores expressos em média ± DP, mediana (intervalo interquartil) ou número (porcentagem)

IOS: Infecção de Orifício de Saída; PTH: Paratormônio

Tabela 8 - Dias livres de infecção e dias em TRS nos pacientes com e sem IOS

Exames	Com IOS (n = 29)	Sem IOS (n = 62)	Valor de p
Dias livres de infecção	54 (27,5-120,5)	99 (42-175)	0,149
Dias em TRS	455 (62-1347)	434 (145,5-1237,5)	0,633

Nota: Valores expressos em média \pm DP, mediana (intervalo interquartil) ou número (porcentagem)

TRS: Terapia Renal Substitutiva; IOS: Infecção de Orifício de Saída

No grupo dos pacientes que apresentaram e não apresentaram ICS, não houve diferença significativa em relação as características clínicas dos pacientes, produto utilizado no curativo, sítio de implante de CVC e exames à admissão, conforme mostram Tabelas 9 e 10 respectivamente. Os pacientes que tiveram ICS tinham uma mediana de tempo maior em TRS [com ICS= 959,5 dias (284,5-2435,5) vs. sem ICS= 327 dias (11,5-1107,5), $p=0,026$], como mostrado na Tabela 11.

Tabela 9 - Características clínicas dos pacientes com e sem infecção de corrente sanguínea

Características clínicas	Com ICS (n = 18)	Sem ICS (n = 73)	Valor de p
Idade (anos)	59,3 ± 15,67	60,7 ± 15,34	0,735
Sexo (masculino, n, %)	12 (66,7)	43(58,9)	0,601
Etiologia da DRC (n, %)			
Diabetes mellitus	8 (44,4)	29 (39,7)	0,791
Hipertensão arterial	2 (11,1)	13 (17,8)	0,726
Indeterminada	2 (11,1)	12 (16,4)	0,728
Outras	6 (33,3)	19 (26)	0,563
Comorbidade associada (n,%)			
Hipertensão arterial	16 (88,9)	56 (56,7)	0,343
Diabetes mellitus	9 (50)	43 (58,9)	0,597
Sítio de CVC			
CVC VJ	13 (72,2)	60 (82,2)	0,339
CVC VF	3 (16,7)	10 (13,7)	0,716
CVC VSC	2 (11,1)	3 (4,1)	0,256
Produto tópico			
Gentamicina 0,1%	7 (38,99)	34 (46,6)	0,606
Placebo	11 (61,1)	39 (53,4)	0,606
IOS	3 (16,7)	26 (35,6)	0,162

Nota: Valores expressos em média ± DP, mediana (intervalo interquartil) ou número (porcentagem)

DRC: Doença Renal Crônica; CVC: Cateter Venoso Central;

ICS: Infecção de Corrente Sanguínea; IOS: Infecção de Orifício de Saída

VJ: Veia Jugular; VF: Veia Femoral; VSC: Veia Subclávia

Tabela 10 - Exames no mês inicial dos pacientes com e sem infecção de corrente sanguínea

Exames	Com ICS (n = 18)	Sem ICS (n = 73)	Valo de p
Kt/V	1,26 (1,11-1,55)	1,4 (1,20-1,62)	0,218
Albumina (g)	3,9 (3,5-4,1)	3,9 (3,52-4,3)	0,311
Creatinina (mg/dL)	8 (5,85-10,75)	7,55 (5,75-11,97)	0,803
PTH (pg/mL)	271 (122,5-554)	312 (121,25-457,5)	0,834
Fosforo (mg/dL)	5,5 (4,1-6,65)	4,8 (3,87-6,22)	0,354

Notas: Valores expressos em média ± DP, mediana (intervalo interquartil) ou número (porcentagem)

ICS: Infecção de Corrente Sanguínea; PTH: Paratormônio

Tabela 11 - Dias livres de infecção e dias em TRS nos pacientes com e sem ICS

	Com ICS (n = 18)	Sem ICS (n = 73)	Valor de p
Dias livres de infecção	105,5 (40,5-150,25)	79 (32,5-169)	0,72
Dias em TRS	959,5 (284,5-2435,5)	327 (110,5-1107,5)	0,026

Nota: Valores expressos em média \pm DP, mediana (intervalo interquartil) ou número (porcentagem)

TRS: Terapia Renal Substitutiva; ICS: Infecção de Corrente Sanguínea

V. Discussão

Realizamos este ensaio clínico, prospectivo, randomizado e duplo cego para avaliar se a associação de medidas profiláticas em CVC tunelizados de pacientes em HD poderia oferecer alternativa eficaz na redução de infecção relacionada ao CVC. O objetivo foi comparar o uso de gentamicina 0,1% tópica com o placebo no OS, como forma adicional de prevenção de infecção relacionada ao CVC tunelizados preenchidos com a *lock* terapia e identificar os fatores de risco associados a IOS e ICS.

O grupo controle, em que foi utilizado placebo, apresentou prevalência de ICS de 22% e densidade de incidência de ICS de 1,72 eventos por 1000 cateteres-dia, resultado inferior a outros relatados previamente na literatura, próximo a 2 eventos/1000 cateteres-dia^{4,16-20}. Quanto a IOS, esteve presente em 30% do G1, com densidade de incidência de 2,35 eventos por 1000 cateteres-dia. Os resultados das taxas de IOS foram pouco relatados em estudos prévios o que dificulta comparações, porém foi semelhante com trabalho publicado pelo nosso grupo³⁶.

Esses valores baixos das infecções relacionadas ao CVC no grupo controle, inclusive próximo a última meta estipulada pelo KDOQI (taxas de infecção menores de 1,5 eventos por 1000 cateteres-dia)⁵, podem ser

justificados pela padronização das técnicas de antissepsia durante o implante do CVC, cuidados com a manipulação do CVC durante à HD e pelo uso da *lock* terapia, preconizada no serviço desde 2015, contendo gentamicina 5mg/ml e cefazolina 10mg/ml. Destacamos que as taxas de infecção no serviço antes da implantação da *lock* terapia como rotina era de 9,8/1000 cateteres-dia para IOS e 1,97/1000 cateteres-dia para ICS, e que após o uso da *lock* terapia houve redução significativa das infecções, em que a densidade de incidência de ICS com o uso da *lock* terapia, foi de 0,79 eventos/1000 cateteres-dia e de 2,45 eventos/1000 cateteres-dia para IOS³⁶.

Com a finalidade em reduzir ainda mais as infecções relacionadas ao CVC, objetivamos com o nosso trabalho associar medidas de prevenção. Todavia, o grupo em que foi realizado a aplicação de antibiótico tópico (gentamicina 0,1%) no OS de CVC tunelizados, não resultou em redução de infecção. A prevalência de ICS foi de 17,1% (p=0,606) e 1,75 eventos por 1000 cateteres-dia (p=1), enquanto a de IOS foi de 34,1% e com 3,5 eventos por 1000 cateteres-dia. Quanto ao tempo livre de infecção, também não houve diferença entre os grupos controle e intervenção. A mediana do tempo livre de infecção foi de 86 dias [G1=93,5 (41,25-186,25) vs. 70 (26-130), p=0,156]. A literatura apresenta resultados favoráveis com o uso de *lock* terapia^{23,24,26-32}, porém ainda são escassos os estudos que abordaram o uso de antibióticos tópico como terapia profilática à infecção^{5,14,15} e, até o presente momento, este foi o primeiro ensaio clínico que associou as medidas de prevenção para infecções relacionados ao CVC. O nosso trabalho mostrou que a associação das duas medidas profiláticas, *lock* terapia e antibiótico tópico no OS, não reduziram as taxas de infecções relacionadas ao CVC. A última atualização do KDOQI recomenda o uso da *lock*

terapia nos cenários em que os benefícios superam os potenciais riscos sobre a seleção de germes resistentes aos antibióticos, o que inclui os pacientes com risco elevado de ICS e nos centros de diálise em que as taxas de ICS são maiores a 3,5 eventos/1000 cateteres-dia⁵. A unidade de diálise de Botucatu possui taxas de infecções relacionadas aos CVC menores do que 3,5 eventos/cateteres-dia o possa justificar a ausência de benefício da associação das medidas profiláticas encontradas no nosso trabalho.

James e colaboradores³³, avaliou a eficácia do uso de antibiótico tópico ou *lock* terapia comparado ao não uso de antibiótico quanto à redução de ICS e IOS relacionadas ao CVC. Ambas as terapias reduziram as taxas de ICS e a retirada de CVC comparadas ao não uso de antibióticos profiláticos. O antibiótico no OS também reduziu taxas de IOS (0.06 vs. 0,41 evento por 10000 cateteres-dia) e essa redução não foi observada nos estudos contendo a *lock* terapia. Entretanto, nos estudos analisados foram usados vários tipos de antibióticos e outras intervenções associadas, dificultando a análise do impacto individual do antibiótico tópico, o que também pode ter acontecido em nosso trabalho.

Não houve diferença entre os grupos quanto as complicações mecânicas ou retirada do CVC. No nosso estudo, foram observados poucos episódios de reações adversas, como alergia, semelhante ao relatado na literatura^{15,24}.

Na avaliação de fatores de risco para infecções relacionadas ao CVC o implante de CVC em VSC foi considerado fator de risco para IOS ($p=0,034$), achado compatível com a literatura em que o implante em veia femoral e subclávia tem maior risco de infecção quando comparado com o implante em veia jugular interna^{5,38,39}.

A duração de tempo de uso de CVC é relatada como fator de risco para ICS⁴⁰. Apesar do grupo com ICS ter uma mediana de tempo maior que o grupo que não teve ICS, não encontramos diferença estatística entre os grupos. Entretanto em nosso estudo, o tempo em HD teve associação positiva com maior risco de ICS ($p=0,026$). Esse dado foi pouco explorado na literatura, o que dificulta a comparação.

A literatura traz dados controversos em relação a idade e sexo como fator de risco para infecção relacionada ao acesso vascular^{11,39}, no nosso estudo não encontramos diferença estatisticamente significativa em relação a esses fatores.

Apesar do DM ser fator de risco conhecido para infecções na população geral, incluindo nos pacientes portadores de DRC^{5,14,15,39}, no nosso estudo a presença de DM não teve relação com maior risco de infecção, semelhante com estudo publicado previamente³⁹.

A albumina sérica baixa é considerada um fato de risco para infecção^{39,40}, no nosso trabalho os pacientes que tiveram IOS apresentaram níveis séricos mais baixos quando comparados com aqueles que não tiveram, porém sem significância estatística ($p=0,056$).

Como limitação nosso estudo foi realizado em um único centro, tamanho pequeno da amostra e com um tempo curto de seguimento. Após randomização e inclusão no estudo, houve pedido de desligamento precoce por parte de cinco pacientes, o que fez com que o grupo intervenção ficasse com um número menor que o tamanho amostral inicialmente calculado.

Importante ressaltar que o trabalho garantiu que os pacientes recebessem a medida profilática proposta a cada grupo por pelo menos 3 vezes por semana,

dias de realização das sessões de HD, nos quais a higienização do CVC e aplicação do produto era realizado pela equipe assistente. Durante o período interdialítico, pacientes e/ou seus cuidadores eram os responsáveis em realizar a limpeza do OS e aplicar o gel.

Apesar de descrita a definição na literatura de IOS, existe variabilidade de sua interpretação⁵ com possível subjetividade no diagnóstico de IOS avaliador dependente, o que pode interferir nas taxas de IOS encontradas.

Como fortalezas trata-se de um estudo de intervenção pioneiro na associação de medidas profiláticas visando à redução de infecções relacionadas ao CVC na população em HD, que foi randomizado, controlado e duplo cego, em que tanto os pacientes incluídos no trabalho, quanto a equipe assistente e os pesquisadores não sabiam a que grupo pertenciam os participantes do estudo.

Como conclusão, nosso estudo mostrou que a associação da gentamicina a 0,1% tópica no OS não reduziu as complicações infecciosas relacionadas ao CVC tunelizado preenchidos com a *lock* terapia, quando comparada ao placebo tópico no OS, em pacientes renais crônicos de uma unidade de diálise que possui taxas de infecção adequada, segundo a recomendação do KDOQI. Os fatores de risco para infecção identificados na nossa população foram o implante de CVC na VSC e o maior tempo em HD.

VI. Referências Bibliográficas

1. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. fevereiro de 2020;395(10225):709–33.
2. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis*. novembro de 2015;66(5):884–930.
3. Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, Gilbertson DT, Herzog CA, Ishani A, et al. US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. abril de 2021;77(4 Suppl 1):A7–8.
4. Censo de diálise 2021 - Sociedade Brasileira de Nefrologia [Internet]. [citado 21 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>
5. Lok CE, Huber TS, Lee T, Shenoy S, Yevzlin AS, Abreo K, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. *Am J Kidney Dis*. abril de 2020;75(4 Suppl 2):S1–164.
6. John T. Daugirdas, Peter G. Blake, Todd S. Ing; tradução Claudia Lucia Caetano de Araujo; revisão técnica Luis Yu e Hugo Abensur. Manual de diálise. 5 edição. Editora Guanabara Koogan LTDA.; 2016. 657 p.
7. Neves Junior MA das, Petnys A, Melo RC, Rabboni E, Neves Junior MA das, Petnys A, et al. Vascular access for hemodialysis: what's new? *Jornal Vascular Brasileiro*. setembro de 2013;12(3):221–5.
8. Sequeira A, Naljayan M, Vachharajani TJ. Vascular Access Guidelines: Summary, Rationale, and Controversies. *Tech Vasc Interv Radiol*. março de 2017;20(1):2–8.
9. Lee T. Fistula First Initiative: Historical Impact on Vascular Access Practice Patterns and Influence on Future Vascular Access Care. *Cardiovasc Eng Technol*. setembro de 2017;8(3):244–54.
10. Mendelssohn DC, Ethier J, Elder SJ, Saran R, Port FK, Pisoni RL. Haemodialysis vascular access problems in Canada: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS II). *Nephrol Dial Transplant*. março de 2006;21(3):721–8.
11. Murea M, James KM, Russell GB, Byrum GV, Yates JE, Tuttle NS, et al. Risk of catheter-related bloodstream infection in elderly patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. abril de 2014;9(4):764–70.

12. Katneni R, Hedayati SS. Central venous catheter-related bacteremia in chronic hemodialysis patients: epidemiology and evidence-based management. *Nat Clin Pract Nephrol.* maio de 2007;3(5):256–66.
13. Böhlke M, Uliano G, Barcellos FC. Hemodialysis catheter-related infection: prophylaxis, diagnosis and treatment. *J Vasc Access.* outubro de 2015;16(5):347–55.
14. Lok CE, Mokrzycki MH. Prevention and management of catheter-related infection in hemodialysis patients. *Kidney Int.* março de 2011;79(6):587–98.
15. Miller LM, Clark E, Dipchand C, Hiremath S, Kappel J, Kiaii M, et al. Hemodialysis Tunneled Catheter-Related Infections. *Can J Kidney Health Dis.* 27 de setembro de 2016;3:2054358116669129.
16. Silva TNV, Mendes ML, Abrão JMG, Caramori JT, Ponce D. Successful prevention of tunneled central catheter infection by antibiotic lock therapy using cefazolin and gentamicin. *Int Urol Nephrol.* outubro de 2013;45(5):1405–13.
17. Kumbar L, Yee J. Current Concepts in Hemodialysis Vascular Access Infections. *Advances in Chronic Kidney Disease.* 1º de janeiro de 2019;26(1):16–22.
18. Silva TNV, de Marchi D, Mendes ML, Barretti P, Ponce D. Approach to prophylactic measures for central venous catheter-related infections in hemodialysis: a critical review. *Hemodial Int.* janeiro de 2014;18(1):15–23.
19. Taylor G, Gravel D, Johnston L, Embil J, Holton D, Paton S, et al. Incidence of bloodstream infection in multicenter inception cohorts of hemodialysis patients. *Am J Infect Control.* maio de 2004;32(3):155–60.
20. Saeed Abdulrahman I, Al-Mueilo SH, Bokhary HA, Ladipo GOA, Al-Rubaish A. A prospective study of hemodialysis access-related bacterial infections. *J Infect Chemother.* setembro de 2002;8(3):242–6.
21. Weijmer MC, Vervloet MG, ter Wee PM. Compared to tunnelled cuffed haemodialysis catheters, temporary untunnelled catheters are associated with more complications already within 2 weeks of use. *Nephrol Dial Transplant.* março de 2004;19(3):670–7.
22. Core Interventions [Internet]. 2021 [citado 8 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/dialysis/prevention-tools/core-interventions.html>
23. Beathard GA. Catheter management protocol for catheter-related bacteremia prophylaxis. *Semin Dial.* outubro de 2003;16(5):403–5.
24. McCann M, Moore ZE. Interventions for preventing infectious complications in haemodialysis patients with central venous catheters. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 2010 [citado 8 de abril de 2022];(1). Disponível em:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006894.pub2/references>

25. Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy, Update 2006. *American Journal of Kidney Diseases*. 1º de julho de 2006;48:S2–90.
26. Yahav D, Rozen-Zvi B, Gafter-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*. 1º de julho de 2008;47(1):83–93.
27. 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*. dezembro de 2009;24(12):3763–74.
28. Snaterse M, Rüger W, Scholte Op Reimer WJM, Lucas C. Antibiotic-based catheter lock solutions for prevention of catheter-related bloodstream infection: a systematic review of randomised controlled trials. *J Hosp Infect*. maio de 2010;75(1):1–11.
29. 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 trials. *Am J Kidney Dis*. março de 2014;63(3):479–90.
30. 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*. 21 de novembro de 2013;8(11):e79417.
31. 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. *Cochrane Database Syst Rev*. 4 de abril de 2016;4:CD009631.
32. Zacharioudakis 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*. 15 de dezembro de 2014;59(12):1741–9.
33. James MT, Conley J, Tonelli M, Manns BJ, MacRae J, Hemmelgarn BR, et al. Meta-analysis: antibiotics for prophylaxis against hemodialysis catheter-related infections. *Ann Intern Med*. 15 de abril de 2008;148(8):596–605.
34. Naomi P. O'Grady, Mary Alexander, Lillian A. Burns, E. Patchen Dellinger, Jeffrey Garland, Stephen O. Heard, Pamela A. Lipsett, Henry Masur, Leonard A. Mermel, Michele L. Pearson, Issam I. Raad, Adrienne G. Randolph, Mark E. Rupp, Sanjay Saint, the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) (Appendix 1), Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related Infections, *Clinical Infectious Diseases*,

35. Goulart DB, Mendes ML, de Souza LV, Bucuvic E, Bueloni TV, et al. Epidemiology and Outcome of Exit Site Infection Catheter Related Among Patients from a Brazilian Haemodialysis. *Epidemiology and Outcome of Exit Site Infection Catheter Related Among Patients from a Brazilian Haemodialysis Unit* [Internet]. Vol.:3, Issue:1. 26 de maio de 2016; Disponível em: <chrome-extension://efaidnbnmnibpcjpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fwww.avensonline.org%2Fwp-content%2Fuploads%2FJUN-2380-0585-03-0014.pdf&clen=1523139&chunk=true>
36. Bueloni TNV, Marchi D, Caetano C, de Souza Cavalcante R, Mendes Amaral ML, Ponce D. Cefazolin-gentamicin versus taurolidine-citrate for the prevention of infection in tunneled central catheters in hemodialysis patients: A quasi-experimental trial. *Int J Infect Dis.* agosto de 2019;85:16–21.
37. Prof. José Roberto Pereira Lauris - Professor Titular da FOB-USP. Cálculo Amostral [Internet]. [citado 1º de novembro de 2018]. Disponível em: <http://calculoamostral.bauru.usp.br/calculoamostral/index.php>
38. Schmidli J, Widmer MK, Basile C, de Donato G, Gallieni M, Gibbons CP, et al. Editor's Choice - Vascular Access: 2018 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* junho de 2018;55(6):757–818.
39. Zanoni F, Pavone L, Binda V, Tripepi G, D'Arrigo G, Scalamogna A, et al. Catheter-related bloodstream infections in a nephrology unit: Analysis of patient- and catheter-associated risk factors. *J Vasc Access.* maio de 2021;22(3):337–43.
40. Lemaire X, Morena M, Leray-Moragués H, Henriët-Viprey D, Chenine L, Defez-Fougeron C, et al. Analysis of risk factors for catheter-related bacteremia in 2000 permanent dual catheters for hemodialysis. *Blood Purif.* 2009;28(1):21–8.

VII. Anexo 1 - Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa



UNESP -FACULDADE DE
MEDICINA DE BOTUCATU



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da eficácia do uso de gentamicina tópica profilática em cateteres tunelizados para hemodiálise: um ensaio clínico randomizado e duplo cego

Pesquisador: Camille Pereira Gaetano

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 98328718.0.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Médica

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.932.041

Apresentação do Projeto:

O estudo intitulado "Avaliação da eficácia do uso de gentamicina tópica profilática em cateteres tunelizados para hemodiálise: um ensaio clínico randomizado e duplo cego", se caracteriza como um estudo clínico e randomizado, sendo tese de doutorado. Apresenta grande interesse clínico e científico para população que realiza hemodiálise crônica.

Objetivo da Pesquisa:

O presente trabalho tem como objetivo principal comparar o uso de gentamicina tópica a 0,1% com o uso de placebo no orifício de saída de cateteres tunelizados em pacientes em Hemodiálise crônica na redução nas taxas de infecção orifício de saída e infecção em corrente sanguínea e como objetivo secundário identificar a indução de resistência bacteriana à gentamicina.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são mínimo associados a coleta de sangue e aplicação da pomada de gentamicina. Os benefícios potenciais são para um melhor entendimento da profilaxia das infecções bacterianas nessa população de pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de grande interesse clínico, executável e factível. Trata-se de um estudo clínico e randomizado pragmático.

Endereço: Chácara Batignoli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

CEP: 13.615-070

Telefone: (14)3880-1600

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 2.932-041

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios (TCLE, EAP, etc.) foram corretamente postados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise, o Colegiado deliberou **APROVAÇÃO** do projeto de pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado em reunião ordinária do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 1º de outubro de 2018, o projeto encontra-se **APROVADO**, sem (com) necessidade de envio à CONEP.

No entanto, informamos que ao final da execução da pesquisa, seja enviado o "Relatório Final de Atividades", na forma de "Notificação", via sistema Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1139280.pdf	05/09/2018 22:16:51		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE05092018.pdf	05/09/2018 22:16:21	Camille Pereira Caetano	Aceito
Outros	ServicoDialiseChefia.pdf	05/09/2018 21:52:01	Camille Pereira Caetano	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TermoDeAnuenciainstitucional_autorizado.pdf	05/09/2018 21:44:44	Camille Pereira Caetano	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Camille.pdf	26/08/2018 20:30:13	Camille Pereira Caetano	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	26/08/2018 20:25:03	Camille Pereira Caetano	Aceito

Continuação do Parecer: 2.932-041

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 02 de Outubro de 2018

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenadora(a))

VIII. Anexo 2 - Aprovação no *Clinical Trials*

ClinicalTrials.gov Protocol Registration and Results System (PRS) - Google Chrome
 register.clinicaltrials.gov/prs/app/action/LoginUser?ts=5&ccx=-jg9qo0

ClinicalTrials.gov PRS
 Protocol Registration and Results System

Contact ClinicalTrials.gov PRS
 Org UEPJMF User CCaetano Logout
 Email: mille.caetano@gmail.com [Update]
 Help us improve: PRS Survey

Quick Links
[New Record](#)
[Quick Start Guide](#)
[Problem Resolution Guide](#)

Records Accounts Help

Try out the new PRS beta home page, part of the ongoing ClinicalTrials.gov modernization.
[New PRS Beta Home Page](#)

Record List
 Showing 1 record [Show/Hide Columns](#)

	Protocol ID	ClinicalTrials.gov ID	Brief Title	Record Status	Last Update	Responsible Party	Problems
Open	98328718.0.0000.5411	NCT04967859	Evaluation of the Efficacy of Prophylactic Topical Gentamicin in Tunnelled Catheters for Hemodialysis	Public	07/18/2021 17:08	Camille Pereira Caetano mille.caetano@gmail.com	

KEY: [R](#) Results [DR](#) Delayed Results [S](#) Study Documents [PR](#) PRS Review
[U](#) XML Upload [NP](#) No longer public [C](#) PRS Review Comments [Download...](#)

U.S. National Library of Medicine | U.S. National Institutes of Health | U.S. Department of Health & Human Services | HHS Vulnerability Disclosure

ClinicalTrials.gov PRS Protocol Registration and Results System

[Home](#) > Record Summary

ID: 98328718.0.0000.5411 Evaluation of the Efficacy of Prophylactic Topical Gentamicin in Tunnelled Catheters for Hemodialysis

Record Summary

[Home](#) [Help](#)

Record Status

In Progress → Entry Completed → Approved → Released → PRS Review → **Public**

[Reset to In-Progress...](#)

Record Owner: CCaetano	Access List: Edit
Last Update: 07/18/2021 17:08 by CCaetano	Upload: Allowed Edit
Initial Release: 11/30/2018	PRS Review: Review History
Last Release: 07/18/2021 Receipt (PDF)	Public Site: Last Public Release: 07/18/2021 View on ClinicalTrials.gov
	FDAAA: Non-ACT (Phase 1 study)

IX. Anexo 3 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

“Avaliação da eficácia do uso de gentamicina tópica profilática em cateteres tunelizados para hemodiálise: um ensaio clínico randomizado e duplo cego”

O senhor(a.) está sendo convidado (a) a participar desta pesquisa que tem como finalidade avaliar o uso da gentamicina tópica no orifício de cateteres tunelizados de hemodiálise. Este projeto está sendo desenvolvido pela pesquisadora Camille Pereira Caetano, com a orientação da Dra. Daniela Ponce.

O estudo será realizado em pacientes renais crônicos incidentes e prevalentes em hemodiálise acompanhados na Unidades de Diálise do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Ao participar deste estudo o senhor (a), será sorteado de forma aleatória a integrar em um dos grupos do estudo:

- grupo 1: gel de placebo no orifício de saída
- grupo 2: gel de gentamicina 0,1% no orifício de saída

O senhor (a) tem liberdade de se recusar a participar e ainda se recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo para o senhor (a). Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através do telefone da pesquisadora do projeto e, se necessário através do telefone do Comitê de Ética em Pesquisa.

A participação nesta pesquisa não infringe as normas legais e éticas. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos à sua dignidade ou a sua saúde. Caso ocorra alguma reação com uso da gel você terá direito à assistência gratuita que será prestada pela equipe responsável pelo estudo.

Rubrica pesquisadora _____ Rubrica participante _____

As informações desta pesquisa serão confidenciais, e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação.

Ao participar desta pesquisa o senhor (a) não terá nenhum benefício direto. Entretanto, esperamos que este estudo traga informações importantes sobre o uso da gentamicina tópica como forma de profilaxia de infecção de orifício de saída.

O senhor (a) não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como nada será pago por sua participação.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa. Portanto preencha, por favor, os itens que se seguem: Confiro que recebi cópia deste termo de consentimento, e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

Obs: Não assine esse termo se ainda tiver dúvida a respeito.

Consentimento Livre e Esclarecido

Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar da pesquisa

Nome do Participante da Pesquisa

Assinatura do Participante da Pesquisa

Assinatura do Pesquisador

Assinatura do Orientador

Pesquisadora: Camille Pereira Caetano – (14) 3811-6005

Orientadora: Daniela Ponce - (14) 3811-6005

Telefone do Comitê de Ética e Pesquisa: (14) 3880-1608/3880-1609

X. Anexo 4 - Produção Científica



RIO DE JANEIRO - 2018
XXIX CONGRESSO BRASILEIRO DE NEFROLOGIA
XVII CONGRESSO BRASILEIRO DE ENFERMAGEM EM NEFROLOGIA

CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho

GENTAMICINA/CEFAZOLINA VERSUS TAUROLIDINA/CITRATO COMO LOCK TERAPIA PROFILÁTICA EM CATETERES TUNELIZADOS PARA HEMODIÁLISE

dos autores: TRICYA NUNES VIEIRA BUELONI; CAMILLE PEREIRA CAETANO; DANIEL MARCHI; RICARDO DE SOUZA CAVALCANTE; DANIELA PONCE, foi apresentado, na modalidade Pôster Eletrônico, no evento XXIX Congresso Brasileiro de Nefrologia ocorrido de 19 a 22 de setembro de 2018 no Windsor Oceânico Hotel em Rio de Janeiro/RJ.

Rio de Janeiro, 22 de setembro de 2018


JOCEMIR RONALDO KUGON
Presidente do CBN 2018


CARMEN TZANNO BRANCO MARTINS
Presidente da SBN - Gestão 2017/2018


MARCELO MAZZA DO NASCIMENTO
Diretor Científico da SBN - Gestão 2017/2018

REALIZAÇÃO:  Sociedade Brasileira de Nefrologia

GERENCIAMENTO:  CCM CONGRESSES

Para validar, acesse <http://www.ccmcongresses.com.br/validacao/?cod=46399998>



XXX CONGRESSO BRASILEIRO DE NEFROLOGIA
XII CONGRESSO LUSO-BRASILEIRO DE NEFROLOGIA
XVIII CONGRESSO BRASILEIRO DE ENFERMAGEM EM NEFROLOGIA
15 - 17 OUTUBRO | EVENTO ONLINE

CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO USO DE GENTAMICINA TÓPICA PROFILÁTICA EM CATETERES TUNELIZADOS PARA HEMODIÁLISE: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E DUPLO CEGO

dos autores: CAMILLE PEREIRA CAETANO; VANESSA PIACITELLI CASSIMIRO; DANIELE LOPES DIONISIO; ELISABETE APARECIDA CRISPIM RODRIGUES; PRISCILA NUNES ROSA; VIVIANE POLO PEREIRA; DANIELE APARECIDA ELIAS; DANIELA PONCE, foi apresentado na modalidade Pôster Eletrônico, no evento XXX Congresso Brasileiro de Nefrologia, XII Congresso Luso-Brasileiro de Nefrologia e XVIII Congresso Brasileiro de Enfermagem em Nefrologia ocorrido de 15 a 17 de outubro de 2020 na modalidade ONLINE.

17 de outubro de 2020


Marcelo Mazza do Nascimento
Presidente do Conselho Brasileiro de Nefrologia


Elizabeth de Francesco Daher
Presidente do XII Congresso Brasileiro de Nefrologia


Luciano Alvarenga dos Santos
Presidente de Comissão Científica do XII Congresso

REALIZAÇÃO: 

Interventions for Preventing Infectious Complications in Haemodialysis Patients with Central Venous Catheters

Authors: Camille Caetano, Trycia V Bueloni, *Daniela Ponce
Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, São Paulo, Brazil
*Correspondence to daniela.ponce@unesp.br

Disclosure: The authors have declared no conflicts of interest.

Received: 07.02.19

Accepted: 18.03.19

Keywords: Catheter-related bacteraemia (CRB), haemodialysis (HD), prophylactic antibiotic therapy, tunnelled central catheter.

Citation: EMJ Nephrol. 2019;7[1]:95-105.

Abstract

Vascular access is the main risk factor for bacteraemia, hospitalisation, and mortality among haemodialysis (HD) patients. The type of vascular access most associated with bloodstream infection is central venous catheter (CVC). The incidence of catheter-related bacteraemia ranges between 0.50 and 6.18 episodes per 1,000 catheter days and increases linearly with the duration of catheter use. Given the high prevalence of CVC use and its direct association with catheter-related bacteraemia, which adversely impacts morbidity and mortality rates and costs among HD patients, several prevention measures aimed at reducing the rates of CVC-related infections have been proposed and implemented. As a result, many clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses have been conducted to assess the effectiveness, clinical applicability, and long-term adverse effects of such measures. An integrative review was conducted on prophylactic measures against CVC-related infections in HD patients, identifying their potential advantages and limitations. A literature search was performed within multiple databases and meta-analyses on clinical experience with prophylactic antimicrobial therapy in HD CVC were reviewed and appraised.

INTRODUCTION

Haemodialysis (HD) is the most widely used dialysis modality worldwide and requires vascular access. Access options include arteriovenous fistula (AVF), arteriovenous grafts, and central venous catheter (CVC), which can either be tunnelled or not tunnelled.^{1,2}

Infection is still the main cause of morbidity and mortality in patients treated with HD, despite advances in preventive care and antimicrobial therapy. According to the US Renal Data System

(USRDS) registry, infection is the second cause of death in patients on dialysis. Among patients with chronic kidney disease (CKD) undergoing dialysis in the USA, the total death rate is 176 per 1,000 patient-years and septicaemia accounts for approximately 26 per 1,000 patient-years.³⁻⁵

Vascular access is a major risk factor for bacteraemia, hospitalisation, and mortality among HD patients. The type of vascular access most associated with bloodstream infection (BSI) is CVC (48–73%), which also increases

morbidity and mortality rates, as well as HD costs.⁴⁻⁷ Others infections related to catheter usage are exit site infections (ESI) and tunnel infections.

The National Kidney Foundation (NKF) Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) clinical practice guidelines discourage the use of catheters as vascular access for HD and recommend that <10% of patients should be using them for access.^{7,8} However, the use of catheters for permanent HD access and, consequently, the number of prevalent HD patients dialysing through a CVC has progressively increased. According to the NKF, the number of prevalent patients dialysing through a catheter rose from 19% in 1998 to 27% in 2002.⁷ Today, >80% of incident HD patients and 18% of prevalent patients use a CVC in the USA,^{9,10} a reduction from 27% to 18% in prevalent patients.¹¹ Data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study demonstrates that 18% and 34% of prevalent patients use CVC in Europe and Canada, respectively.^{8,12}

Catheter-related bacteraemia (CRB) is the most severe CVC-related infection. CRB is defined by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) as bacteraemia in a patient with an intravascular catheter, with at least one positive blood culture obtained from a peripheral vein, clinical manifestations of infection (i.e., fever, chills, and/or hypotension), and no other apparent source for the infection. This can be determined through either positive semiquantitative (>15 colony-forming unit/catheter segment) or quantitative (>103 colony-forming unit/catheter segment) culture, whereby the same organism is isolated from the catheter segment and a peripheral blood sample; simultaneous quantitative cultures of blood samples with a ratio of $\geq 5:1$ (CVC versus peripheral) and a differential period of CVC culture versus peripheral blood culture positivity of >2 hours.¹⁰

However, in recent review articles, the standards requiring peripheral blood cultures have been questioned regarding the difficulties in performing venepuncture from HD patients, the fragility of vessels, peripheral vascular disease, and the priority of preserving veins for fistula creation.¹⁰ Thus, simpler requirements, especially for epidemiological surveillance

purposes, have been proposed to define CRB as positive blood cultures obtained from the catheter and blood line connected to the CVC, determining differential time to positivity.¹¹⁻¹³

There are scarce data on epidemiology of ESI related to tunnelled CVC and most studies have focussed only on CRB.¹⁷ ESI in tunnelled CVC rate ranged from 0.35 to 8.30 episodes per 1,000 catheter days.¹⁴⁻¹⁷ According to Goulart et al.,¹⁴ the overall incidence of ESI was 3.50 per 1,000 catheter days. Risk factors for ESI were presence of diabetes and tunnelled CVC implanted in femoral site (relative risk [RR]: 1.56, 95% confidence interval [CI]: 1.35-1.89, and RR: 1.62, 95% CI: 1.22-1.94, respectively; both $p < 0.05$). The most frequent agents of ESI were Gram-negative (69%), mainly *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Klebsiella pneumoniae* extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing. Across the time period, there was a change in aetiologic agents; *Pseudomonas* and ESBL agents became more frequent, while *Proteus* and *E. coli* became less frequent ($p < 0.05$). Among Gram-positive agents, 59% were resistant to methicillin. On the other hand, Gram-negative bacilli were not often multidrug-resistant. The catheter was removed in 17% of patients due to unsuccessful treatment of ESI and was associated with *Pseudomonas* ($p = 0.04$) and BSI caused by the same agent of ESI ($p = 0.03$). Catheter survival was shorter in the ESI group (logrank: 2.92; $p < 0.001$). These data suggest the routine application of topical antibiotic ointments to prevent ESI related to CVC caused by Gram-negative agents.¹⁷

CRB rate is highest in HD patients using a CVC and increases linearly with the duration of catheter use. The incidence of CRB ranges between 0.5-6.1 episodes per 1,000 catheter days.^{10,18} Several multicentre randomised studies have shown that the rate of catheter-related CRB is much higher than that of AVF-related BSI. CRB can lead to bacterial endocarditis, epidural abscess, septic arthritis, and septic embolism.⁴

CVC entails a risk of developing sepsis 2-5-fold higher than AVF and is therefore associated with a 25% increase in cost.¹⁰ CVC use is associated with an independent increase in mortality rate.¹² Rates of mortality from infection within the first year of HD are currently 2.4-times greater than in 1981, a fact widely attributed to the use of CVC.¹⁰

PROPHYLACTIC NON-ANTIMICROBIAL MEASURES AGAINST CENTRAL VENOUS CATHETER-RELATED INFECTIONS IN HAEMODIALYSIS

In addition to the potential complications inherent to infectious processes, the rate of adverse cardiovascular events increases (up to 2-fold) after an episode of sepsis. As a result, morbidity, hospitalisation rates, and treatment costs increase, while survival rates decrease.^{5,10}

Within the 24 hours after insertion, microorganisms often form a biofilm in 100% of the catheters.¹³ Many microorganisms may adhere to the CVC surface or become incorporated within a fibrin sheath that envelops the CVC. The adherence of organisms to the catheter surface initiates biofilm production. Biofilm is a community of organisms protected by an exopolysaccharide matrix that is stimulated and secreted by the organisms. Mature biofilms develop high resistance to systemic antibiotics requiring high concentrations for bacteria elimination.^{10,13,19-21}

There are two main routes by which organisms enter the bloodstream to cause CRB: an extraluminal pathway and an intraluminal pathway. The extraluminal pathway involves initial contact between skin surface organisms and the external surface of the catheter at the time of CVC insertion, or before complete exit site healing and subcutaneous tunnel endothelialisation. The intraluminal pathway involves transfer of organisms by contact from the hands or skin accessing CVC tips.^{9,19,21}

Given the high prevalence of CVC use and its direct association with CRB, which adversely impacts morbidity and mortality rates among HD patients, several prevention measures aimed at reducing the rates of CVC-related infection have been proposed and implemented.¹⁹ As a result, a large number of clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses have been conducted to assess the effectiveness, clinical applicability, and long-term adverse effects of such measures.

This article aims to review prophylactic measures against CVC-related infections in HD patients, identifying their potential advantages and limitations. A comprehensive search was performed within Google Scholar, PubMed, and Science Direct databases from January 2008 to January 2018, using the following search terms: "hemodialysis", "tunnelled central catheter", "catheter-related bacteraemia", and "prophylactic antibiotic therapy".

The training and education of healthcare personnel in manipulating catheters regarding universal hygiene precautions has been noted as the key step toward infection prevention.¹⁴ The introduction of a catheter care protocol, which followed the guidelines published in 2002 from the CDC, resulted in a decrease in CRB incidence from 6.7 to 1.6 episodes per 1,000 catheter days.¹⁶ Top general precautions include washing hands with conventional soap and water or with alcohol-based hand rubs before and after palpating catheter insertion sites, and before dressing a CVC.^{19,21}

The use of a sterile gown, sterile gloves, and sterile full-body drape during CVC insertion is defined as a maximum sterile barrier (MSB). In a randomised controlled trial, maximal sterile barrier precautions were compared with sterile gloves and a small drape during the placement of CVC. The MSB group had fewer episodes of both catheter colonisation and BSI (RR: 0.32; 95% CI: 0.10–0.96; $p=0.04$ and RR: 0.16; 95% CI: 0.02–1.30; $p=0.06$, respectively).¹⁹

Other measures include selection of the solutions used for exit site cleaning, dressing material, catheter antimicrobial impregnation, catheter material, topical ointments, and intraluminal compounds known as lock therapy.^{14,16}

Superior skin and exit site cleaning have been demonstrated using chlorhexidine >0.5%. However, 70% alcohol or 10% povidone-iodine remain effective alternatives if chlorhexidine cannot be used.^{10,19}

A meta-analysis of 4,143 catheters (1,493 CVC, 53 of which were used for HD), suggested that chlorhexidine gluconate reduced the risk for CRB by 49% (95% CI: 0.28–0.88) when compared with povidone-iodine. The absolute risk reduction was 7.1% for colonisation and 1.1% for BSI. The test for heterogeneity of treatment effect was significant for catheter colonisation ($p<0.001$), but not for CRB ($p=0.200$).¹⁷ Available evidence indicates that the use of chlorhexidine would result in a 1.60% decrease in the incidence of CRB, a 0.23% decrease in the incidence of death,

and a saving of \$113 per catheter.¹⁴ Recent data indicate no significant differences between transparent, semipermeable dressings and standard gauze dressings regarding CVC-related infections in HD patients. The CDC recommends the use of a chlorhexidine-impregnated sponge dressing for temporary, short-term catheters in patients >2 months of age, if CRB rate is not decreasing despite proper personnel education and training.¹⁹ Specific recommendations regarding the use of tunnelled catheters and the infection preventive measures that should be taken during their use remain unavailable and surrounded by controversy.¹⁶

The material the catheter is made from influences microbial adherence and the ability to form biofilm. Polytetrafluoroethylene or polyurethane catheters have been associated with fewer infectious complications.¹⁹ Most dialysis catheters are made of silicone or polyurethane. However, whether these materials differ in their susceptibility to biofilm formation after catheter placement has not been investigated.²¹

The use of catheters coated with antimicrobial agents in intensive care units is associated with reduced catheter colonisation and decreased catheter-related BSI incidence, and would therefore be a useful option for HD in patients at high risk for CRB.²¹⁻²⁴ However, the few studies addressing the impregnation of tunnelled catheters for HD as a prophylactic measure against infections have shown conflicting results.²¹

MAIN STUDIES USING PROPHYLACTIC ANTIMICROBIAL IN HAEMODIALYSIS CENTRAL VENOUS CATHETERS

Topical Antibiotics

The application of topical antibiotic ointments at the CVC exit site has been shown to be associated with a 75–93% reduction in the risk of CRB. However, some agents are incompatible with some catheters, making it necessary to check manufacturers' recommendations before applying any agents on catheters.

Mupirocin, povidone-iodine, polysporin triple antibiotic ointment (gramicidin + bacitracin + polymyxin B), and medical honey have been the most commonly studied substances.¹⁰ In 2002,

Johnson et al.²⁰ conducted a randomised trial comparing the effect of exit site application of mupirocin versus no ointment in 50 HD patients with tunnelled catheters. Mupirocin reduced the incidence of exit site infection (6.6 episodes per 1,000 catheters days versus 0 in the mupirocin group; $p < 0.050$) and CRB (35% versus 7% in the mupirocin group; $p < 0.010$), and also increased median bacteraemia-free survival from 55–108 days (logrank score: 7.0; $p < 0.010$). This improved infection-free survival was explained by a reduction in *staphylococcal* infection (log-rank: 10.7; $p = 0.001$).²⁵

James et al.,²⁶ in a meta-analysis involving 15 studies with HD patients, evaluated the efficacy of topical antibiotic use or lock therapy compared to non-use of antibiotics for reduction of CRB and ESI related to the catheter. Both prophylactic antibiotic therapies reduced BSI rates and catheter withdrawal compared to non-use of prophylactic antibiotics. The antibiotic in the exit site also reduced ESI rates (0.06 versus 0.41 infection per 100 catheter days) and this reduction was not observed in studies containing lock therapy. However, in the studies analysed, several types of antibiotics and other associated interventions were used, making it difficult to analyse the individual impact of the topical antibiotic, in addition to a short follow-up period.

In 2010, Cochrane published a review on interventions to prevent CRB in HD patients. The analysis included 10 studies, totalling 786 patients; the studies evaluated interventions with topical use of mupirocin, triple polysporin, povidone-iodine, or medicinal honey, versus placebo, another antiseptic, or no topical antibiotic. They found that the use of ointment with mupirocin reduced the risk of ESI caused by *S. aureus* (RR: 0.18, 95% CI: 0.06–0.60; $p < 0.05$) and CRB (RR: 0.17; 95% CI: 0.07–0.43; $p < 0.05$) and triple polysporin ointment reduced the risk of CRB (RR: 0.4, 95% CI: 0.19–0.86; $p < 0.05$) and all-cause mortality (RR: 0.22, 95% CI: 0.07–0.74; $p < 0.05$), but with no effect on mortality related to infection. Povidone-iodine ointment reduced the risk of CRB (RR: 0.10; 95% CI: 0.01–0.72; $p < 0.05$) and the use of topical honey did not significantly reduce either the risk of ESI or the risk of bacteraemia associated with a catheter when compared to mupirocin or povidone-iodine ointment.²⁷

Since 2011, the CDC has recommended the use of ointment in the ES of the catheter after insertion and in each HD session. The use of povidone-iodine ointment or the one containing bacitracin, gramicidin, or polymyxin B is recommended, but the latter is no longer available in the USA and has never been available in Brazil. The use of ointment containing bacitracin, neomycin, or polymyxin B is cited as an option, but there are a lack of studies demonstrating efficacy in the prevention of ESI and CRB. Other options would be mupirocin or for the dressing to be impregnated with chlorhexidine. However, the CDC emphasises the risk of developing bacterial resistance, the possibility of the ointment being ineffective against the pathogens responsible for the infections, and the possible chemical interaction between the ointment ingredients and the catheter material.^{28,29} The 2006 Guideline of the Canadian Nephrology Society recommends the use of topical antibiotics as a form of prophylaxis.¹⁴ However, despite mentioning the use of antibiotics and the use of medicinal honey in the ES as a preventative measure of CRB associated with the catheter, since there are no studies that evaluate the development of bacterial resistance in the long term, the KDOQI guideline does not include this practice in its recommendations.⁴

Thus, routine use of topical antibiotics in the exit site of CVC is not widely used and should be based on the rates of local infections and the practice of each centre.³⁰

Antimicrobial Lock Solutions

Although some studies between 2006 and 2010 have assessed the efficacy of antimicrobial lock solutions (ALS) in preventing BSI, most of them had significant limitations: these included the use of a small number of patients; many studies being retrospective, while others, despite being prospective, had short follow-up periods; some included patients with short-term and long-term catheters; and some used several solutions concomitantly, with or without antibiotics.³¹⁻³³

The authors evaluated the efficacy of catheter-restricted filling using antibiotic lock solution in preventing CRB.³⁴ A total of 233 HD patients requiring 325 new tunnelled catheters were enrolled in this study. Patients with a tunnelled catheter were assigned to receive either

antibiotic-heparin lock solution (antibiotic group: cefazolin 10 mg/mL, gentamicin 5 mg/mL, and heparin 1,000 U/mL) or a heparin lock solution (no-antibiotic group: heparin 1,000 U/mL). CRB developed in 32.4% of patients in the no-antibiotic group and in 13.1% of patients in the antibiotic group. CRB rates per 1,000 catheter days were 0.57 in the antibiotic group versus 1.74 in the no-antibiotic group ($p < 0.0001$). Kaplan-Meier analysis also showed that mean CRB-free catheter survival was significantly higher in the antibiotic group than in the no-antibiotic group log-rank: 17.62; $p < 0.0001$). There was no statistically significant difference between the two groups in drug-resistant germs. There were statistically significant differences between the two groups in the catheter removal causes, with higher rate of infectious cause in control group (12.32 versus 2.22%; $p < 0.0001$) and mechanical cause in ALS group (28.26 versus 37.78%; $p < 0.0001$). The results suggest that cefazolin and gentamicin, used as antibiotic lock solution, may be beneficial in reducing the CRB rate in HD patients with a tunnelled catheter, without association with the emergence of resistant strains. However, mechanical complications were more prevalent in the antibiotic group.

Labriola et al.³⁵ published a meta-analysis in 2007 that included eight randomised studies (829 patients, 882 catheters, and 90,191 catheter days) comparing ALS to a standard heparin lock in CRB prevention. While four of the studies included tunnelled catheters, only one included exclusively non-tunnelled catheters, and three studies included both tunnelled and non-tunnelled catheters. ALS significantly reduced the risk of CRB (risk ratio: 0.32; 95% CI: 0.10–0.42; $p < 0.05$). The authors concluded that the significant reduction in the incidence of CRB achieved in the ALS groups was similar to published reports from units with low bacteraemia incidence and, presumably, stricter hygienic measures. Furthermore, the limited follow up of the studies included in this meta-analysis did not allow for the assessment of the onset of adverse events or bacterial resistance with longer use of lock therapy.

In 2008, Jaffer et al.³⁶ performed a meta-analysis of seven studies including a total of 624 patients and 819 catheters (448 tunnelled, 371 non-tunnelled) to determine the efficacy of ALS in reducing CRB in HD patients. Catheter-related

infection was 7.72-fold less likely when using ALS times (95% CI: 5.11–10.33; $p < 0.05$). The absence of mechanical complications, such as catheter occlusion, was another positive effect observed in the patients receiving ALS. The studies included in this meta-analysis used different concentrations of different substances, including gentamicin, minocycline, citrate, taurolidine, cefotaxime, and cefazolin. The major limitation of this review was the relatively short duration of follow up of the included studies, which did not allow for the opportunity to assess long-term adverse events, such as development of antibiotic resistance and systemic toxicity.

Yahav et al.³⁷ conducted a systematic review of 16 randomised controlled trials that compared single or combination antimicrobial catheter lock solutions with heparin or another antimicrobial for the prevention of infections in HD patients. A total of 11 trials assessed antibiotic catheter lock solutions, 5 trials assessed nonantibiotic antimicrobial catheter lock solutions, and all trials compared the intervention with heparin. The rates of CRB were significantly lower with antibiotic catheter lock solutions compared with heparin lock alone, both per patient (RR: 0.44; 95% CI: 0.38–0.50; $p < 0.05$; all 11 trials included) and per catheter day (RR: 0.37; 95% CI: 0.30–0.47; $p < 0.05$). Catheter removal rates were significantly lower in the intervention group per patient (RR: 0.35; 95% CI: 0.23–0.55; $p < 0.05$; 5 trials; 552 patients) and per catheter day (RR: 0.34; 95% CI: 0.21–0.55; $p < 0.05$; 135,769 catheter days). The emergence of clinically significant resistant strains was reported in 5 trials, including 316 patients receiving intervention and 211 control patients. Only one case of gentamicin-resistant *S. aureus* was reported in a patient receiving gentamicin and citrate during 16 months of follow-up. ESI were reduced in the intervention group but without statistical significance. In studies of nonantibiotic antimicrobial catheter lock solutions, CRB rates were significantly lower with ALS than with heparin alone per patient (RR: 0.46; 95% CI: 0.29–0.71; $p < 0.05$; 4 trials; 642 patients) and per catheter day (RR: 0.48; 95% CI: 0.30–0.76; $p < 0.05$; 60,149 catheter days).

In 2011, Snaterse et al.³⁸ performed a systematic review with the aim of summarising the evidence on the effectiveness of antibiotic-based catheter lock solutions in preventing BSI in oncology

and HD patients and neonates at high CRB risk. Meta-analysis of nine trials showed a significant benefit in favour of the antibiotic-based solutions in HD patients with tunnelled catheters. CRB baseline risk was 3 per 1,000 catheter days, corresponding with a number needed to treat of three patients to prevent one CRB. The authors concluded that to determine the efficacy of the routine use of antibiotic lock solutions in HD patients, other factors should be considered, such as the side effects of antibiotics including the induction of microbial antibiotic resistance and cost-effectiveness.

In 2014, Zhao et al.³⁹ published a meta-analysis that included 13 randomised studies with 1,770 patients and 221,064 catheter days followed up for 5 years, comparing 4% sodium citrate versus heparin (1,000 U/mL) locks. The rate of CRB was significantly lower in the citrate group (HR: 0.39; CI 95%: 0.27–0.56; $p < 0.001$) when it was associated with other substances, such as gentamicin ($p < 0.001$) or taurolidine ($p = 0.003$).

Taurolidine is a taurine derivative that binds to the wall of bacteria and fungi, promoting the death of these agents. This acts as a disinfectant without inducing bacterial resistance induction.⁸ Previous studies have shown that taurolidine has been able to reduce CVC biofilm *in vitro* and *in vivo*.^{40,41} In relation to locking prophylactic therapy with taurolidine, two meta-analyses were published between 2013 and 2014. The first included six randomised controlled trials (431 patients, 86,078 day catheters), the use of taurolidine solutions in lock of CVC (HD, nutrition parenteral, and paediatric oncology patients) was significantly associated with a reduction in the incidence of CRB compared to heparin (RR: 0.34; 95% CI: 0.21–0.55; $p < 0.0001$).⁴² However, only the reduction in the number of CRB by Gram-negative bacteria was statistically significant with the use of the taurolidine lock (RR: 0.27; 95% CI: 0.11–0.65; $p < 0.05$). There were no differences between groups (taurolidine versus heparin) in relation to catheter occlusion due to thrombosis, with no bacterial resistance to taurolidine in the studies evaluated. However, the authors conclude that the results should be analysed with caution because of the small sample size of the studies and lack of methodological rigor. In 2014, Liu et al.⁴³ also published a meta-analysis and systematic review comparing locking with taurolidine

versus heparin in patients on CVC and risk of infection (HD patients, paediatric patients with onco-haematological diseases, and use of chemotherapy or parenteral nutrition) with an overall reduction in the incidence of CRB (RR: 0.47; 95% CI: 0.25–0.89; $p < 0.05$) but with no effect on infections caused by Gram-positive bacteria. The incidence of thrombosis differed between the groups with the highest percentage of events in the taurolidine group (RR: 2.11; 95% CI: 1.16–2.09; $p < 0.05$). Due to encompassing only three randomised trials, in addition to the heterogeneity of the study populations, protocols, and results definition, this meta-analysis has limits for interpretation.⁴³

Few studies have found the impact of prophylactic lock therapy on CVC in the prevention of catheter ESI. In 2014, a meta-analysis was published of 23 randomised studies, 16 of which were in patients with HD, with a 69% reduction in central-line blood stream infections, defined as the presence of laboratory-confirmed CRB in any patient with CVC at the time or within 48 hours prior to infection, using antimicrobial lock solutions compared to heparin (RR: 0.31; 95% CI: 0.24–0.40; $p < 0.05$) and with a 32% reduction in ESI (RR: 0.68; 95% CI: 0.49–0.95; $p < 0.05$).⁴⁴ A possible justification for this effect would be the extravasation that occurs in the CVC, depending on the density of the solution used, type and site of the catheter and position of the body, doses of antimicrobials close to the minimum inhibitory concentration for some pathogens, and consequent systemic maintenance of the subcutaneous tissue near the catheter orifice, reducing ESI rates. There were no differences in all-cause mortality among 13 studies that analysed this outcome (RR: 0.84; 95% CI: 0.64–1.12; $p < 0.05$). The authors also performed sensitivity analyses to assess the effect of lock therapy on centres with low BSI rates, including studies with < 1.15 events per 1,000 day catheters (6 trials) and found that the relative rate of BSI reduction remained significant in the subanalysis (RR: 0.32; 95% CI: 0.17–0.60; $p < 0.05$).

Recently, two other meta-analyses were published with different approaches, which also observed the superiority of the substances in lock in relation to rates of catheter-related CRB.

In 2016, Wang et al.⁴⁵ published a Cochrane review of 27 randomised studies with a mean follow-

up of 6 months, comparing lock therapy with alternative anticoagulant solutions (19 studies with 2,216 patients), systemic anticoagulant agents (6 studies with 664 patients), and lock with low or no dose of heparin (2 studies with 123 patients), mainly with heparin 5,000 IU/mL (used in 17 studies). The primary end point was evaluation of catheter dysfunction, with no statistical difference in the three groups studied. In the individual agent analysis, recombinant tissue plasminogen activator was the only lock solution that showed reduction in catheter malfunction (RR: 0.58; 95% CI: 0.37–0.91; $p < 0.05$).

Regarding the secondary endpoints, there was a significant reduction in CRB rates only in the group with lock of alternative anticoagulant solutions (HR: 0.46; 95% CI: 0.36–0.66; $p < 0.05$), but it was not possible to evaluate CRB in the group with a low or no dose of heparin. In the individual analysis of alternative solutions, except ethanol, all other lock therapies reduced the incidence of CRB (citrate, antibiotics, and recombinant tissue plasminogen activator). However, the interpretation of the evidence from the study is limited by the variations in the interventions tested and the results reported, and randomised trials of high methodological quality are required.

The second study, published in 2017 by Zang et al.,⁴⁶ was a meta-analysis that, unlike the others cited, compared the effectiveness of antimicrobial solutions in locking each other in the prophylaxis of catheter-related infections in HD. This Bayesian Network meta-analysis included 18 studies with 2,395 patients and analysed 10 lock therapy strategies (including the control group). Gentamicin + citrate (overall response [OR]: 0.07; 95% CI: 0.00–0.48; $p < 0.05$) and gentamicin + heparin (OR: 0.04; 95% CI: 0.00–0.23; $p < 0.05$) were significantly more effective in reducing rates of catheter-related CRB when compared to the use of heparin-only locks. Regarding the incidence of ESI and all-cause mortality, no significant difference in the intervention effect was detected for all lock solutions when compared to heparin. All solutions were similar for catheter-related CRB, ESI, and all-cause mortality, when compared. This meta-analysis is important to compare the effect of several solutions in locking each other, besides making an analysis of probability of effect among them; however, due to the high

heterogeneity between the studies, a small number of trials evaluated for some of the interventions and methodological quality of the work, the results should be interpreted with caution.

Table 1 summarises the major characteristics of the meta-analysis studies from the last 10 years on prophylactic antibiotic topical and lock therapy for HD-tunnelled catheters.

Table 1: Summary of the meta-analyses using prophylactic antimicrobial therapy in haemodialysis central venous catheters.

Study	Patients	Groups	Results	Adverse events	Strengths and limitations
James et al., ²⁶ 2008	15 randomised trials 2,395 patients	CG: heparin TG: topical and LS ATB	LS and topical decreased BSI rates Only topical ATB reduced ESI rates 0.06 versus 0.41 ESI per 100 catheter days	NR	LS and topical decreased BSI rates Topical ATB reduced ESI rates
Labriola et al., ³⁵ 2008	Eight studies N=829 501 TCC 381 NTCC	CG: Heparin TG: Three trials: ATB + heparin Two trials: ATB + citrate Two trials: Citrate without/ATB One trial: ATB+EDTA	LS versus heparin RR: 0.32 95% CI: 0.10–0.42	Dizziness Paraesthesia Metallic taste >Bleeding: heparin versus citrate	LS reduces risk of CRB Adverse events
Jaffer et al., ³⁶ 2008	Seven studies N=624 448 TCC	CG: Heparin TG: Three trials: ATB + heparin Two trials: ATB + citrate Two trials: citrates/ATB	LS versus heparin 7.72 lower risk 95% CI: 5.1–10.3	Dizziness >Bleeding: Heparin versus citrate	LS reduces risk of CRB Adverse events
Yahav et al., ³⁷ 2008	Sixteen studies n=924 (lock with ATB) n=661 (lock without/ATB)	CG: Heparin TG: Six trials: ATB + heparin One trial: ATB One trial: ATB + EDTA Three trials: ATB + citrate TG: Four trials: citrates One trial: citrate + taurolidine	LS versus heparin RR: 0.44 (95% CI: 0.38–0.50) LS versus heparin RR: 0.46 95% CI: 0.29–0.71	ATB group emergency Resistant strains Rash + dizziness <Thrombosis in TG >Bleeding in CG	LS reduces risk of CRB Adverse events
McCann et al., ²⁷ 2010	10 randomised trials 786 patients	CG: placebo TG: topical mupirocin triple polysporin iodine-povidone honey	Topical drugs versus placebo Mupirocin, triple polysporin, and povidone reduced risk for BSI Only triple polysporin reduced risk for death Honey did not reduce risk for ESI and BSI	NR	Mupirocin, triple polysporin, and povidone reduced risk for BSI

Table 1 continued.

Study	Patients	Groups	Results	Adverse events	Strengths and limitations
Snaterse et al., ³⁸ 2011	16 studies	CG: Heparin TG (HD): Five trials: ATB + heparin Three trials: ATB + citrate One trial: ATB + EDTA One study in NTCC One study on both Six studies in oncology One study in neonates	ATB versus Heparin Three patients for prevention, one CRB episode	NR	ATB prevention CRB
Zhao et al., ³⁹ 2014	13 randomised studies 1,770 patients	CG: heparin TG: 4% sodium citrate	Citrate versus heparin HR 0.39, 95% CI: 0.27–0.56	Only when associated with gentamicin or taurolidine	Citrate lock is better than a heparin lock in the prevention of CRB
Liu et al., ⁴³ 2014	3 randomised trials	CG: heparin TG: taurolidine	Taurolidine versus heparin HR: 0.47, 95% CI: 0.25–0.89	No effect in G+ bacteria >Thrombosis in TG (HR: 2.11, 95% CI: 1.16–2.09)	Taurolidine reduced the risk of CRB Adverse events
Zacharioudakis et al., ⁴⁴ 2014	23 randomised trials	CG: heparin TG: ATB solution	ATB LS versus heparin HR: 0.31, 95% CI: 0.24–0.4 (BSI) HR: 0.68, 95% CI: 0.49–0.95 (ESI) Reduction of 69% in BSI and 32% in ES	NR	LS are effective in reducing risk of CRB
Wang et al., ⁴⁵ 2016	27 randomised trials	CG: anticoagulant solutions (lock or systemic) TG: ATB solution	ATB LS versus anticoagulant solutions No difference in catheter dysfunction Reduction in BSI only in LS of anticoagulant HR: 0.46, 95% CI: 0.36–0.66	NR	LS of anticoagulant reduced the risk of CRB
Zhang et al., ⁴⁶ 2016	18 randomised trials 2,395 patients	CG: heparin TG: LS	LS versus heparin Gentamicin + citrate versus heparin OR: 0.07, 95% CI: 0.00–0.48 Gentamicin + heparin versus heparin OR: 0.04, 95% CI: 0.00–0.23	NR	Gentamicin + heparin may be selected for the prophylaxis of CRB

Table 1 continued.

ATB: antibiotic; BSI: bloodstream infection; CD: catheter day; CG: control group; CRB: catheter-related bacteraemia; CVC: central venous catheter; DS: dialysis session; EDTA: ethylenediaminetetraacetic acid; ESI: exit site infection; LS: lock solution therapy; MuRSA: mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus*; NR: not reported; NTCC: non-tunnelled central venous catheter; TCC: tunnelled central venous catheter; TG: treatment group; tPA: tissue plasminogen activator.

CONCLUSION

Although recent meta-analyses have shown favourable results related to the use of antimicrobial lock therapy in reducing the rates of catheter-related infection, the 2006 NKF KDOQI guidelines still do not recommend ALS or topical antibiotic for the prophylaxis of CRB in patients on HD.⁷ According to the 2011 CDC guidelines, their use should be reserved to patients with a long-term catheter, who have a history of multiple CRB, despite optimal maximal adherence to aseptic techniques.

As final recommendations based on several studies discussed, topical antibiotics and catheter lock solutions are the primary means of preventing BSI and should be used, but the risk of emergence of organisms resistant to the antibiotics used should be considered. Further studies to assess the impact of long-term use of intraluminal and topical antimicrobial on the development of bacterial resistance are warranted.

References

1. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):884-930.
2. Camins BC. Prevention and treatment of hemodialysis-related bloodstream infections. *Semin Dial.* 2013;26(4):476-81.
3. Cheung AK et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: Results of the HEMO Study. *Kidney Int.* 2004;65(6):2380-9.
4. Katneni R, Hedayati SS. Central venous catheter-related bacteremia in chronic hemodialysis patients: Epidemiology and evidence-based management. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3(5):256-66.
5. Jaber BL. Bacterial infections in hemodialysis patients: Pathogenesis and prevention. *Kidney Int.* 2005;67(6):2508-19.
6. Liangos O et al. Long-term management of the tunneled venous catheter. *Semin Dial.* 2006;19(2):158-64.
7. Vascular Access 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for vascular access: Update 2006. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(Suppl 1):S176-247.
8. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for 2006 updates: Hemodialysis adequacy, peritoneal dialysis adequacy, vascular access. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:S1-322.
9. O'Grady NP et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *MMWR Recomm Rep.* 2002;51(RR-10):1-29.
10. Lok CE, Mokrzycki MH. Prevention and management of catheter-related infection in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2011;79:587-98.
11. Sequeira A et al. Vascular access guidelines: Summary, rationale and controversies. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2017;20(1):2-8.
12. Mermel LA 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;49(1):1-45.
13. Elias RM, "Tratamento da Infecção de Cateter de Hemodialis," Cruz J et al. (eds.), *Atualidades Em Nefrologia 10*, Sao Paulo: Sarvier. 2008;361-6. (In Portuguese).
14. Goulart DB et al. Epidemiology and outcome of exit site infection catheter related among patients from a Brazilian haemodialysis unit. *J Urol Nephrol.* 2016;3(1):1-5.
15. Saeed Abdulrahman I et al. A prospective study of hemodialysis access related bacterial infections. *J Infect Chemother.* 2002;8(3):242-6.
16. Weijmere MC et al. Compared to tunnelled cuffed haemodialysis catheters, temporary untunnelled catheters are associated with more complications already within 2 weeks of use. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(3):670-7.
17. Develter W et al. Survival and complications of indwelling venous catheters for permanent use in hemodialysis patients. *Artificial Organs.* 2005;29(5):399-405.
18. Taylor G et al. Incidence of bloodstream infection in multicenter inception cohorts of hemodialysis patients. *Am J Infect Control.* 2004;32(3):155-60.
19. O'Grady NP et al. Summary of recommendations: Guidelines for the prevention of intravascular catheter related infections. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(9):1087-99.
20. Al-Solaiman Y et al. The spectrum of infections in catheter-dependent hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(9):2247-52.
21. Betjes MG. Prevention of catheter-related bloodstream infection in patients on hemodialysis. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(5):257-65.
22. Chaiyakunapruk N et al. Chlorhexidine compared with povidone-iodine solution for vascular catheter-site care: A meta-analysis. *Ann Intern*

- Med. 2002;136(11):792-801.
23. Gilbert RE, Harden M. Effectiveness of impregnated central venous catheters for catheter related blood stream infection: A systematic review. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21(3):235-45.
 24. Veenstra DL et al. Efficacy of antiseptic-impregnated central venous catheters in preventing catheter-related bloodstream infections: A meta-analysis. *JAMA.* 1999;281(3):261-7.
 25. Johnson DW et al. A randomised controlled trial of topical exit site mupirocin application in patients with tunnelled, cuffed haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(10):1802-7.
 26. James MT et al. Meta-analysis: Antibiotics for prophylaxis against hemodialysis catheter-related infections. *Ann Intern Med.* 2008;148(8):596-605.
 27. McCann M, Moore ZE. Interventions for preventing infectious complications in haemodialysis patients with central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD006894.
 28. Centers for Disease Control and Prevention. Dialysis safety: Core interventions. Available at: <https://www.cdc.gov/dialysis/prevention-tools/core-interventions.html>. Last accessed: 9 May 2018.
 29. Landry D, Braden G. Reducing catheter-related infections in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(7):1156-9.
 30. Miller LM et al. Hemodialysis tunneled catheter-related infections. *Can J Kidney Health Dis.* 2016;3:2054358116669129.
 31. Kim SH et al. Prevention of uncuffed hemodialysis catheter-related bacteremia using an antibiotic lock technique: A prospective, randomised clinical trial. *Kidney Int.* 2006;69(1):161-4.
 32. 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;18(2):239-47.
 33. Mortazavi M et al. Successful prevention of tunneled, central catheter infection by antibiotic lock therapy using cefotaxime. *J Res Med Sci.* 2011;16(3):303-9.
 34. Silva TN et al. Successful prevention of tunneled central catheter infection by antibiotic lock therapy using cefazolin and gentamicin. *Int Urol Nephrol.* 2013;45(5):1405-13.
 35. Labriola L et al. Preventing haemodialysis catheter-related bacteraemia with an antimicrobial lock solutions: A meta-analysis of prospective randomised trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(5):1666-72.
 36. Jaffer Y et al. A meta-analysis of hemodialysis catheter locking solutions in the prevention of catheter-related infection. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(2):233-41.
 37. Yahav D et al. Antimicrobial lock solutions for the prevention of infections associated with intravascular catheters in patients undergoing hemodialysis: Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2008;47(1):83-93.
 38. Snaterse M et al. Antibiotic-based catheter lock solutions for prevention of catheter-related bloodstream infection: A systematic review of randomised controlled trials. *J Hosp Infect.* 2010;75(1):1-11.
 39. Zhao Y et al. Citrate versus heparin lock for hemodialysis catheters: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(3):479-90.
 40. Zwiach R et al. A taurolidine-citrate-heparin lock solution effectively eradicates pathogens from the catheter biofilm in hemodialysis patients. *Am J Ther.* 2016;23(2):e363-8.
 41. Luther MK et al. 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;69(12):3263-67.
 42. Liu Y et al. Taurolidine lock solutions for the prevention of catheter-related bloodstream infections: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One.* 2013;8(11):e79417.
 43. Liu H et al. Preventing catheter-related bacteremia with taurolidine-citrate catheter locks: A systematic review and meta-analysis. *Blood Purif.* 2014;37(3):179-87.
 44. Zacharioudakis IM et al. Antimicrobial lock solutions as a method to prevent central line - Associated bloodstream infections: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2014;59(12):1741-9.
 45. Wang Y et al. Anticoagulants and antiplatelet agents for preventing central venous haemodialysis catheter malfunction in patients with end-stage kidney disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(4):CD009631.
 46. Zhang J et al. Does antimicrobial lock solution reduce catheter-related infections in hemodialysis patients with central venous catheters? A Bayesian network meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(4):701-16.



Cefazolin–gentamicin versus taurolidine–citrate for the prevention of infection in tunneled central catheters in hemodialysis patients: A quasi-experimental trial



Tricya Nunes Vieira Bueloni^a, Daniel Marchi^a, Camille Caetano^b,
Ricardo de Souza Cavalcante^b, Marcela Lara Mendes Amaral^b, Daniela Ponce^{b,*}

^a Dialysis Center, Bauru State Hospital, Bauru, São Paulo, Brazil

^b Dialysis Center, Botucatu School of Medicine, UNESP, Sao paulo, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 1 April 2019

Received in revised form 7 May 2019

Accepted 9 May 2019

Corresponding Editor: Eskild Petersen, Aarhus, Denmark

Keywords:

Hemodialysis

Tunneled catheter

Catheter-related bloodstream infection

Lock therapy

ABSTRACT

Background: Catheter-related bloodstream infection (CR-BSI) is one of various complications related to hemodialysis (HD). As a result of the high rate of infection, the use of lock solutions for the prevention of CR-BSI has been studied. However, adverse effects of lock solution, such as increased emergence of strains resistant to antibiotics, which is an important concern, need to be investigated further. The aim of this study was to compare the efficacy of lock solution using a combination of cefazolin and gentamicin versus taurolidine and citrate in reducing CR-BSI in patients undergoing HD and to identify any adverse effects.

Methods: A prospective observational study was performed at two dialysis centers. Patients using new tunneled central venous catheters (CVC) for HD were included. Patients with a tunneled CVC were assigned to receive either antibiotic lock solution (group 1: gentamicin 7 mg/ml + cefazolin 12 mg/ml + heparin 3500 IU/ml) or lock solution with TauroLock-Hep500 (group 2: taurolidine citrate 4% + heparin 500 IU/ml) during the inter-dialysis period. The patients were allocated to these groups according to the hemodialysis center they were attending.

Results: A total of 145 CVCs were implanted in 127 patients and were followed for 15 months: 77 CVCs (65 patients) were placed in group 1 and 68 CVCs (62 patients) in group 2. There was no difference between the two groups with regard to CR-BSI (events per 1000 catheter-days: group 1 = 0.79, group 2 = 1.10; $p = 0.18$) or exit site infection rates (events per 1000 catheter-days: group 1 = 2.45, group 2 = 1.83; $p = 0.37$). The groups differed in ESI pathogens, with gram-positive oxacillin-resistant pathogens more frequent in group 1 (31.8% vs. 5.0%; $p = 0.003$). The two groups were similar in mechanical complications. In the Cox regression analysis, the internal jugular vein site was a protective factor for all catheter removal complications (hazard ratio (HR) 0.41, 95% confidence interval (CI) 0.19–0.91) and mechanical complications (HR 0.16, 95% CI 0.065–0.41); only ESI was a risk factor for all catheter removal complications (HR 1.79, 95% CI 1.04–3.07) and mechanical complications (HR 5.64, 95% CI 1.65–19.3).

Conclusions: The efficacy of both lock solutions was similar in preventing infections related to tunneled CVCs for HD. However, there were more oxacillin-resistant strains in patients who received antibiotic lock solution. Further studies are required to determine the optimal drug regimen and concentrations for lock solution and the associated adverse effects.

© 2019 The Author(s). Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Hemodialysis (HD) is the most widely used dialysis therapy in the world, and vascular access represents an important risk factor for bacteremia, hospitalization, and mortality (Sesso et al., 2016; Niyar, 2012; Lok and Mokrzycki, 2011; Al-Balas et al., 2017; Vascular Access 2006 Work Group, 2006). In particular, catheter-

* Corresponding author.

E-mail address: daniela.ponce@unesp.br (D. Ponce).

related bloodstream infection (CR-BSI) is a severe complication that requires hospitalization, systemic antibiotic therapy, and removal, reinsertion or replacement of the catheter (The NIH, 2016; Lee, 2017; Sequeira et al., 2017). Various measures have been studied for the prevention of CR-BSI, one of which is the use of lock solutions (Katneni and Hedayati, 2007; Böhlke et al., 2015). This measure consists of instilling solutions with antithrombotic and antimicrobial properties into the catheter lumen at concentrations 100–1000 times greater than the minimum inhibitory concentration commonly used for systemic therapy, in an attempt to prevent the main mechanisms of morbidity and mortality associated with central venous catheters (CVCs): dysfunction due to thrombosis and infection (Katneni and Hedayati, 2007; Böhlke et al., 2015; Betjes, 2011; Niyyar and Lock, 2013; Labriola and Pochet, 2017).

In recent decades, meta-analyses and systematic reviews have shown the benefits of prophylactic lock therapy compared to heparin for reducing the incidence of CR-BSI in HD patients (Labriola et al., 2008; Jaffer et al., 2008; Yahav et al., 2008; Rabindranath et al., 2009; Snaterse et al., 2011; Zhao et al., 2014; Liu et al., 2013; Liu et al., 2014; Wang et al., 2016; Zang et al., 2017; Zcharioudakis et al., 2014). The ideal solution for locking prophylactic therapy, as well as its long-term adverse effects, is yet to be determined.

Solutions for locking prophylactic therapy can include antibiotic or non-antibiotic antimicrobial agents. The former are bactericidal and bacteriostatic agents (Lok and Mokrzycki, 2011; Lee, 2017). Bactericidal drugs cause death and disruption of the bacterial cell and include drugs that primarily act on the cell wall (e.g., β -lactams), cell membrane (e.g., daptomycin), or bacterial DNA (e.g., fluoroquinolones). Bacteriostatic agents inhibit bacterial replication without killing the organism, and most act by inhibiting protein synthesis; these include sulfonamides, tetracyclines, and macrolides. The distinction is not absolute; some agents that are bactericidal against certain organisms may only be bacteriostatic against others and vice versa (Katneni and Hedayati, 2007; Böhlke et al., 2015).

Recent publications have reported the emergence of antibiotic/antimicrobial-resistant bacteremia in HD patients. One way to solve this problem is to use non-antibiotic antimicrobial catheter locks, such as those with high concentrations of citrate and taurolidine, which are able to eradicate biofilms and have broad-spectrum activity against both gram-positive and gram-negative organisms enclosed in biofilms generated in vivo (Katneni and Hedayati, 2007; Böhlke et al., 2015; Betjes, 2011; Niyyar and Lock, 2013; Labriola and Pochet, 2017).

These non-antibiotic drugs inhibit microbial growth in a different manner. They may have direct antimicrobial activity, increasing the efficiency of an antibiotic if given together by acting as helper compounds; they can also change the pathogenicity of microorganisms or the physiological response to them, such as modulating macrophage activity (Lok and Mokrzycki, 2011). Non-antibiotic biocides, on the other hand, are composed of heterogeneous groups of natural and synthetic substances, such as disinfectants and antiseptics, which can deter, render harmless, or exert a controlling effect on microorganisms by biological or chemical means (Betjes, 2011; Niyyar and Lock, 2013; Labriola and Pochet, 2017).

The aim of this study was to compare the efficacy of lock solution using gentamicin–cefazolin–heparin (antibiotic antimicrobial agents) vs. taurolidine–citrate (non-antibiotic antimicrobial agents) in reducing CR-BSI in patients undergoing chronic HD with a tunneled CVC and to identify the associated adverse effects.

Methods

Study design and patients

This was a quasi-experimental trial conducted from November 2014 to February 2016 that included patients enrolled in two

Brazilian University Hospitals: Botucatu School of Medicine (dialysis unit, group 1) and Bauru State of Sao Paulo Hospital (dialysis unit, group 2). The patients were not randomized and were allocated to the two lock therapy groups according to their HD center. The antibiotic group (group 1) received a mixture of 12 mg/ml cefazolin, 7 mg/ml gentamicin, and 3500 IU/ml heparin during the inter-dialysis period. Group 2 received a solution containing taurolidine, citrate 4%, and 500 IU/ml heparin (Tauro-Lock-Hep500). In both groups, the solutions were used to fill the lumen of the catheter according to its size. The volume of fluid was an exact fill.

The protocol was approved by the institutional ethics committee (protocol number 4323-201) and registered as a Brazilian clinical trial (RBR-6vfg7r). Written informed consent was obtained from the patients or their next of kin.

Patients were eligible for enrolment if they were undergoing chronic HD with a new tunneled catheter while waiting for placement and maturation of an arteriovenous fistula (AVF) or graft. Exclusion criteria included patients under 18 years of age, pregnant women, patients who already had an infection or who were on antibiotic therapy, and those with tunneled catheters implanted before November 2014. An intervention nephrologist inserted the tunneled central catheters (Tal Palindrome, Kendall, Tyco Healthcare Division, Mansfield, MA, USA) into the right or left internal jugular, subclavian vein, or femoral vein under fluoroscopic guidance. Inserted catheters were managed using infection prophylaxis protocols in accordance with the Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections (2011) (O'Grady et al., 2011). Transparent dressings with controlled permeability were used routinely in both services, and antibiotic prophylaxis was provided with 2 g cefazolin at the time of catheter insertion.

The primary end-point of the trial was CR-BSI, the definition for which was based on the Manual of Diagnostic Criteria and Guidance System for Epidemiological Surveillance of Nosocomial Infections in Sao Paulo State, which describes it as the presence of at least one of the signs or symptoms associated with infection, such as fever, tremors, or hypotension (systolic blood pressure <90 mmHg) without another apparent focus of infection, with a negative blood culture if one is performed (Silva et al., 2012).

For patients who were experiencing their first CR-BSI and who had not been hospitalized in the last 3 months, the treatment of CR-BSI was conducted using intravenous (IV) administration of 2 g cefazolin after HD sessions. For patients with severe symptoms, such as septic shock, and those with previous use of broad-spectrum antibiotics or who had been hospitalized in the last 3 months, IV administration of 15 mg/kg vancomycin in combination with 500 mg levofloxacin or 2 g ceftazidime was given after HD sessions. The treatment time was 21 days, and antimicrobial drug dosages were adjusted according to the results of an antibiogram. Exit site infection (ESI) was defined as the presence of purulent discharge or erythema and edema at the exit site below the cuff (Mermel et al., 2009). Secretions were collected for culture using the swab technique after treatment with a first-generation cephalosporin was initiated. Catheter removal was indicated in the presence of septic shock, metastatic infectious complications, or the absence of improvement after 48 h of treatment.

Complications related to lock solution use were evaluated, such as the emergence of strains resistant to antibiotics, defined as an increase in the number of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus*, and strains resistant to gentamicin. The rate of catheter removal by mechanical complication (catheter occlusion) was also evaluated, which was defined as the impossibility of maintaining catheter flow above 250 ml/min during the hemodialysis session, without an adequate response to thrombolytic drugs, necessitating catheter change.

Other variables included age, sex, etiology of chronic kidney disease (CKD), presence of diabetes mellitus and cardiovascular disease, HD start date, and catheter insertion date and site.

Statistical analyses

A sample size of at least 59 patients per group was determined based on the hypothesis that the difference in mechanical complications or the emergence of strains resistant to antibiotics would be 20% lower in group 2, with a two-tailed α error of 0.05 and study power of 0.80.

All analyses were performed on an intention-to-treat basis. Data are presented as the mean \pm standard deviation or median and range. The Student *t*-test and Kruskal–Wallis test were used to compare parametric and non-parametric patient characteristics, respectively. The Chi-square test and Fisher's exact test were used to compare proportions. Rates of CR-BSI (measured in events per 1000 catheter-days) were compared using the log rank test. Cumulative infection-free survival and mechanical complication-free catheter survival were determined using the Kaplan–Meier method and compared using the log rank test. These were censored for CVC removal for fistula use, change of dialysis method, transplantation, transfer of dialysis center, and death.

p-Values of <0.05 were considered statistically significant. Cox regression analysis was performed to assess the impact of the variables, including age, group, comorbidities, catheter site, baseline disease, and time on HD until CVC implantation ended in catheter withdrawal for any reason (transplantation, death, AVF use, and mechanical and infectious complications).

Results

During the study period, 145 tunneled CVCs were inserted in 127 patients with stage 5 CKD. Sixty-five patients were enrolled in group 1 (77 CVCs) and 62 patients in group 2 (68 CVCs). The patients had a mean age of 60.8 ± 15.0 years and were predominantly male (57.4%). Diabetes was the main etiology of CKD (42.5%), and the comorbidities hypertension, smoking, and cardiovascular disease (CVD) presented in 90.6%, 29.1%, and 41.7% of the patients, respectively. The median time on dialysis prior to tunneled CVC implantation was 54 days (range 12–846 days) and the internal jugular vein was the main site (93.0%).

There was no statistically significant difference between the two groups in relation to age, diabetes, or kidney disease as the main cause of CKD, or the presence of comorbidities, such as hypertension and diabetes mellitus. There was a significant difference between the two groups in regard to smoking, which was more frequent in group 2 (group 1 = 20.0%, group 2 = 38.7%; $p = 0.014$).

The duration of HD treatment until catheter implantation was variable, but without a significant difference between the two groups (median (range): group 1 = 31 (6–944), group 2 = 93 (36–827) days; $p = 0.09$). The clinical characteristics of group 1 and group 2 patients are shown in [Table 1](#).

In both groups, the main site of CVC implantation for the 145 implanted catheters was the internal jugular vein, but it was more frequent in group 2 (group 1 = 85.7%, group 2 = 98.5%; $p = 0.013$). There was a predominance of CVC in the direct jugular vein when compared to left jugular vein in both groups (74.0% and 79.0%, respectively; $p = 0.87$). No catheter was inserted in the subclavian vein and there was no difference between the two groups in the prevalence of ESI (40.0% vs. 29.4%; $p = 0.17$) or CR-BSI (12.9% vs. 17.6%; $p = 0.43$).

Prior to this study using antibiotics/antimicrobials, the use of only heparin (concentration 5000 UI/ml) in the lock solution

Table 1

Clinical characteristics of 127 patients with long-term hemodialysis catheters in groups 1 and 2.

Characteristics	Group 1 n = 65	Group 2 n = 62	<i>p</i> -Value
Sex, male	33 (50.8%)	40 (64.5%)	0.39
Age (years)	60.2 ± 15.7	61.5 ± 14.3	0.56
Causes of CKD			
Diabetes mellitus	25 (38.4%)	29 (46.8%)	0.44
Hypertension	11 (16.9%)	11 (17.7%)	0.90
Glomerulonephritis	10 (15.4%)	4 (6.4%)	0.18
Unknown	7 (10.8%)	5 (8.1%)	0.82
Other	12 (18.5%)	13 (21%)	0.89
Comorbidities			
Diabetes mellitus	32 (49.2%)	35 (56.4%)	0.52
Cardiovascular disease	31 (47.7%)	22 (35.5%)	0.22
Hypertension	59 (90.8%)	56 (90.3%)	0.83
Smoking	13 (20%)	24 (38.7%)	0.014
Time of dialysis (days)	31 (6–944)	93 (26–827)	0.09
Colonization, GP methicillin-resistant	5 (7.7%)	3 (4.8%)	0.78
Colonization, GN multi-resistant	2 (3.1%)	0 (0%)	0.81

CKD, chronic kidney disease; GP, gram-positive; GN, gram-negative. Results are presented as the number (%), mean \pm standard deviation, or median (interquartile range).

resulted in 9.80 ESI events and 1.97 CR-BSI events per 1000 catheter-days in group 1. In group 2, there were 3.50 ESI events and 1.74 CR-BSI events per 1000 catheter-days. After the introduction of antibiotics/antimicrobials into the lock solution, the two groups displayed an overall reduction in, and similar rates for, CR-BSI (group 1 = 0.79, group 2 = 1.10 events per 1000 catheter-days; $p = 0.18$) and ESI (group 1 = 2.45, group 2 = 1.83 events per 1000 catheter-days; $p = 0.37$). The infection-free time was also similar in the two groups (median (range): group 1 = 106 (40–184), group 2 = 147 (40–189) days; $p = 0.59$). There were differences in group 1 and group 2 before and after the introduction of lock solution therapy, as shown in [Table 2](#).

In the outcome analysis, the two groups had similar cure rates for both ESI (96.8% vs. 95.0%; $p = 0.75$) and CR-BSI (80.0% vs. 75.0%; $p = 0.78$), as shown in [Tables 3 and 4](#). The two groups were similar for the etiological microbes associated with CR-BSI episodes, with a predominance of gram-negative cultures in both groups (80.0% vs. 58.4%; $p = 0.38$), followed by gram-positive cultures (10.0% vs. 33.3%; $p = 0.32$). There were also large numbers of gram-negative cultures associated with ESI episodes (32.2% vs. 50.0%; $p = 0.33$), as shown in [Tables 3 and 4](#); however, gram-positive agents were the most frequently seen in ESI for both groups (38.7% vs. 20.0%; $p = 0.27$). There was no difference in the resistance to the antimicrobials in CR-BSI. However, for ESI, the prevalence of oxacillin-resistant gram-positive strains was significantly higher in group 1 than in group 2 (38.7% vs. 5.0%; $p = 0.017$). The colonization status with oxacillin-resistant gram-positive strains prior to enrolment was similar in the two groups (7.7% in group 1 and 4.8% in group 2; $p = 0.81$).

Regarding catheter removal, there was no difference between the two groups (49.3% vs. 52.9%; $p = 0.85$). The etiology of removal differed, with mechanical complications more frequent in group 1 (52.6% vs. 25.0%; $p = 0.028$) and the use of AVF more frequent in group 2 (0% vs. 33.3%; $p < 0.001$).

The groups did not present significant differences in infection-free time for CR-BSI or ESI, or mechanical complication-free catheter survival ([Figures 1–3](#)). Multiple logistic regression analyses were performed to identify the factors associated with CR-BSI, ESI, and mechanical complications. No CR-BSI-associated variables were identified, while the number of days with the CVC was associated with ESI (odds ratio 7.79, 95% confidence interval (CI) 1.02–1.12; $p = 0.0052$) and mechanical complications (odds ratio 11.98, 95% CI 0.98–0.99; $p = 0.0006$).

Table 2

Rates of exit site infection (ESI) and catheter-related bloodstream infection (CR-BSI) before and after lock solution.

	Group 1		Group 2		p-Value (after G1 vs. G2)	p-Value (after G1 vs. G1)	p-Value (after G2 vs. G2)
	Before LS	After LS	Before LS	After LS			
CR-BSI/1000 CVC-days	1.97	0.79	1.74	1.1	0.18	0.01	0.3
ESI/1000 CVC-days	9.80	2.45	3.50	1.83	0.59	0.02	0.07

CVC, central venous catheter; LS, lock solution; G1, group 1; G2, group 2.

Table 3

Outcome and etiology of exit site infection (ESI).

	Group 1 n=31	Group 2 n=20	p-Value
Outcome			
Resolution	30 (96.8)	19 (95)	0.75
CVC removal	1 (3.2)	1 (5)	0.99
Agents			
Gram-positive	12 (38.7)	4 (20)	0.27
Gram-negative	8 (25.8)	4 (20)	0.74
Negative culture	10 (32.1)	10 (50)	0.33
Not collected	1 (3.3)	2 (10)	0.55
Gram-positive, methicillin-resistant	12 (38.7)	1 (5)	0.017
Gram-negative, multi-resistant	2 (6.4)	0 (0)	0.51

CVC, central venous catheter.

Table 4

Outcome and etiology of catheter-related bloodstream infection (CR-BSI).

	Group 1 n=10	Group 2 n=12	p-Value
Outcome			
Resolution	8 (80)	9 (75)	0.78
CVC removal	2 (20)	3 (25)	0.99
Agents			
Gram-positive	1 (10)	4 (33.3)	0.32
Gram-negative	1 (10)	1 (8.3)	0.99
Negative culture	8 (80)	7 (58.4)	0.38
Gram-positive, methicillin-resistant	1 (10)	2 (16.7)	0.99
Gram-negative, multi-resistant	1 (10)	0 (0)	0.45

CVC, central venous catheter.

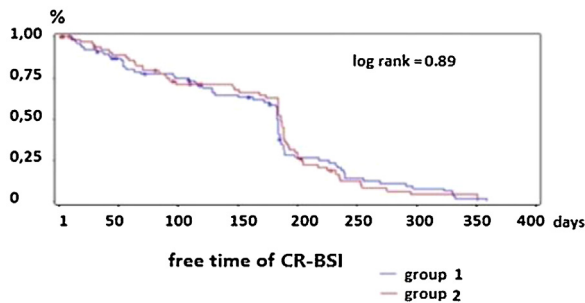


Figure 1. Infection-free time for catheter-related bloodstream infection (CR-BSI).

In the Cox regression analysis, the jugular vein site was a protective factor for catheter removal in all causes (hazard ratio 0.41, 95% CI 0.19–0.91) and mechanical complications (hazard ratio 0.16, 95% CI 0.06–0.41; $p < 0.001$), as shown in Table 5.

Discussion

The reduction in CR-BSI rates using lock solution has been evidenced in various trials and meta-analyses published recently, yet the best prophylactic lock therapy option is still the subject of

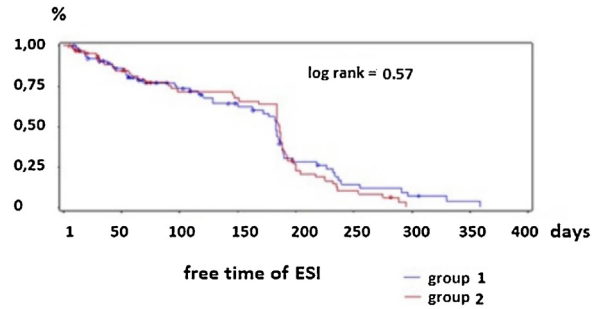


Figure 2. Infection-free time for exit site infection (ESI).

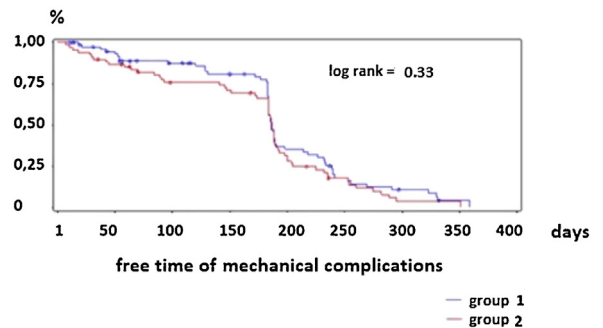


Figure 3. Mechanical complication-free catheter time.

Table 5

Multivariate Cox regression analysis: hazard ratio and 95% confidence interval for tunneled central venous catheter removal for any cause and for mechanical complication.

CVC removal	HR	95% CI	p-Value
Any cause			
Group (1 vs. 2)	1.11	0.98–2.35	0.77
DM	1.24	0.97–3.31	0.58
ESI	1.79	1.04–3.07	0.018
BSI	1.29	0.98–2.99	0.90
Smoking	1.08	0.97–1.97	0.75
Site (IJV vs. others)	0.41	0.19–0.91	0.028
Time on HD	1.31	0.97–2.14	0.87
Mechanical complication			
Group (1 vs. 2)	1.17	0.98–2.19	0.24
DM	1.27	0.96–3.17	0.98
ESI	5.64	1.65–19.33	0.006
BSI	1.91	0.98–4.99	0.56
Smoking	1.18	0.99–2.68	0.39
Site (IJV vs. others)	0.16	0.065–0.41	<0.001
Time on HD	1.24	0.97–3.21	0.76

CVC, central venous catheter; HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval; DM, diabetes mellitus; ESI, exit site infection; BSI, bloodstream infection; IJV, internal jugular vein; HD, hemodialysis.

study (Silva et al., 2012; Filiopoulos et al., 2011; Weijmer et al., 2005; Zwiech et al., 2016; Solomon et al., 2010; Murray et al., 2014; Takla et al., 2007; Vercaigne et al., 2016; Maki et al., 2011; Dogra et al., 2002; Kim et al., 2006; Nori et al., 2006; Al-Hwiesh and

Abdul-Rahman, 2007; Campos et al., 2011; Moran et al., 2012; Moore et al., 2014; Hemmelgarn et al., 2011; Wasse, 2008). In this study, the use of prophylactic lock therapy was studied only in catheters tunneled for HD, with a follow-up of at least 6 months, comparing solutions containing antibiotics (gentamicin + ceftazolin) versus antimicrobial solutions (taurolidine + citrate); these solutions presented similar results in reducing CR-BSI and ESI.

There is only one clinical study in the literature comparing antimicrobial and antibiotic drugs. The study by Filiopoulos et al. (2011) was performed in non-tunneled HD catheters using gentamicin–heparin, taurolidine–citrate, or heparin only (historical control group) with a 3-month follow-up. They found similar rates of CR-BSI among the groups that used gentamicin and taurolidine, and rates were higher in the heparin-only group. There was no difference in thrombosis rate. In the present study, the etiological agents of CR-BSI were similar in the gentamicin–cefazolin and taurolidine–citrate groups, without a greater number of gram-positive infections detected, suggesting that taurolidine also has an effect on infections by these agents. This effect was also found in a previous study that detected a reduction in bacteremia by comparing 23 positive blood cultures in HD catheters during the use of heparin, with all cultures negative after a mean of 33.8 days of taurolidine–citrate–heparin lock therapy. All positive blood cultures were gram-positive and most contained *S. aureus*, demonstrating the action of taurolidine against gram-positive strains (Zwiech et al., 2016).

In contrast with previous results presented by Liu et al. (2014) and Solomon et al. (2010), this study detected the presence of similar mechanical complications between the groups, after the exclusion of AVF as a cause for removal.

Winnicki et al. (2018) reported the results of a randomized multicenter study that evaluated the role of prophylactic therapy using two different treatments: taurolidine–citrate–heparin twice a week and 4% citrate three times a week. In addition to a significant reduction in CR-BSI and mechanical dysfunction in the taurolidine group, there was no difference between the groups in the number of gram-positive bacterial agents ($p=0.77$).

Many investigators have selected gentamicin as one of the antibiotics to include for preventive purposes. In the meta-analysis published by Labriola et al. (2008), lock therapy resulted in a reduced rate of CR-BSI, and stratified subgroup analysis for the presence of diabetes, duration of follow-up, serum albumin, serum ferritin level, proportion of tunneled catheters, intranasal use of mupirocin, and the use of citrate or gentamicin showed that the type of solution influences the final efficacy. Gentamicin proved more effective than the others, although the use of this antibiotic in different concentrations and often in association with citrate makes it difficult to compare the work.

In this study, the use of antimicrobial solutions and antibiotics in prophylactic lock therapy resulted in similar incidence and outcomes of infectious and mechanical complications and did not influence the withdrawal of tunneled CVCs. Cox analysis revealed that the patients' treatment group had no impact on outcomes and identified the presence of ESI as a variable associated with CVC removal from all causes and mechanical complications, while the internal jugular site was a protective factor for CVC removal. The risk factors associated with CVC survival are poorly evaluated in the literature, but a previous study also showed that the use of the internal jugular vein was a protective factor, promoting longer catheter permanence (Develter et al., 2005).

There is also growing concern about increased bacterial resistance and the presence of adverse effects with the prolonged use of antibiotics in lock therapy. The emergence of multidrug-resistant (MDR) organisms is an important cause of infections associated with healthcare, and MDR infections are associated with poorer results when compared to infections caused by strains

susceptible to the same antibiotics (Calfee, 2013). The colonization status with oxacillin-resistant gram-positive strains prior to enrolment was similar in the two groups (9.2% in group 1 and 4.8% in group 2; $p=0.78$), showing that the rate of MDR in the antibiotic lock group could have been associated with the intervention.

Regarding complications related to prophylactic lock therapy, there was a difference between the two groups in the emergence of oxacillin-resistant strains. These were more prevalent in the gentamicin + ceftazolin group. This differs from the results of the analysis of these agents performed in a previous study in the same dialysis centers published in 2012 (Silva et al., 2012), which compared the use of gentamicin + ceftazolin versus heparin lock therapy and showed lower CR-BSI rates in the intervention group (with antibiotics) and no difference in resistant strains. Taurolidine is a disinfectant, not an antibiotic agent; therefore, bacterial resistance to taurolidine has not been reported to date (Labriola and Pochet, 2017).

Conflicting results have been reported in relation to the development of resistance to gentamicin. Dogra et al. (2002) used lock therapy with 40 mg/ml gentamicin and Moran et al. (2012) with 320 µg/ml gentamicin, yet neither found evidence of the emergence of strains resistant to this medication. Meanwhile the emergence of gentamicin-resistant strains was reported by Landry et al. (2010), who used 4 mg/ml gentamicin + 5000 IU/ml heparin. The number of negative cultures was high in the present study, with predominance in both groups and with a proportion of 80% for CR-BSI in group 1. This fact makes it difficult to identify the etiological pathogens of infections, as well as to evaluate the emergence of strains resistant to the antimicrobials used in lock therapy. We questioned whether the use of lock solution with consequent extravasation to the bloodstream could have been responsible for the high prevalence of negative cultures in group 1, since the presence of serum concentrations of these antimicrobials could inhibit bacterial growth.

This study has some limitations, mainly because it was not randomized and it included a small number of patients. It also considered the clinical criterion for the diagnosis of CR-BSI, unlike previous studies, which have adopted the diagnostic criteria for CR-BSI recommended by the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (O'Grady et al., 2011). Lastly, there may have been other differences in the quality of infection control measures and expertise of the medical and nursing staff between the two dialysis units and this was not explored in the baseline analysis; this could have affected the comparisons between studies and units.

In spite of these limitations, this prospective, comparative study conducted in two centers showed that the efficacy of antibiotic therapy in locking was similar to solutions containing taurolidine and citrate in preventing infections related to catheters tunneled for HD. Although there was a greater presence of oxacillin-resistant strains in the antibiotic agent group, there was no difference in the incidence of occlusion between the two groups.

In conclusion, the results of this study show that the introduction of either antibiotic or antimicrobial lock solution was associated with a reduced incidence of CR-BSI and ESI. There was an equivalent incidence of CR-BSI and ESI and mechanical complications with antibiotic and non-antibiotic antimicrobial lock agents and a higher incidence of bacterial resistance with the antibiotic lock.

Ethical approval

The protocol was approved by the institutional ethics committee (protocol number 4323-201) and was registered as a Brazilian clinical trial (RBR-6vfg7r). Written informed consent was obtained from the patients or their next of kin.

Funding sources

This study received financial support from FAPESP (Foundation for Research Support of São Paulo state), process number 2014/06140-1.

Conflict of interest

The authors disclose the absence of conflict of interest.

References

- 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;28(December (12)):3679–87, doi:http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2016060707.
- 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;18(June (2)):239–47.
- Betjes MGH. Prevention of catheter-related bloodstream infection in patients on hemodialysis. *Nat Rev Nephrol* 2011;7(May):257–65.
- Böhlke M, Uliano G, Barcellos FC. Hemodialysis catheter-related infection: prophylaxis, diagnosis and treatment. *J Vasc Access* 2015;16(September–October):347–55.
- Calfee DP. Multidrug-resistant organisms in dialysis patients. *Semin Dial* 2013;26(July–August (4)):447–56.
- Campos RP, do Nascimento MM, Chula DC, Riella MC. Minocycline-EDTA lock solution prevents catheter-related bacteremia in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(October):1939–45.
- 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;29(May (5)):399–405.
- 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 Nephrol* 2002;13(August (8)):2133–9.
- 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;33(March):260–8.
- 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;364(January (4)):303–12.
- 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;51(February):233–41.
- Katneni R, Hedayati SS. Central venous catheter-related bacteremia in chronic hemodialysis patients: epidemiology and evidence-based management. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3(May):256–66.
- 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;69(January (1)):161–4.
- Labriola L, Pochet JM. Any use for alternative lock solutions in the prevention of catheter-related blood stream infections?. *J Vasc Access* 2017;18(March (Suppl. 1)):S34–8.
- 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;23(May):1666–72.
- 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;5(October):1799–804.
- Lee T. Fistula first initiative: historical impact on vascular access practice patterns and influence on future vascular access care. *Cardiovasc Eng Technol* 2017;8(September (3)):244–54, doi:http://dx.doi.org/10.1007/s13239-017-0319-9.
- 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;8(November (11))e79417, doi: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0079417.
- 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;37:179–87.
- Lok CE, Mokrzycki MH. Prevention and management of catheter-related infection in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2011;79(March):587–98.
- Maki DG, Ash RS, Winger RK, Lavin P, AZEPITIC Trial Investigators. A novel antimicrobial and antithrombotic lock solution for hemodialysis catheters: a multi-center, controlled, randomized trial. *Crit Care Med* 2011;39(April (4)):613–20.
- 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;49(July):1–45.
- 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;9(July):1232–9.
- 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;59(January (1)):102–7.
- Murray EC, Deighan C, Geddes C, Thomson PC. Taurolidine-citrate-heparin lock solution reduces staphylococcal bacteraemia rates in hemodialysis patients. *QJM* 2014;107(December (12)):995–1000.
- Niyyar VD. Catheter dysfunction: the role of lock solutions. *Semin Dial* 2012;25(November–December (6)):693–9.
- Niyyar VD, Lock CE. Pros and cons of catheter lock solutions. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22(November):669–74.
- 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;48(October (4)):596–605.
- 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;52(May):e162–93, doi:http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir257.
- 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;24(December):3763–74.
- Sequeira A, Naljayam M, Vachharajani TJ. Vascular access guidelines: summary, rationale and controversies. *Tech Vasc Int Rad* 2017;20(March):2–8.
- Sesso RS, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Martins CT. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2016. *J Bras Nefrol* 2016;39(July–September (3)):261–6.
- Silva TNV, Mendes ML, Abrao JM, Caramori JT, Ponce D. Successful prevention of tunneled central catheter infection by antibiotic lock therapy using ceftazolin and gentamicin. *Int Urol Nephrol* 2012;45(October):1405–13.
- 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.
- 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;55(June (6)):1060–8.
- Takla TA, Zelenitsky SA, Vercaigne LM. Effect of ethanol/trisodium citrate lock on microorganisms causing hemodialysis catheter-related infections. *J Vasc Access* 2007;8(October–December (4)):262–7.
- The NIH. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. United States Renal Systems. Annual data report. 2016. Available from: <http://www.usrds.org>. [Accessed on 2017 July 29].
- Vascular Access 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for vascular access: update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006;48(July (Suppl. 1)):S176–247.
- 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 Vasc Access* 2016;17(January–February (1)):55–62.
- Wang Y, Ivany JN, Perkovic V, Gallagher MP, Woodward M, Jardine MJ. Anti-coagulants and antiplatelet agents for preventing central venous haemodialysis catheter malfunction in patients with end-stage kidney disease (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4(April (4))CD009631, doi:http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009631.pub2.
- Wasse H. Catheter-related mortality among ESRD patients. *Semin Dial* 2008;21(November–December (6)):547–9.
- 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;16(September (9)):2769–77.
- 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* 2018;93(March (3)):753–60, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.06.026.
- 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;47(July):83–93.
- 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;49(April (4)):701–16.
- 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;59(December (12)):1741–9.
- 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;63(March (3)):479–90.
- 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;23(March–April (2)):e363–8.