

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA- UNESP

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

TRICYA NUNES VIEIRA DA SILVA

**ESTUDO PROSPECTIVO E COMPARATIVO DO USO DE
LOCK ANTIBIOTICOTERAPIA PROFILÁTICA EM
CATETERES TUNELIZADOS PARA HEMODIÁLISE**

BOTUCATU

2013

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA- UNESP

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

TRICYA NUNES VIEIRA DA SILVA

**ESTUDO PROSPECTIVO E COMPARATIVO DO USO DE
LOCK ANTIBIOTICOTERAPIA PROFILÁTICA EM
CATETERES TUNELIZADOS PARA HEMODIÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Fisiopatologia em
Clínica Médica da Faculdade de Medicina
de Botucatu da Universidade Estadual
Paulista – UNESP, para obtenção do título
de Mestre.

ORIENTADORA: Profa. Dra. DANIELA PONCE

**BOTUCATU
2013**

“Deus nos fez perfeitos e não escolhe os capacitados, capacita os escolhidos. Fazer ou não fazer algo, só depende de nossa vontade e perseverança.”

“-Eu sei como ele conseguiu.

Todos perguntaram: -Pode nos dizer como?

-É simples, respondeu Einstein.

-Não havia ninguém ao seu redor, para lhe dizer que não seria capaz.”

Albert Einstein

Ao meu filho Otavio,

Que participou intensamente do meu projeto, dentro de mim...

Companhia melhor não haveria.

Ao meu esposo Ricardo,

Por somente estar ao meu lado ou mesmo longe, estar tão junto de mim. Paciência, amor, companheirismo, união, são poucas palavras para dizer suas muitas qualidades... Amo você.

Aos meus pais, Elizabeth e Luiz,

Que fazem da minha vida uma experiência maravilhosa de amor e carinho.

Agradeço a Deus pelo presente de ser filha de vocês. Muito obrigada pelas lições de vida recebidas, que fizeram de mim, ser quem eu sou.

As minhas irmãs, Cinthya e Ivy,

Pela força, estímulo e credibilidade em todos os passos de minha vida, desde os mais tenros...

Amo muito vocês.

A minha sogra Eneida e minha cunhada Renata,

Por fazerem parte da minha família, por estarem ao meu lado nos momentos alegres e também nos mais difíceis. Muito obrigada por tudo.

A minha gata Pepita,

Por seu amor incondicional, que não espera recompensas, apenas carinho e atenção.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À Profa. Dra. Daniela Ponce, minha orientadora, amiga, colega de trabalho e exemplo nas minhas atitudes como nefrologista. Muito obrigada por acreditar em mim, muito mais do que eu mesmo acreditei. Minha eterna gratidão e respeito.

À enfermeira Marcela Lara Mendes pelo auxílio na coleta de dados e pelo empenho com os pacientes renais crônicos do HC-UNESP de Botucatu. Desejo muito sucesso a você, sempre.

Aos pacientes de ambos os serviços de hemodiálise- HC-UNESP de Botucatu e Hospital Estadual de Bauru, razão motivadora do meu empenho e trabalho. Espero poder sempre contribuir nessa difícil jornada que é o tratamento dialítico, nem que seja com uma palavra amiga ou um sorriso...

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. André Luis Balbi, por todo aprendizado nefrológico e de vida transmitidos nesses anos de convivência. Obrigada por ter me dado a oportunidade de participar da criação de um serviço de diálise, experiência muito gratificante na minha profissão.

Aos docentes Dra. Jacqueline Costa Teixeira Caramori e Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza por participarem da minha qualificação e terem contribuído para a melhoria do meu projeto de pesquisa com experiência e sabedoria.

Aos colegas de trabalho Daniel Marchi e Juliana Maria Gera Abrão pela amizade e companheirismo. Minha admiração a esses profissionais que se dedicam intensamente a nefrologia, com compromisso e respeito aos pacientes em primeiro lugar.

Às amigas Nancy Bueno Figueiredo, Juliana de Barros Cruz e Germana Alves de Brito, por tantos momentos agradáveis na minha jornada em Botucatu e Bauru, pelos risos e lágrimas compartilhadas. Muito obrigada por vocês fazerem parte da minha história de vida.

A todos os funcionários dos serviços de hemodiálise do HC-UNESP Botucatu e do Hospital Estadual de Bauru, pela dedicação e carinho aos pacientes renais crônicos.

SUMÁRIO

CAPÍTULO I- REVISÃO LITERÁRIA

Abordagem de medidas profiláticas de infecções relacionadas ao cateter venoso central para hemodiálise: uma análise crítica.....	8
Infecções relacionadas ao acesso vascular nos pacientes em hemodiálise.....	8
Medidas profiláticas no controle das infecções relacionadas ao acesso vascular para hemodiálise.....	12
Estudos clínicos, revisões sistemáticas e metanálises em <i>lock</i> terapia profilática.....	15
Tabela 1. Principais características dos diferentes e recentes estudos sobre uso de <i>lock</i> antibioticoterapia profilática em CVC para hemodiálise.....	21
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23

CAPÍTULO II - ARTIGO CIENTÍFICO

Estudo prospectivo e comparativo do uso de <i>lock</i> antibioticoterapia profilática em cateteres tunelizados para hemodiálise.....	27
RESUMO	27
Introdução.....	28
Pacientes e métodos.....	29
Desenho do estudo e pacientes.....	29
Diagnóstico e tratamento das complicações infecciosas relacionadas ao cateter.....	31
Avaliação das complicações e interrupção do protocolo.....	32
Análise estatística	33
Resultados.....	33
Características dos pacientes.....	33

Tabela 1. Características Clínicas dos 233 (duzentos e três) pacientes cateteres permanentes para hemodiálise, de acordo com o tratamento recebido.....	35
Comparação das taxas de infecção relacionadas ao cateter tunelizado.....	36
Tabela 2: Prevalência de IOS e ICS relacionada aos cateteres de longa permanência para hemodiálise, de acordo com o tratamento recebido.....	37
Tabela 3: Distribuição dos episódios de IOS relacionadas aos cateteres de longa permanência para hemodiálise, de acordo com a cultura.....	38
Tabela 4: Distribuição dos agentes etiológicos das IOS relacionadas aos cateteres de longa permanência.....	38
Tabela 5: Distribuição dos episódios de ICS relacionadas aos cateteres de longa permanência de acordo com a cultura.....	39
Tabela 6: Distribuição dos agentes etiológicos das ICS relacionadas aos cateteres de longa permanência.....	40
Análise da sobrevivência do cateter livre de infecção.....	41
Tabela 7: Causas de retirada do cateter de longa permanência.....	43
 DISCUSSÃO.....	 44
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50
ANEXO 1.....	54
ANEXO 2.....	55
ANEXO 3	56

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

Silva, Tricya Nunes Viera da.

Estudo prospectivo e comparativo do uso de *lock* antibioticoterapia
profilática em cateteres tunelizados para hemodiálise / Tricya Nunes Vieira da
Silva. – Botucatu : [s.n.], 2012

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de
Medicina de Botucatu

Orientador: Daniela Ponce

Capes: 40101134

1. Hemodiálise. 2. Rins – Infecções. 3. Cateteres. 4. Infecção
hospitalar – Prevenção. 5. Sangue – Infecções.

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

CAPÍTULO I- REVISÃO LITERÁRIA

Abordagem de medidas profiláticas de infecções relacionadas ao cateter venoso central para hemodiálise: uma análise crítica

Infecções relacionadas ao acesso vascular nos pacientes em hemodiálise

A insuficiência renal crônica (IRC) consiste em um sério problema de saúde pública mundial, com perspectiva de aumento substancial no número de pacientes tratados com diálise e transplante renal. Nos Estados Unidos (EUA), estima-se uma elevação de 470.000 pessoas em 2004 para mais de 2,2 milhões em 2030 (1), enquanto no Brasil, de acordo com o Censo realizado anualmente pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), em 2004 o número total de pacientes em diálise era 59.153 e em 2011, aumentou para 91314, ou seja, 475 pacientes por milhão de população (2).

A hemodiálise (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 2011, é de 90,6%, versus 9,4% em diálise peritoneal (DP) (2). Para que haja a viabilização deste processo, há a necessidade de um acesso vascular, com a obtenção de uma veia central através de um cateter ou a confecção de um acesso periférico que constitui a fístula arteriovenosa (FAV).

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 cardiovasculares. Nos EUA, a taxa total de óbito entre os pacientes com IRC em diálise é de 176/1000 pacientes-ano e infecção de corrente sanguínea contribui para valores próximos a 26/1000 pacientes-ano (3,5). Entre os óbitos relacionados à infecção, 75% dos casos são por sepse (4).

Os pacientes com IRC dialítica apresentam diversos fatores que contribuem para a maior incidência de infecções como a redução na imunidade por disfunção neutrofílica causada por sobrecarga de ferro, hiperparatireoidismo, uremia, desnutrição e presença de diabetes mellitus; o risco de contaminação dos equipamentos de HD, da água, dos dialisadores e das soluções de diálise e, principalmente, o uso de cateteres venosos centrais (CVC) (4).

O acesso vascular representa o principal fator de risco para bacteremia, hospitalização e mortalidade nos paciente em HD, sendo o CVC o mais associado às infecções de corrente sanguínea (ICS), elevando as taxas de morbimortalidade, bem como o custo do tratamento hemodialítico (4-7).

Por estes motivos, o KDOQI (*The National Kidney Foundation- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative- Clinical Practice Guidelines*) desencoraja o uso de cateter como acesso para HD, sugerindo que apenas 10% dos pacientes devam utilizar esta via como acesso (7). Porém a partir da década de 80, o uso do cateter como acesso permanente passou a ser introduzido e, conseqüentemente, o número de pacientes prevalentes em HD com CVC apresentou aumento progressivo. Atualmente mais de 80% dos pacientes incidentes em diálise utilizam CVC como acesso para HD (8,9) e, segundo dados da *National Kidney Foundation*, entre os anos de 1998 e 2002 houve um aumento do número de pacientes prevalentes dialisando por cateteres de 19% para 27% (7).

No Brasil os dados do Censo 2011 da SBN apontam uma prevalência de 14,2% no uso de CVC (2). A taxa brasileira é relativamente baixa e próxima do recomendado pelo KDOQI, porém questiona-se a possibilidade desta taxa estar subestimada pelo número relativamente pequeno de unidades de terapia renal substitutiva que respondem anualmente ao censo (55% das unidades em 2011) (2). No Brasil há o predomínio do uso de cateteres venosos não tunelizados, em virtude do menor custo e maior facilidade técnica de inserção pelo nefrologista. Os cateteres não tunelizados, ou seja, de curta permanência deveriam ser utilizados por no máximo sete dias de acordo com o KDOQI, para pacientes internados e com quadro de lesão renal aguda. Nos casos crônicos, os cateteres deveriam ser transicionados para cateteres de longa permanência tunelizados, pois embora apresentem maiores taxas de infecção e disfunção em relação aos acessos nativos, essas são menores do que as taxas associadas ao uso de cateteres provisórios (7).

São relacionadas ao CVC as ICS, infecção de orifício de saída (IOS) e infecção de túnel subcutâneo (IT).

Definição de ICS pelo *Center for Disease Control (CDC)* é a presença de bacteremia em pacientes com cateter intravascular com no mínimo uma hemocultura positiva obtida de veia periférica, na presença de manifestações clínicas de infecção (febre, calafrios, hipotensão), sem outro foco infeccioso definido e associado à presença de um dos seguintes critérios:

- cultura semi-quantitativa ($>15\text{UFC}$) ou quantitativa do segmento distal do cateter ($>10^3\text{ UFC}$) com o isolamento do mesmo agente no cateter e sangue periférico;
- culturas quantitativas simultâneas com taxa $\geq 5:1$ (CVC x sangue periférico);
- período diferencial de positividade da cultura central e periférica maior que duas horas no tempo de crescimento (8).

Entretanto, em artigos de revisão recentemente publicados, a necessidade de aquisição de hemoculturas periféricas tem sido questionada, visto a dificuldade de punção periférica nos pacientes em HD, a fragilidade dos vasos sanguíneos nesses pacientes, a doença vascular periférica e o interesse em preservação de veias para confecção de FAVs (9).

Desta forma, critérios mais simplificados, principalmente com intuito de vigilância epidemiológica, têm sido propostos para definir ICS, como a presença de hemoculturas positivas obtidas do cateter e das linhas de sangue conectadas ao CVC, utilizando para o diagnóstico tempo diferencial de positividade (9,10).

Outro critério de ICS proposto pelo *CDC* e Manual de Orientações e Critérios Diagnósticos do Sistema de Vigilância Epidemiológica das infecções hospitalares do Estado de São Paulo é o diagnóstico clínico, ou seja, a presença de sinais e sintomas infecciosos como febre, tremores, oligúria e hipotensão sem outro sítio de infecção aparente, na presença de CVC, de hemocultura negativa ou não realizada e da instituição antimicrobiana adequada para sepse (8,11). Entretanto, em 2008 foram publicados pelo *NHSN (National Healthcare Safety Network)* critérios de vigilância para tipos específicos de infecções relacionadas ao paciente crítico, sendo excluído o critério de sepse clínica para adultos, mantido apenas para crianças menores de 1 (um) ano (12).

A presença de critérios clínicos no diagnóstico das ICS, mesmo que controversa, permanece como realidade em diversos centros de hemodiálise, principalmente pela evolução desfavorável das ICS relacionadas a cateter nessa população, com elevada morbi-mortalidade e pela dificuldade de coleta de culturas entre outros fatores.

IOS é definida pela presença de secreção purulenta ou eritema, enduração e irritação de pelo menos 2 cm ao redor do orifício de saída do cateter, podendo estar associada a outros sinais e sintomas de infecção como febre (4,10). IT é diagnosticada na presença dos sinais

descritos acima acometendo tanto orifício de saída como o túnel do cateter tunelizado (10). Se presença de secreção, culturas são recomendadas para auxílio de tratamento antimicrobiano e diagnóstico do agente etiológico (10).

Diversos trabalhos mostram que as taxas de ICS nos pacientes em HD são maiores nos pacientes com CVC, aumentando linearmente com o maior tempo de uso do cateter. A densidade de incidência de ICS relacionada ao CVC varia de 0,6-6,5 casos por 1000 cateteres/dia (9). Diversos estudos multicêntricos e randomizados têm mostrado que a taxa de ICS associada a uso de cateteres é muito superior à taxa de ICS com uso de FAV e que diversas complicações graves como endocardite bacteriana, abscesso epidural, artrite e êmbolos sépticos são mais frequentes em ICS associadas ao CVC (4). O risco de sepse com CVC é 2 a 5 vezes mais elevado do que com enxertos e FAVs e, conseqüentemente, o uso de CVC está associado à elevação de custos em 25%, sendo grande parte deste valor gasto para tratamento das ICS (9).

A taxa de mortalidade está, independentemente, aumentada nos pacientes com CVC chegando, de acordo com dados do *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* (DOPPS) a ser 1,62 vezes maior nos primeiros 120 dias de uso, 1,42 entre 120 dias e 1 ano e 1,49 após o primeiro ano de diálise, quando comparada com pacientes em uso de FAV (13). As taxas de mortalidade por infecção no primeiro ano de HD hoje são 2,4 vezes maiores do que em 1981, fator amplamente atribuído ao uso de CVC (9).

Além das complicações inerentes ao processo infeccioso, após um episódio de sepse, o número de eventos adversos cardiovasculares, incluindo infarto agudo do miocárdico, insuficiência cardíaca congestiva, doença vascular periférica e acidentes vasculares cerebrais aumenta para mais do que o dobro, com conseqüente elevação da morbidade e hospitalização dos pacientes em HD, além de maiores custos e pior sobrevida. (5,9).

Após 24h da inserção, 100% dos cateteres já estão colonizados (14). Diversos microorganismos podem aderir e colonizar a superfície das CVC, colocando os pacientes em risco de infecção local e sistêmica. A formação de biofilme na superfície interna dos cateteres é iniciada pela presença de uma bainha de fibrina que recobre a superfície interna do cateter associada à adesão de microorganismos, com produção de matriz de exopolissacarídeos e promoção de uma rápida multiplicação das bactérias. A presença do biofilme contribui para resistência ao uso de antibióticos sistêmicos e necessidade de concentrações elevadas de antimicrobianos na tentativa de eliminar essas bactérias (9, 14-17).

Há duas vias principais de ascensão de microorganismos até à corrente sanguínea e conseqüente bacteremia relacionada ao cateter: vias intraluminal e extra- luminal. A via

extraluminal ocorre pelo contato entre os organismos da pele e a superfície externa do cateter, no momento de inserção do CVC e antes que ocorra o processo de cicatrização completa do orifício de entrada e endotelização do túnel subcutâneo. A via intraluminal envolve a transferência de microorganismos através do lúmen do cateter pelo contato manual ou da pele com as pontas do CVC, sendo esta via a porta de entrada principal de agentes causadores de infecção por toda a permanência do cateter no paciente (9,15,17).

Mediante a importância da elevada prevalência atual do uso de CVC na população em HD, de sua relação direta com as ICS e do seu impacto negativo na morbidade e mortalidade dos pacientes, diversas medidas profiláticas têm sido estudadas e colocadas em prática com a finalidade de diminuir as taxas de infecção relacionadas ao uso de CVC (15). Desta forma, um número crescente de estudos clínicos, revisões sistemáticas e metanálises foram realizados com o objetivo de analisar quais destas medidas são realmente efetivas, bem como sua aplicabilidade clínica e seus eventos adversos em longo prazo.

Medidas profiláticas no controle das infecções relacionadas ao acesso vascular para hemodiálise

A principal medida preventiva apontada como efetiva é a educação e o treinamento de medidas universais de higiene e precaução da equipe de profissionais diretamente relacionados ao implante e manuseio diário do CVC (15). A elaboração e seguimento de um protocolo específico de condutas de acordo com as normas publicadas em 2002 pelo *CDC* reduziu a incidência de ICS relacionada a cateter de 6,7 para 1,6 episódios por 1000 cateteres-dia (17).

Dentre as práticas gerais de cuidados destaca-se a lavagem das mãos com sabão convencional ou fricção das mãos com álcool antes e após palpação da inserção do cateter e a realização de curativo no CVC (15,17).

O uso de materiais como luvas estéreis, gorro, máscara, avental e campos estéreis é preconizado e conhecido como precauções máximas de barreira estéril (15). Essas medidas foram comparadas com uso apenas de luvas estéreis e campo, em um estudo randomizado, sendo detectados menores episódios de colonização e de ICS relacionadas a cateter quando precauções máximas de barreira estéril foram utilizadas (RR = 0.32, IC 95% 0.10–0.96, p = 0.04 e RR = 0.16, IC 95% 0.02–1.30, p = 0.06 respectivamente) (15).

Entre outras medidas encontram-se a escolha da solução de limpeza ou anti-sepsia do orifício de saída e dos materiais para curativo local, a impregnação dos cateteres com

antimicrobianos, o material do qual o cateter é feito, a aplicação de pomadas antimicrobianas no orifício do cateter e o uso de compostos químicos intraluminal conhecido como selo ou *lock* terapia (15,17).

Quanto à escolha do antisséptico para limpeza do orifício de saída e da pele antes da inserção do CVC, a solução mais eficaz é a clorexedina alcoólica >0,5% quando comparada ao iodo- povidine 10% e álcool 70%. Entretanto essas soluções constituem alternativas nos casos de contraindicação ao uso de clorexedina (9,15).

Metanálise com 4143 cateteres (1493 CVC, sendo 53 de HD) sugeriu redução no risco de infecções relacionadas a cateter em 49% com uso de soluções contendo clorexedina, comparado ao uso de iodo-povidine (IC 95% 0,28-0,88). A redução de risco absoluto foi de 7,1% para colonização e 1.1% para ICS, sendo que o teste de heterogeneidade para efeito de tratamento foi significativo para colonização ($p<0,001$), mas não para ICS relacionada a cateter ($p= 0,2$) (18). Evidências disponíveis apontam que o uso de clorexedina poderia resultar em um decréscimo de 1,6% na incidência de ICS relacionada a cateter, 0,23% de redução nos óbitos e uma economia de \$113 por cateter utilizado (15).

Estudos recentes mostram que a incidência de infecções associadas ao CVC para HD não difere com o uso de curativos transparentes, semipermeáveis ou padrão com gaze. O CDC recomenda o uso de esponja impregnada por clorexedina em cateteres não tunelizados de pacientes acima de 2 meses de vida e apenas nos serviços em que as taxas de infecção relacionada ao cateter não são reduzidas com educação e o treinamento apropriados da equipe de saúde (15). Nos cateteres tunelizados não há recomendação específica do uso e nem evidência de prevenção de infecção, sendo este assunto ainda controverso (17).

O material de que é feito o cateter influencia na aderência de bactérias à superfície e consequente formação de biofilme. Cateteres de politetrafluoroetileno (teflon) e de poliuretano têm sido associados com menores complicações infecciosas (15). A grande maioria dos cateteres para HD é de silicone ou poliuretano, entretanto, a diferença na susceptibilidade do material na formação de biofilme, após o implante do cateter, ainda não foi estudada (17).

O uso de cateteres impregnados por substâncias com ação antimicrobiana em unidades de terapia intensiva esteve associado com redução da taxa de colonização e do número de ICS relacionadas a cateter, podendo ser uma opção para pacientes em HD com risco elevado de ICS (17-20). Porém, há poucos trabalhos sobre a impregnação dos cateteres tunelizados para hemodiálise como medida profilática de infecções e eles apresentam resultados discordantes, não sendo consenso seu uso nessa população (17).

A aplicação de pomadas antimicrobianas no orifício de saída do cateter tem mostrado redução de 75-93% no risco de ICS, sendo as principais substâncias estudadas o iodo-povidine, a mupirocina, a pomada tripla de polisporina (gramicidina-bacitracina-polimixina B) e o mel medicinal (9). Em 2002, Johnson e cols (21), publicaram um trabalho randomizado com 50 pacientes, comparando o uso de mupirocina na inserção do cateter ao não uso de pomadas, no controle de infecções relacionadas a cateter em pacientes em HD com cateteres tunelizados. Houve uma redução da incidência de infecção relacionada a cateter tanto de IOS (6,6 episódios/1000 cateteres-dia x 0 no grupo mupirocina, $p<0,05$) como de ICS (35 x 7% no grupo mupirocina, $p<0,01$), bem como aumento na média de tempo livre de infecção de 55 para 108 dias ($\log rank$ 8,7, $p<0,01$), sendo essa melhora explicada pela redução nas infecções por *stafilococcus* ($\log rank$ 10,7, $p=0,001$) (21).

Revisão sistemática recente realizada pela *Cochrane* também apresentou redução do risco de bacteremia relacionada a cateter com uso de mupirocina no orifício do cateter (RR 0,17, IC 95% 0,07-0,43), com efeito significativo nas infecções causadas por *S. aureus* (22). Porém, nesta revisão, apenas a pomada tripla de polisporina mostrou redução significativa na mortalidade por todas as causas (RR 0,22, IC 95% 0,07-0,74), mas sem efeito na mortalidade por infecção (22).

A prevalência de portadores nasais de *S.aureus* em HD é de 35-62%, fator que pode predispor bacteremias por *S.aureus* (4). A descolonização nasal com mupirocina nesses pacientes tem mostrado redução nas taxas de bacteremia por *S. aureus* em 78% (9).

O surgimento de resistência bacteriana com o uso de agentes antimicrobianos tópicos tem sido uma preocupação constante, entretanto, até o momento, não foi evidenciado o aumento de resistência bacteriana com o uso de antimicrobianos tópicos nos pacientes em HD (17). Nos trabalhos com pacientes em DP em uso prolongado de mupirocina no orifício do cateter (4-7 anos de seguimento), a presença de cepas de *S. aureus* resistentes a mupirocina tem variado de 3-16% (9). Em estudo realizado por Annigeri e cols (23) com pacientes em DP, utilizando mupirocina profilática no orifício do cateter, a emergência de cepas de *S. aureus* com alta resistência a mupirocina (MuRSA) ocorreu após 4 anos de seguimento e foi ausente em análise realizada nesta mesma população, com um ano de seguimento. A prevalência de *S. aureus* foi de 17% (26 pacientes), sendo 4 pacientes portadores de MuRSA (3% do total de pacientes e 15% dos portadores de *S. aureus*). Os autores apontam os benefícios da mupirocina profilática nas complicações infecciosas e preconizam a manutenção da sua utilização, mas reforçam a necessidade de vigilância no surgimento de cepas MuRSA nos centros que utilizam mupirocina profilática nos pacientes em DP (23).

A utilização de compostos químicos e antibióticos, conhecida como *lock*-terapia ou selo-terapia, tem sido proposta para preenchimento de cateter na tentativa de prevenção das infecções relacionadas aos cateteres e redução dos altos índices de morbi- mortalidade (9,15).

Estudos clínicos, revisões sistemáticas e metanálises em *lock* terapia profilática

Embora existam vários trabalhos na literatura que avaliaram o uso de antibióticos em *lock* como prevenção de ICS, a maioria deles apresenta número pequeno de pacientes, muitos são retrospectivos, outros prospectivos com pouco tempo de seguimento, além de incluírem simultaneamente pacientes com cateteres de curta e longa permanência e o uso concomitante de diversas soluções a base de antibióticos ou não.

A tabela 1 resume as principais características dos diferentes e recentes estudos sobre uso de *lock* antibioticoterapia profilática em cateteres tunelizados para HD.

Kim e cols em estudo prospectivo randomizado com 120 pacientes incidentes em HD utilizando CVC de curta permanência como acesso dialítico, mostraram que o uso em *lock* de gentamicina 5mg/ml associado à cefazolina 10mg/ml e heparina 1000UI/ml reduziu a taxa de ICS associada ao CVC quando comparada ao uso de heparina apenas. Neste estudo, a taxa de infecção no grupo com antibiótico em selo-terapia foi de 0,44 por 1000 cateteres/dia, versus 3,12 no grupo controle (24).

Em 2007, estudo prospectivo e randomizado com 63 pacientes em HD seguidos por 12 meses, em uso de cateteres tunelizados (total de 81), avaliou os efeitos da *lock* terapia com vancomicina (25mg/ml) associada à gentamicina (40mg/ml) e heparina (5000UI/ml) no grupo I (33pacientes/37 cateteres), versus o uso de heparina somente (5000UI/ml) no grupo II (30 pacientes/40 cateteres). Cinquenta e sete casos de infecção relacionada a cateter foram encontrados durante o seguimento, com 8,95 episódios de infecções por 1000 sessões de diálise (SD). No grupo I a taxa de bacteremia foi significativamente menor quando comparada ao grupo II (0,65 eventos/1000 SD x 4,88 eventos/1000 SD, $p<0,001$). A taxa de IOS foi semelhante em ambos os grupos (3,24/1000 SD grupo I e 3,96/1000 SD grupo II, $p>0,05$). O nível de vancomicina e gentamicina séricas foi indetectável em 90,1% e 93,94% dos casos, respectivamente. Os autores concluem que apesar do número reduzido de pacientes, este foi o primeiro trabalho que avaliou a associação de vancomicina e gentamicina para *lock* terapia em cateteres tunelizados, com resultados efetivos na prevenção de eventos infecciosos relacionados ao uso de CVC (25).

A avaliação de *lock* profilática com cefotaxima em cateteres tunelizados para HD foi publicada recentemente em trabalho randomizado, duplo-cego, com 30 pacientes, com seguimento de 3 meses. O uso profilático de *lock* terapia com cefotaxima (10mg/ml) e heparina (5000UI/ml) foi comparado com o uso isolado de heparina (5000UI/ml). Não houve IOS em ambos os grupos e a taxa de ICS relacionada a cateter no grupo controle foi significativamente maior (6,84/1000 cateteres-dia) e ausente no grupo com cefotaxima. A sobrevida livre de infecção em 180 dias foi de 100% no grupo intervenção e 56% no grupo controle ($p < 0,001$). Apesar do curto seguimento e amostra reduzida, houve efeito positivo com uso de cefotaxima para *lock* profilática, sendo esta medicação de amplo espectro para cobertura de gram positivos e gram negativos, sem efeitos colaterais quando comparada ao uso de gentamicina. Demais estudos, com maior número de pacientes e tempo de seguimento, são necessários para avaliar a eficácia da cefotaxima na prevenção de infecções relacionadas a cateter (26).

Silva e cols (27) realizaram trabalho prospectivo, quasi-experimental, recentemente publicado, utilizando *lock* terapia com cefazolina (10mg/ml), gentamicina (5mg/ml) e heparina (5000UI/ml) versus heparina pura (5000UI/ml) em cateteres tunelizados incidentes para HD (325 cateteres em 233 pacientes). Os dois grupos não diferiram em relação às características clínicas dos pacientes, sítio de implante do cateter ou tempo prévio em HD até o implante. A densidade de incidência de ICS foi menor no grupo com *lock* antibioticoterapia (0,57 x 1,74 eventos por 1000 cateteres-dia, $p = 0,0005$). Os grupos foram semelhantes em relação à IOS (3,5 = 3,15 eventos por 1000 cateteres-dia, $p = 0,76$). Houve diferença entre os grupos no tempo livre de ICS e no número de dias com cateter, sendo maiores no grupo intervenção (log-rank = 17,62, $p < 0,0001$) e 203 (111,5-326) X 171 dias (79-256), $p = 0,0005$, respectivamente. Os grupos foram semelhantes quanto à emergência de cepas bacterianas resistentes. Apesar de não ser randomizado, o trabalho mostrou redução significativa no número de ICS relacionadas a cateter com uso de *lock* terapia de baixo custo, sem eventos colaterais detectados ou surgimento de resistência bacteriana durante o seguimento. Entretanto, quando analisadas as causas de retirada de cateter, o número de complicações mecânicas foi maior no grupo intervenção (27).

Labriola L e cols (28) publicaram metanálise em 2007, incluindo oito estudos randomizados que comparam o uso de substâncias antimicrobianas em *lock* terapia profilática versus heparina em pacientes em HD, totalizando 829 pacientes, 882 cateteres e 90191 cateteres-dia. Destes estudos 4 eram somente com cateteres tunelizados, 1 apenas com cateter não tunelizado e 3 com ambos os tipos de cateter. O uso de soluções para *lock* terapia levou a

uma redução significativa no risco de bacteremia relacionada a cateter, com risco relativo de 0,32 (IC 95% 0,10- 0,42). A análise de subgrupos estratificada para presença de diabetes, duração de seguimento, marcadores bioquímicos, proporção de cateteres tunelizados, uso de mupirocina intranasal e citrato como solução intraluminal, não mostrou diferença significativa, exceto pela elevada eficácia no uso de soluções para *lock* contendo gentamicina ($p=0,003$). O autor conclui que apesar da redução significativa no risco de infecção com uso de *lock* terapia, a incidência de bacteremia nos grupos com *lock* foi similar à publicada em trabalhos de unidades com baixa incidência de infecção relacionada a cateter, onde presumidamente medidas estritas de higiene são aplicadas. Além disso, o curto tempo de seguimento não possibilitou, nesta metanálise, a avaliação de eventos adversos ou resistência bacteriana com o uso prolongado da *lock* terapia (28).

Em 2008, Jaffer Y e cols (29) publicaram metanálise com sete trabalhos, envolvendo 624 pacientes, 819 cateteres (448 tunelizados e 371 não tunelizados) na tentativa de determinar a eficácia do uso da antibioticoterapia em *lock* na redução das taxas de infecção relacionada a cateter em pacientes em HD. A taxa de infecção foi significativamente menor no grupo em que foi administrado medicações em *lock* quando comparada ao grupo que recebeu heparina apenas, com risco 7,72 vezes menor de ICS no grupo com *lock* (IC 95% (5,1 a 10,3)). De maneira também favorável, houve ausência de maiores complicações mecânicas como a oclusão do cateter nos pacientes que receberam a *lock* terapia. Nesta metanálise, diversas medicações com diferentes concentrações foram utilizadas, dentre elas a gentamicina, minociclina, citrato, taurolidina, cefotaxima e cefazolina. A maior limitação dos trabalhos desta metanálise é o curto período de seguimento dos pacientes não sendo possível a avaliação de conseqüentes eventos adversos em longo prazo, como a indução de resistência bacteriana e os efeitos tóxicos pela concentração sistêmica dessas medicações (29).

Também em 2008, Yahav D e cols (30) apresentaram revisão sistemática e metanálise com 16 estudos randomizados que avaliaram o uso de substâncias com e sem antibióticos para *lock* terapia profilática na redução de infecções relacionadas a cateter em paciente em HD. Essa metanálise avaliou de maneira separada a redução do risco de infecção associado ao uso de antibióticos em *lock*, analisando 11 trabalhos e detectando redução significativa nas taxas de ICS quando comparado ao uso de heparina, tanto por paciente (RR 0,44; IC 95%, 0,38-0,5), como por cateter-dia (RR 0,37; IC 95%, 0,3- 0,47). As taxas de remoção de cateter foram significativamente menores no grupo intervenção tanto por paciente (RR=0,35, IC 95%, 0,23-0,55), como por cateter-dia (RR=0,34, IC 95%, 0,21-0,55). Foram relatados o surgimento de cepas resistentes em 5 estudos, incluindo 316 pacientes pertencentes ao grupo

intervenção e 211 ao grupo controle e apenas um caso de *S. aureus* resistente a gentamicina foi relatado após 16 meses em um paciente recebendo gentamicina e citrato. Apesar do número menor de IOS no grupo intervenção, esse valor não foi estatisticamente significativo. A avaliação do grupo de pacientes com uso de soluções sem antibiótico, mas com efeito antimicrobiano em *lock*, também revelou redução nas taxas de ICS relacionada a cateter por paciente (RR =0,46, IC 95%, 0,29-0,71) e por cateter-dia (RR 0,48, IC 95%, 0,3- 0,76). Apenas 2 trabalhos relataram elevada frequência de eventos adversos, sendo em 1 trabalho observado sangramento no grupo controle com heparina e em outro estudo relatada a alta taxa de descontinuidade do tratamento com uso de citrato comparado a heparina, sem mencionar a causa específica. Desta forma, os autores concluem que todos os resultados apontam redução significativa do risco de infecção relacionada a cateter com uso de *lock* terapia, sendo 4 o número de pacientes tratados necessário para prevenir 1 evento de ICS (IC 95%, 4-5) com duração média de tratamento de 3 semanas (intervalo, 1-15 semanas). Os autores referem que os dados não suportam o papel das soluções em *lock* para pacientes com recorrentes infecções relacionadas a cateter, pois os efeitos da *lock* terapia foram vistos principalmente para o primeiro episódio de ICS. Também alertam para a necessidade de avaliação adequada da resistência bacteriana com uso mais prolongado de soluções antibióticas para *lock* terapia. Finalizam afirmando que a redução do número de cateteres como acesso para HD deve ser sempre objetivada, porém, para pacientes nos quais não há alternativa de acesso vascular, o uso de *lock* terapia profilática, em conjunto com outras medidas de prevenção e controle de infecção, deve ser considerado (30).

Em 2010, Snaterse M e cols (31) publicaram revisão sistemática, no intuito de sumarizar as evidências da efetividade do uso de antibióticos como *lock* terapia na prevenção de ICS relacionadas a cateter. A revisão sistemática englobou pacientes oncológicos, neonatos de alto risco para ICS e dialíticos, com evidências maiores da efetividade do uso de *lock* terapia nos nove estudos realizados nos pacientes em diálise com cateteres tunelizados. A taxa de ICS relacionadas a cateter foi de 3/1000 cateter-dias com necessidade de tratar 3 pacientes para prevenir 1 episódio de ICS relacionada a cateter. Os autores concluíram, ao final da revisão, que para determinar a eficácia do uso rotineiro de antibióticos em *lock* terapia profilática outros fatores deveriam ser considerados como o risco de efeitos colaterais com uso dos antimicrobianos, principalmente a indução de resistência bacteriana, além do custo-efetividade dessa prática. Finalizam propondo que estudos comparativos entre soluções com e sem antibióticos em *lock* devem ser realizados, já que as soluções antimicrobianas não a base de antibióticos não induzem resistência bacteriana e podem ter menor custo comparativo (31).

Landry DL e cols (32) publicaram em 2010, estudo retrospectivo da avaliação de 1863 pacientes, submetidos a um protocolo de *lock* terapia com gentamicina (concentração 4mg/ml) e heparina (5000UI/ml). Apesar da redução significativa da taxa de infecção relacionada a cateter de 17/1000 cateter-dias para 0,83/1000 cateter-dias no primeiro ano, o surgimento de cepas de *S. coagulase negativa* resistentes à gentamicina levou a descontinuidade do uso do protocolo. A emergência de infecções por agentes resistentes à gentamicina foi observada 6 meses após o início do protocolo. Resistência à gentamicina foi observada em 26% de 80 bacteremias relacionadas a cateter e em 6,5% dos 46 pacientes com bacteremia usando FAV, mas que haviam sido expostos previamente ao uso de cateteres e ao protocolo nos últimos 12 meses ($p=0,021$). Complicações graves como choque séptico, endocardite, infecções endovasculares, maior tempo de hospitalização e retirada de cateter também se associaram às ICS causadas por agentes resistentes à gentamicina (32).

Em 2012, Moran J e cols (33), em estudo randomizado, prospectivo e multicêntrico, composto de 303 pacientes seguidos por 5 anos, analisaram a redução do risco de infecção relacionada a cateter com uso de gentamicina 320mcg/ml + citrato de sódio 4% versus heparina 1000UI/ml. Observa-se que a concentração de gentamicina utilizada (320mcg/ml) foi bem inferior à dose utilizada em trabalhos publicados previamente. A taxa de ICS relacionada a cateter foi de 0,28 episódios/1000 cateter-dias no grupo tratamento e 0,91 episódios/1000 cateter-dias no grupo controle ($p=0,004$) e o tempo para desenvolvimento do primeiro episódio de bacteremia foi significativamente retardado ($p=0,005$). Os pacientes de ambos os grupos (controle e tratamento) faziam uso de pomada tripla (bacitracina, polimixina B e mupirocina) de antibiótico no orifício de saída do cateter, fator que pode justificar taxas baixas de infecção mesmo no grupo controle. Os grupos foram semelhantes quanto à presença de IOS e ao uso de agentes trombolíticos. Todas as hemoculturas dos centros participantes do estudo foram monitoradas durante a realização do trabalho e não houve emergência de resistência à gentamicina. Desta forma, os autores concluem que o uso de gentamicina na concentração de 320mcg/ml associada a 4% de citrato de sódio é eficaz e seguro na redução das taxas de bacteremia nos pacientes com cateteres tunelizados em HD, sem aparente surgimento de resistência à gentamicina (33).

Desta forma, embora recentes metanálises tenham mostrado resultados favoráveis ao uso de *lock* terapia na redução das taxas de infecção relacionada a cateter, o *NKF-K/DOQI* publicado em 2006 ainda não preconiza o uso rotineiro de *lock* terapia para profilaxia de ICS em pacientes em HD (7) e o *CDC* de 2011 sugere que o uso de antimicrobianos para *lock* terapia profilática deve ser reservado para pacientes com cateteres de longa permanência com

antecedentes de múltiplas ICS relacionadas a cateter e a despeito da otimização máxima à adesão de técnicas assépticas.

Além disso, a possibilidade do surgimento de cepas resistentes aos antibióticos usados na *lock* terapia para cateteres em pacientes em HD vem se tornando uma preocupação crescente, sendo necessária a realização de mais estudos que avaliem o desenvolvimento de resistência bacteriana com uso intraluminal de antimicrobianos em longo prazo.

Tabela 1. Principais características dos diferentes e recentes estudos sobre uso de *lock* antibioticoterapia profilática em CVC para hemodiálise

Estudo	Ano	Pacientes	Grupos	Resultados	Eventos adversos
Kim et al ²⁴ Prospectivo, Randomizado	2006	N=120 CVCNT	GC: heparina 1000UI/ml GT: cefazolina 10mg/ml+ gentamicina 5mg/ml+ heparina 1000UI/ml	Taxa ICS GC: 3,12/1000 CD GT: 0,44/1000 CD (p=0,031)	Ausência ototoxicidade Sem disfunção relatada Sem MRSA
Al-Hwiesh et al ²⁵ Prospectivo, Randomizado	2007	N=63 81 CVCT	GC: heparina 5000UI/ml GT: vancomicina 25mg/ml+ gentamicina 40mg/ml+ heparina 5000UI/ml	Taxa ICS GC: 4,88/1000 SD GT: 0,65/1000 SD (p<0,001) Taxa IOS GC: 3,96/1000 SD GT: 3,24/1000 SD (p>0,05)	Sem efeitos adversos relatados 7%MRSA (total)
Landry et al ³² Retrospectivo	2010	N=1410 CVCT	Todos pacientes: Gentamicina 4mg/ml+ Heparina 5000UI/ml	Taxa ICS Inicial= 17/1000 CD 4 anos seguimento = 1,2/1000 CD	Resistência à gentamicina em 26% das BRC Suspensão <i>lock</i> após 4 anos
Mortazavi et al ²⁶ Prospectivo, Randomizado, Duplo-cego	2011	N=30 CVCT	GC: heparina 5000UI/ml GT: cefotaxima 10mg/ml+ heparina 5000UI/ml	Taxa ICS GC: 6,84/1000 CD GT: 0 (p<0,001)	NR
Moran et al ³³ Prospectivo, Randomizado, Multicêntrico	2012	N=303 CVCT	GC: heparina 1000UI/ml GT: gentamicina 320mcg/ml+ citrate de sódio 4%	Taxa ICS GC: 0,91/1000 CD GT: 0,28/1000 CD (p=0,004) Taxa IOS GC: 0,27/1000 CD GT: 0,20/1000 CD (p=0,06)	Sem diferença no uso de tPA Ausência de resistência a gentamicina
Silva et al ²⁷	2012	N=233 325 CVCT	GC= heparina 5000UI/ml/ml GT= cefazolina 10mg/ml + gentamicina 5mg/ml + heparina 5000UI/ml	Taxa ICS GC: 1,74/1000 CD GI: 0,57/1000 CD (p=0,0005) Taxa IOS GC: 3,5/1000 CD GI: 3,15/1000 CD (p=0,76)	% MRSA sem diferença Maior complicação mecânica GI

Estudo	Ano	Pacientes	Grupos	Resultados	Eventos adversos
Labriola et al ²⁸	2007	8 estudos N=829 501 CVCT 381 CVCNT	GC= heparina 3 trials-ATB+heparina 2 trials-ATB+citrato 2 trials-Citrato s/ ATB 1 trial-ATB+EDTA	SL X Heparina RR 0,32 (95% IC 0,1-0,42)	Tonturas Parestesias Gosto metálico > sangramento heparina X citrato
Jaffer et al ²⁹ Metanálise	2008	7 estudos N= 624 448 CVCT 371 CVCNT	GC=heparina 3 trials-ATB+heparina 2 trials-ATB+citrato 2 trials-citrato s/ATB	SL X Heparina 7,72 menos risco (95%IC 5,1-10,3)	Tonturas >sangramento heparina x citrato
Yahav et al ³⁰ Metanálise Revisão Sistemática	2008	16 estudos N=924 (lock c/ATB) N=661 (lock s/ ATB)	GC=heparina 6 trials-ATB+heparina 1 trial-ATB 1 trial-ATB+EDTA 3 trials-ATB+ citrato 4 trials-citrato 1 trial-citrato+taurolidina	SL ATB X Heparina RR 0,44 (95% IC 0,38-0,5) SL s/ATB X Heparina RR 0,46 (95%IC 0,29-0,71)	Grupo ATB Emergência de cepas resistentes (5trials) Rash + tonturas < trombose GT Grupo s/ATB >sangramento GC (2trials) Interrupção do tratamento com citrato causas NR (1trial) Sem diferença quanto à trombose
Snaterse et al ³¹ Revisão Sistemática	2010	16 estudos 9 estudos em HD: 7 estudos-CVCT, 1 estudo-CVCNT, 1 estudo c/ ambos 6 estudos em oncologia 1 estudo c/ neonatos de alto risco	GC= heparina 5 trials-ATB+heparina 3 trials-ATB+citrato 1 trial-ATB+EDTA	ATB X Heparina 3 pacientes tratados para prevenção de 1 episódio BRC	NR

CVC- cateter venoso central, CVCT- cateter venoso central tunelizado, CVCNT- cateter venoso central não tunelizado, GC- grupo controle, GT- grupo tratamento, ICS- infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter, IOS- infecção orifício de saída, CD- cateter-dia, SD- sessão de diálise, MARSA: *S. aureus* metilino-resistente, NR: não relatado, ATB- antibiótico, SL- soluções em lock terapia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Stevens L.A.; Stoycheff N.; Levey A.S.: **Staging and Management of Chronic Kidney Disease in Primer on Kidney Diseases**. 5 ed. edited by Greenberg A et al, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009, p. 436-445;
- 2- Sesso R.C.C. et al. **Diálise crônica no Brasil- Relatório do Censo Brasileiro de Diálise**. Jornal Brasileiro de Nefrologia, 34 (3), 2012. p. 272-277;
- 3- Cheung A.K. et al. **Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: Results of the HEMO Study**. Kidney International, 65: 2004, p. 2380–2389;
- 4- Katneni R.; Hedayati S.S. **Central Venous catheter-related bacteremia in chronic hemodialysis patients: epidemiology and evidence-based management**. Nature Clinical Practice Nephrology, 3 (5), 2007, p. 256-266;
- 5- Jaber B.L. **Bacterial infections in hemodialysis patients: Pathogenesis and prevention**. Kidney international, 67: 2508-2519, 2005.
- 6- Liangos O. et al. **Long-Term Management of the Tunneled Venous Catheter**. Seminars in Dialysis, 19 (2): 158-164, 2006.
- 7- NKF-K/DOQI **Clinical Practice Guidelines for Vascular Access: update 2006**. American Journal of Kidney Disease, 48 (1): S176-S247, 2006.
- 8- Grady N.P.O. et al. **Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter – related Infections**. MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly reports. Recommendations and reports/ Centers for Disease Control, 51 (RR-10): 1-29, 2002.
- 9- Lok C.E.; Mokrzycki M.H. **Prevention and management of catheter-related infection in hemodialysis patients**. Kidney International, 79: 587-598, 2011.
- 10- Mermel L.A. et al. **Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America**. Clinical Infectious Diseases, 49: 1-45, 2009.
- 11- Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo/ Coordenadoria de Controle de Doenças- CCD/ Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”/ Divisão de Infecção Hospitalar. **Manual de Orientações e Critérios Diagnósticos**. Sistema de Vigilância Epidemiológica das Infecções Hospitalares do Estado de São Paulo. 2011, p. 1-52.

- 12- Horan T.C.; Andrus M.; Dudeck M.A. **CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting**. American Journal of Infection Control, 36, 2008, p. 309-332,
- 13- Bradburg B.D. et al. **Predictors of early mortality among incidents US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)**. Clinical Journal of American Society of Nephrology, 2: 89-99: 2007.
- 14- Elias R.M.: **Tratamento da Infecção de Cateter de Hemodiálise em Atualidades em Nefrologia** 10, editado por Cruz J et al, São Paulo: Savier, 2008, p.361-366.
- 15- Grady N.P.O. et al. **Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter –related Infections**. Clinical Infectious Diseases, 52 (9): e162-e193, 2011.
- 16- Al-Solaiman Y.; Estrada E.; Allon M. **The Spectrum of Infections in Catheter Dependent Hemodialysis Patients**. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 6: 2247-2252, 2011.
- 17- Betjes M.G.H. **Prevention of catheter-related bloodstream infection in patients on hemodialysis**. Nature Reviews Nephrology, 7: 257-265, 2011.
- 18- Chaiyakunapruk N. et al. **Chlorhexidine compared with povidine-iodine solution for vascular catheter-site care: a meta-analysis**. Annals of Internal Medicine, 136: 792-801, 2002.
- 19- Gilbert R.E.; Harden M. **Effectiveness of impregnated central venous catheters for catheter related blood stream infection: a systematic review**. Current opinion in infectious diseases, 21(3): 235-245, 2008.
- 20- Veenstra D.L. et al. **Efficacy of Antiseptic-Impregnated Central Venous Catheters in Preventing Catheter-Related Bloodstream Infections. A Meta-analysis**. The Journal of the American Medical Association, 281: 261-267, 1999.
- 21- Johnson D.W. et al. **A randomized controlled trial of topical exit site mupirocin application in patients with tunneled cuffed catheters**. Nephrology Dialysis Transplantation, 17:1802-1807, 2002.
- 22- McCann M.; Moore Z.E.H. **Interventions for preventing infectious complications in haemodialysis patients with central venous catheters** (Review). Cochrane Database Systematic Reviews (Online) 1: CD 006894, 2010.

- 23- Annigeri R. et al. **Emergence of Mupirocin-Resistant Staphylococcus Aureus in Chronic Peritoneal Dialysis Patients using Mupirocin Prophylaxis to Prevent Exit-Site Infection.** Peritoneal Dialysis International, 21: 554-559, 2001.
- 24- Kim S.H. et al. **Prevention of uncuffed hemodialysis catheter-related bacteremia using an antibiotic lock technique:** A prospective, randomized clinical trial. Kidney International, 69: 161-164, 2006.
- 25- Al-Hwiesh A.K.; Abdul-Rahman I.S. **Successful Prevention of Tunneled, Central Catheter Infection by Antibiotic Lock Therapy Using Vancomycin and Gentamycin.** Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation, 18 (2): 239-247, 2007.
- 26- Mortazavi M. et al. **Successful Prevention of Tunneled, Central Catheter Infection by Antibiotic Lock Therapy Using Cefotaxime.** Journal of Research in Medical Sciences, 16(3): 303-309, 2011.
- 27- Silva T.N.V. et al. **Successful Prevention of Tunneled Central Catheter infection by Antibiotic Lock Therapy Using Cefazolin and Gentamicin.** International Urology and Nephrology, 2012. DOI 10.1007/s11255-012-0339-1.
- 28- Labriola L.; Crott R.; Jadoul M. **Preventing haemodialysis catheter-related bacteraemia with an antimicrobial lock solutions: a meta-analysis of prospective randomized trials.** Nephrology Dialysis Transplantation, 23: 166-1672, 2008.
- 29- Jaffer Y. et al. **A Meta-analysis of Hemodialysis Catheter Locking Solutions in the Prevention of Catheter-Related Infection.** American Journal of Kidney Diseases, 51 (2): 233-241, 2008.
- 30- 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 Randomized, Controlled Trials.** Clinical Infectious Diseases, 47: 83-93, 2008.
- 31- Snaterse M. et al. **Antibiotic-based catheter lock solutions for prevention of catheter-related bloodstream infection:** a systematic review of randomized controlled trials. Journal of Hospital Infection, 75: 1-11, 2011.

32- Landry D.L. et al. **Emergence of Gentamicin-Resistant Bacteremia in Hemodialysis Patients Receiving Gentamicin Lock Catheter Prophylaxis.** Clinical Journal of American Society of Nephrology, 5(10): 1799-1804, 2010.

33- Moran J. et al. **A Randomize Trial Comparing Gentamicin/Citrate and Heparin Locks for Central Venous Catheters in Maintenance Hemodialysis Patients.** American Journal of Kidney Deseases, 59(1): 102-107, 2012.

CAPÍTULO II- ARTIGO CIENTÍFICO

Estudo prospectivo e comparativo do uso de *lock* antibioticoterapia profilática em cateteres tunelizados para hemodiálise

Resumo

Introdução: Hemodiálise (HD) é modalidade de terapia renal substitutiva mais amplamente utilizada no mundo, sendo necessária a disponibilidade de acesso vascular adequado para sua realização. Atualmente, o número de cateteres venosos centrais (CVC) tem aumentado como forma de acesso vascular, paralelamente ao envelhecimento da população em diálise e presença de comorbidades como diabetes mellitus. Apesar da vantagem de obtenção imediata de acesso, a forte associação do CVC com infecções de corrente sanguínea (ICS) e consequente elevada morbi-mortalidade vem direcionando diversos estudos com a finalidade de prevenção dos eventos infecciosos relacionados ao uso de CVC na população em HD. Os objetivos deste trabalho foram avaliar a eficácia do uso de antibioticoterapia em *lock* (gentamicina e cefazolina) na redução de ICS relacionada a cateteres tunelizados em pacientes em HD e identificar os efeitos adversos da *lock* terapia. **Pacientes e métodos:** Estudo prospectivo, não randomizado, realizado em dois centros para avaliação de *lock* terapia profilática em cateteres tunelizados nos pacientes em HD seguidos por 25 meses consecutivos e divididos em 2 grupos de acordo com o tipo de tratamento em *lock* prescrito e o serviço de HD de origem: grupo controle (GC=126 pacientes: heparina 5.000 UI/ml) e grupo intervenção (GI=107 pacientes: cefazolina 10mg/ml + gentamicina 5mg/ml + heparina 5000 UI/ml). **Resultados:** Os dois grupos foram semelhantes quanto ao sexo, idade, doença de base, comorbidades, tempo em HD e sítio de implante de cateter. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à densidade de incidência de ICS (GI=0,57 eventos por 1000 cateteres-dia x GC=1,74, $p=0.005$), sobrevida livre de ICS (log-rank=17,62 no GI, $p<0,0001$) e número de dias com cateter (GC= 171 dias (79-256) x GI = 203 dias (111,5-326), $p=0,015$). Não houve diferença entre os grupos na prevalência de IOS e na emergência de cepas resistentes. Houve maior retirada de CVC no GC (79,8% x 59,2%, $p=0,002$) e mais complicações mecânicas no grupo com *lock* antibioticoterapia (37,78 x 28,2, $p<0,0001$). **Conclusão:** Apesar de limitações, como a não randomização dos pacientes, as populações

estudadas foram semelhantes quanto às características clínicas e no GI houve redução significativa das ICS relacionadas ao uso de CVC tunelizados e maior sobrevida livre de infecção em pacientes em HD. Não houve associação da *lock* antibioticoterapia utilizada com surgimento de MRSA e cepas resistentes à gentamicina. Entretanto, complicações mecânicas foram mais prevalentes no GI, diferentemente dos resultados previamente encontrados em trabalhos com *lock* terapia.

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

Introdução

Hemodiálise (HD) é a modalidade de terapia renal substitutiva mais amplamente utilizada no Brasil e no mundo. O ponto chave do tratamento hemodialítico consiste na aquisição de um acesso vascular que possibilite um fluxo adequado e reduzidos riscos de complicação (1).

Desde a década de 80, o uso de cateteres venosos centrais (CVC) como acesso hemodialítico vem crescendo, paralelamente, a idade e comorbidade dos pacientes (2-4). Apesar da grande vantagem na obtenção imediata de acesso vascular, os cateteres centrais deveriam ser utilizados por curto período, pois apresentam elevado potencial de complicações mecânicas e infecciosas (2,3).

Atualmente, a prevalência de pacientes com CVC é em torno de 25% e mais de 80% dos pacientes iniciam tratamento hemodialítico por cateter (3).

Das várias complicações relacionadas aos cateteres para HD, as infecções têm grande impacto negativo, com aumento da morbidade e mortalidade dos pacientes (5). Em particular, a infecção de corrente sanguínea relacionada ao cateter (ICS) é uma complicação grave que requer hospitalização, antibioticoterapia sistêmica, e com frequência remoção e reinserção do cateter (3,5).

A densidade de incidência de ICS em cateteres tunelizados é de 1,6-5,5 episódios por 1000 cateteres-dia e sérias complicações ocorrem em 3-44% dos casos, o que eleva ainda mais a morbidade e mortalidade dos pacientes em HD, bem como os custos do tratamento dialítico (3,6).

Desta forma, diversas medidas têm sido estudadas para prevenção das infecções relacionadas a cateter, sendo uma dessas medidas o uso de agentes antimicrobianos para *lock*

terapia profilática nos cateteres dos pacientes em HD (7). Essa medida consiste na instilação de um antimicrobiano, com ou sem anticoagulante, no lúmen de cateter, numa concentração 100 a 1.000 vezes superior à concentração inibitória mínima usada habitualmente para terapia sistêmica com essa mesma substância (8,9).

Diversos trabalhos detectaram resultados positivos na redução das taxas de infecção com a *lock* terapia profilática, porém muitos são trabalhos retrospectivos, com um número pequeno de pacientes, pouco tempo de seguimento e que avaliaram simultaneamente CVC tunelizados e não tunelizados. Além disso, conseqüente ao uso da *lock* terapia questiona-se o surgimento de complicações como aumento de resistência bacteriana e aumento na disfunção do cateter por eventos trombóticos (3-5,7-9).

A associação de gentamicina e cefazolina para uso profilático em CVC foi pouco avaliada até o presente momento. Kim e cols (10), em um estudo prospectivo e randomizado, analisaram 120 pacientes incidentes em HD, utilizando CVC não tunelizado em uso de *lock* terapia profilática com gentamicina 5mg/ml associado à cefazolina 10mg/ml e heparina 1000UI/ml versus o uso de heparina apenas. Houve redução significativa do número de ICS no grupo com *lock*, sendo as taxas encontradas de 0,44 por 1000 cateteres-dia no grupo intervenção e 3,12 por 1000 cateteres-dia no grupo controle (10).

Não há relatos do uso dessa associação em cateteres tunelizados, constituindo uma opção a ser estudada como *lock* terapia em HD.

O presente trabalho tem como objetivo principal avaliar a eficácia do uso de antibioticoterapia em *lock*, com uso de gentamicina e cefazolina, na redução de ICS relacionada a cateteres tunelizados em pacientes em HD e como objetivos secundários identificar os efeitos adversos da *lock* terapia.

Pacientes e Métodos

Desenho do estudo e pacientes

Estudo quasi- experimental, prospectivo e comparativo que avaliou a eficácia do uso de *lock* antibioticoterapia em pacientes em HD em uso de CVC, duplo lúmen de longa permanência, acompanhados nas Unidades de Diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-SP (HC-FMB) e do Hospital Estadual de Bauru (HEB), durante 25 meses consecutivos. O protocolo de estudo iniciou-se em janeiro de 2010 e terminou em fevereiro de 2012.

Os cateteres eram tunelizados com cuff e de uso exclusivo para HD do modelo *Tal Palindrome, Kendall, Div. Tyco Healthcare Mansfield, MA, EUA*. O implante foi realizado por nefrologista treinado ou pela equipe de cirurgia vascular de cada serviço, seguindo normas rigorosas de assepsia, presentes no *Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections*, 2011 (11), incluindo o uso de cloroexedina degermante e alcoólica em ambos os centros. Curativos transparentes com permeabilidade controlada eram utilizados de rotina em ambos os serviços.

Os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com o tipo de tratamento em *lock* prescrito e o serviço de HD de origem.

O grupo 1 ou intervenção foi composto de pacientes em uso de antibiótico em *lock* + heparina, hemodialisados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. A *lock* terapia foi realizada com gentamicina 5mg/ml associada à cefazolina 10mg/ml e heparina 5000UI/ml. O grupo 2 ou controle, foi composto de pacientes que fizeram uso intraluminal apenas de heparina 5000UI/ml, hemodialisados no Hospital Estadual de Bauru.

Em ambos os grupos, as soluções eram colocadas até o preenchimento de todo o lúmen do cateter, de acordo com o tamanho do mesmo (1,6ml, 1,9ml, 2,1ml ou 3,1ml). Os pacientes permaneceram com as soluções em *lock* durante o período interdialítico.

Foram excluídos do estudo os pacientes menores de 18 anos, gestantes, outros tipos de acessos dialíticos que não os cateteres tunelizados, cateteres de longa permanência implantados antes de janeiro de 2010, pacientes seguidos por período inferior a 6 meses após o implante do cateter tunelizado e pacientes em vigência de infecção no momento do início do estudo.

Foram coletados dados relacionados à idade, sexo, etiologia da insuficiência renal crônica (IRC), presença de diabetes mellitus e doença cardiovascular, data de início de terapia hemodialítica, data e sítio de implante do cateter e das infecções relacionadas ao cateter, conforme mostra o anexo 1.

Os pacientes ou o responsável legal assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, aceitando participar do protocolo após explicações detalhadas de todas as suas etapas.

A coleta e análise dos dados foram realizadas exclusivamente pela autora do trabalho e o mesmo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP (anexos 2 e 3).

Diagnóstico e tratamento das complicações infecciosas relacionadas ao cateter

Os pacientes com CVC tunelizado que apresentaram sinais e sintomas sugestivos ICS como tremores, calafrios, hipertermia ou hipotensão inexplicada, náuseas, vômitos, alteração do nível de consciência sem causa específica durante as sessões de HD e sem outro foco infeccioso aparente, tiveram como hipótese diagnóstica ICS relacionada ao cateter.

Na suspeita clínica de ICS duas amostras de hemocultura (central e periférica) foram coletadas com início de antibioticoterapia empírica. A coleta foi realizada em frasco de *Bact-Alert* FA e a análise realizada em aparelho *Bact-alert* 3D para 240 tubos- Biomerieux.

A definição de ICS relacionada a cateter adotada foi a preconizada pelo *Center for Disease Control (CDC)*, ou seja, o isolamento do mesmo organismo em culturas quantitativas colhidas do segmento distal do cateter e do sangue do paciente com sintomas de sepse sem outro foco definido. Na impossibilidade de retirar o cateter, o diagnóstico foi realizado quando se identificou o mesmo agente em hemocultura central e periférica, com crescimento mais rápido na coleta central (diferença de >2 horas no tempo de crescimento) (5,11). O critério clínico de infecção preconizado pelo *CDC* e Manual de Orientações e Critérios Diagnósticos do Sistema de Vigilância Epidemiológica das infecções hospitalares do Estado de São Paulo também foi considerado para o diagnóstico de ICS relacionada ao cateter, ou seja, a presença de pelo menos um dos sinais ou sintomas como febre ($T > 38^{\circ}$), tremores ou hipotensão (pressão sistólica < 90 mmHg) sem outro foco infeccioso aparente e na presença de cateter central, associado a hemocultura negativa ou não realizada (11,12).

O tratamento das ICS foi realizado mediante a hipótese diagnóstica de ICS relacionada ao cateter com cobertura para cocos gram positivos com cefazolina 2g intravenoso (IV) após as sessões de HD, nos pacientes em vigência da primeira ICS e sem internações nos últimos três meses. Para os pacientes com sintomas graves como choque séptico, uso prévio de antibióticos de largo espectro ou internação nos últimos três meses, o tratamento foi realizado com vancomicina 15 mg/kg IV após as sessões de HD associado à cobertura para gram negativos com uso de levofloxacina 500mg IV ou ceftazidima 2g IV também após HD. O tempo de tratamento foi de 21 dias e as drogas antimicrobianas foram ajustadas conforme resultado dos antibiogramas.

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

O diagnóstico de infecção de orifício de saída (IOS) foi estabelecido na presença de secreção purulenta ou de eritema e edema no orifício de saída do cateter e porção mais externa do túnel abaixo do *cuff* (5). Foi realizada coleta de secreção para cultura e início do tratamento com cefalosporina de primeira geração. A secreção foi semeada em meios de cultura (Agar-sangue, Agar-macConkey e Agar-manitol). Na falência de tratamento, com persistência de sinais de infecção após o término do tratamento guiado por antibiograma ou após ampliação de espectro antimicrobiano, o cateter foi trocado através de fio guia, com confecção de novo túnel subcutâneo, no mesmo sítio de implante.

Infecções de túnel (IT) foram diagnosticadas na presença de edema, eritema e área de flutuação no túnel do cateter acima do *cuff* (5). O tratamento foi semelhante à IOS. IT sem resposta em 48h após o início do tratamento também foi indicação de retirada do cateter.

Foi considerada recidiva a infecção causada pelo mesmo agente etiológico e presente em até 30 dias após término da antibioticoterapia previamente realizada para a mesma finalidade. Se uma das culturas foi negativa, o episódio infeccioso também foi considerado como recidiva.

Avaliação das complicações e interrupção do protocolo

As complicações avaliadas relacionadas ao uso de selo-terapia foram a indução de resistência bacteriana, definida como o aumento do número de infecções por *Staphylococcus aureus* metilicilino-resistente e a taxa de remoção do cateter por complicação mecânica.

A finalização do protocolo ocorreu no momento da retirada do cateter por confecção e uso do acesso definitivo, falência no tratamento da infecção relacionada ao cateter e da complicação mecânica, mudança de método dialítico, transplante, transferência de centro de diálise ou óbito do paciente.

Análise Estatística

Foi calculado tamanho amostral de no mínimo 59 pacientes em cada grupo, considerando-se erro alfa de 5%, erro beta de 10%, obtenção de um poder estatístico de 80% e detecção de diferença de taxa de ICS entre os grupos de 20%.

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

Os resultados foram apresentados como média $\pm$ desvio padrão ou mediana, de acordo com as características de normalidade de cada variável. Foram utilizados diferentes testes estatísticos, de acordo com as particularidades estudadas, considerando como significativo um valor de 5% ($p < 0.05$).

Os pacientes foram divididos em dois grupos (controle e intervenção) e comparados quanto às diferentes variáveis utilizando o *test t* para dados com distribuição paramétrica e *teste de Kruskal-Wallis* para dados não paramétricos. Os testes do *Chi-Quadrado* ou *Fisher* foram usados para comparações entre proporções. As taxas de infecções foram comparadas utilizando-se o modelo linear generalizado considerando erro aleatório binomial negativo.

Ao final do estudo foram construídas curvas de tempo livre de infecção pelo método *Kaplan-Meyer* e a comparação entre os grupos foi realizada utilizando-se o *teste Log rank* e *Wilcoxon* generalizado.

Resultados

Características dos pacientes

Após 25 meses de coleta de dados foram incluídos no estudo 233 pacientes, sendo 126 do grupo controle (GC) e 107 do grupo intervenção (GI), nos quais foram implantados 325 CVC permanentes, 173 no GC e 152 no GI. No total foram 32.728 cateteres-dia no GC e 34.516 cateteres-dia no GI.

As características clínicas dos pacientes dos GC e GI são mostradas na tabela 1.

Os grupos foram semelhantes em relação à idade (GC= 56,6±14,6 x GI= 56,4±14,4 anos, p=0,69), ao predomínio de sexo masculino (GC=54,8% x GI=52,3%, p=0,64), à nefropatia diabética como a principal causa de IRC terminal (GC=42,1% x GI=39,2 %, p=0,51), à presença de comorbidades como doença cardiovascular (DCV) (GC=38,91% x GI= 35,5%, p=0,37) e diabetes mellitus (GC= 48,1% x GI= 35,5%, p=0,37), à veia jugular interna como principal sítio de implante (GC=86,71 x GI= 81,58%, p=0,30), ao tempo de tratamento hemodialítico até o implante do cateter (GC=122 (43,5-497) x GI =138,5 (36-722), p=0,71).

Tabela 1. Características clínicas dos 233 (duzentos e trinta e três) pacientes com cateteres permanentes para hemodiálise de acordo com o tratamento recebido

Características	Controle n=126	Intervenção n=107	p
Demográficas			
Sexo (m) %	54,8	52,3	0,64
Idade (anos) ^a	56,6 (±14,6)	56,4 (±14,4)	0,69
Causa da IRCt (%)			
Diabetes	42,1	39,2	0,51
Hipertensão	22,3	17,7	0,47
Glomerulopatias	11,9	14,1	0,41
Indeterminada	8,9	14,9	0,23
Outras	14,8	14,1	0,61
Comorbidades (%)			
DM	48,1	35,5	0,37
DCV	38,9	35,5	0,59
Sítio de implante (%)			
Jugular	86,71	81,58	0,30
Subclávia	0,58	0	0,31
Femoral	12,72	17,76	0,28
Outro	0	0,66	0,59
Dialíticas			
Tempo em diálise (dias) ^b	122(43,5-497)	138,5(36-722)	0,71

^a Valores são média ± SD, ^b Valores em mediana e intervalo interquartilico.

Comparação das taxas de infecção relacionadas ao cateter tunelizado

Os dois grupos apresentaram diferença estatisticamente significativa quanto ao número de dias com cateter (GC= 171 dias (79-256) x GI = 203 dias (111,5-326), $p=0,015$).

A prevalência de IOS foi semelhante nos dois grupos (GC= 66,5 x GI= 71,7%, $p=0,36$), enquanto a prevalência de ICS foi significativamente inferior no grupo com *lock* terapia (GC=32,4 x GI=13,1 %, $p < 0,0001$). As densidades de incidência de IOS e ICS por 1000 cateteres-dia foram de 3,5 e 1,74 eventos, no GC e de 3,15 e 0,57 eventos no GI. Os grupos foram semelhantes nas taxas de IOS ($p=0,76$) e houve diferença estatisticamente significativa na comparação das taxas de ICS com menor prevalência no GI ($p=0,0005$).

Os dois grupos diferiram quanto ao tempo livre de infecção tanto para IOS como para ICS, com resultados favoráveis para o GI, sendo o tempo livre de IOS de 71 dias (21-187), no GC x 118 dias (37-219,5) no GI ($p=0,0145$) e de ICS de 126 dias (41-228) no GC x 193,5 (100-300,5) no GI ($p=0,0005$).

Na análise microbiológica das IOS houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, com predomínio de cultura negativa no GC (GC=51,3% x GI=25,7% $p<0,0001$) e de bactérias gram negativas no GI (46,7% x 20,8% $p< 0,0001$). Ao analisar somente os eventos com cultura positiva, os dois grupos foram semelhantes quanto à etiologia dos agentes infecciosos.

Quanto aos agentes etiológicos das ICS, houve predomínio de culturas negativas em ambos os grupos, porém ainda mais prevalente no GI (GC= 57,8 x GI= 90,1%, $p=0,01$) e os dois grupos também diferiram quanto à presença de bactérias gram positivas (GC=28,2 x GI=5%, $p=0,04$). Ao avaliar apenas os eventos com culturas positivas, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação aos agentes etiológicos.

Os dois grupos também foram semelhantes quanto ao surgimento de agentes etiológicos multirresistentes, sendo 6 o número de IOS causadas por MRSA no GC e 4 no GI ($p= 0,11$) e 3 o número de ICS causadas por MRSA no GC e 1 no GI ($p=0,17$). Quanto ao surgimento de bactérias gram negativas resistentes à gentamicina, houve apenas 1 episódio de IOS no GI e 3 no GC ($p=0,19$). Não foram identificados agentes resistentes à gentamicina nas hemoculturas.

As tabelas 2, 3, 4, 5 e 6 mostram a prevalência das infecções relacionadas ao cateter e os respectivos agentes etiológicos.

Tabela 2: Prevalência de IOS e ICS relacionada aos cateteres de longa permanência para hemodiálise de acordo com o tratamento recebido

	Controle	Intervenção	p
	n= 173	n= 152	
IOS (n, %)	115 (66,5)	109 (71,7)	0,36
ICS (n, %)	57 (32,4)	20 (13,1)	<0,0001
IOS/1000 cateteres-dia	3,5	3,15	0,76
ICS/1000 cateteres-dia	1,74	0,57	0,0005
Média de tempo livre de infecção(dias) ^a	49 (16-175)	114,5 (35,5-206)	0,0017
Média do tempo livre IOS(dias) ^a	71 (21-187)	118 (37-219,5)	0,0145
Média do tempo livre ICS(dias) ^a	126 (41-228)	193,5 (100-300,5)	0,0005
Tempo com cateter (dias) ^b	171 (79-256)	203 (111,5-326)	0,015

^a Valores em mediana e intervalo interquartilico, ^b Valores em mediana e intervalo interquartilico.

Tabela 3: Distribuição dos episódios de IOS relacionadas aos cateteres de longa permanência para hemodiálise de acordo com a cultura

	Controle	Intervenção	p
Episódios n (%)	n= 115	n= 109	
Cultura negativa	59 (51,3)	28 (25,7)	<0,0001
Não coletada	21 (18,3)	9 (8,3)	0,04
G+	11 (9,6)	21 (19,3)	0,05
G-	24 (20,8)	51 (46,7)	<0,0001

G+- bactérias gram positivas, G- bactérias gram negativas, Não coletada- eventos sem cultura coletada

Tabela 4: Distribuição dos agentes etiológicos das IOS relacionadas aos cateteres de longa permanência

	Controle	Intervenção	p
Bactérias n (%)	n= 35	n= 72	
G+ oxa S	5 (14,3)	13 (18,1)	0,83
SCN oxa R	0 (0)	4 (5,5)	0,38
MRSA	6 (17,1)	4 (5,6)	0,11
G- genta S	21 (60)	50 (69,4)	0,45
G- genta R	3 (8,6)	1 (1,4)	0,19

G + oxa S- bactérias gram positivas oxacilina sensível, SCN oxacilina R- *Stafilococcus coagulase negativa oxacilina resistente*, MRSA- *Stafilococcus aureus metilino- resistente*, G- genta S- bactérias gram negativas sensíveis à gentamicina, G- oxa R- bactérias gram negativas resistentes à gentamicina.

Tabela 5: Distribuição dos episódios de ICS relacionadas aos cateteres de longa permanência para hemodiálise de acordo com a cultura

	Controle	Intervenção	p
Bactérias n (%)	n= 57	n= 20	
Cultura negativa	33 (57,8)	18 (90)	0,01
Não coletada	2 (3,5)	1 (5)	0,99
G+	16 (28,2)	1 (5)	0,04
G-	6 (10,5)	0 (0)	0.33

G+- bactérias gram positivas, G- bactérias gram negativas, Não coletada- eventos sem cultura coletada

Tabela 6: Distribuição dos agentes etiológicos das ICS relacionadas aos cateteres de longa permanência

	Controle	Intervenção	p
Bactérias n (%)	n= 22	n= 1	
G+ oxa S	12 (54,6)	0 (0)	0,47
SCN oxa R	1 (4,5)	0 (0)	0,99
MRSA	3 (13,6)	1 (100)	0,17
G- genta S	6 (27,3)	0 (0)	0,99
G- genta R	0 (0)	0 (0)	0,99

G + oxa S- bactérias gram positivas oxacilina sensível, SCN oxacilina R- *Stafilococcus coagulase negativa oxacilina resistente*, MRSA- *Stafilococcus aureus metilino- resistente*, G- genta S- bactérias gram negativas sensíveis à gentamicina, G- oxa R- bactérias gram negativas resistentes à gentamicina.

Análise da sobrevivência do cateter livre de infecção

A sobrevivência cumulativa do cateter livre de ICS foi significativamente maior no GI quando comparada ao GC (log-rank=17,62, $p<0,0001$), conforme mostra a figura 1. Em relação à sobrevida cumulativa de infecção para IOS, esta apenas se mostrou maior no grupo com antibióticos nos primeiros 200 dias (Wilcoxon=4,19, $p=0.04$), não sendo significativa ao longo do seguimento (log rank=1,88, $p=0,76$)

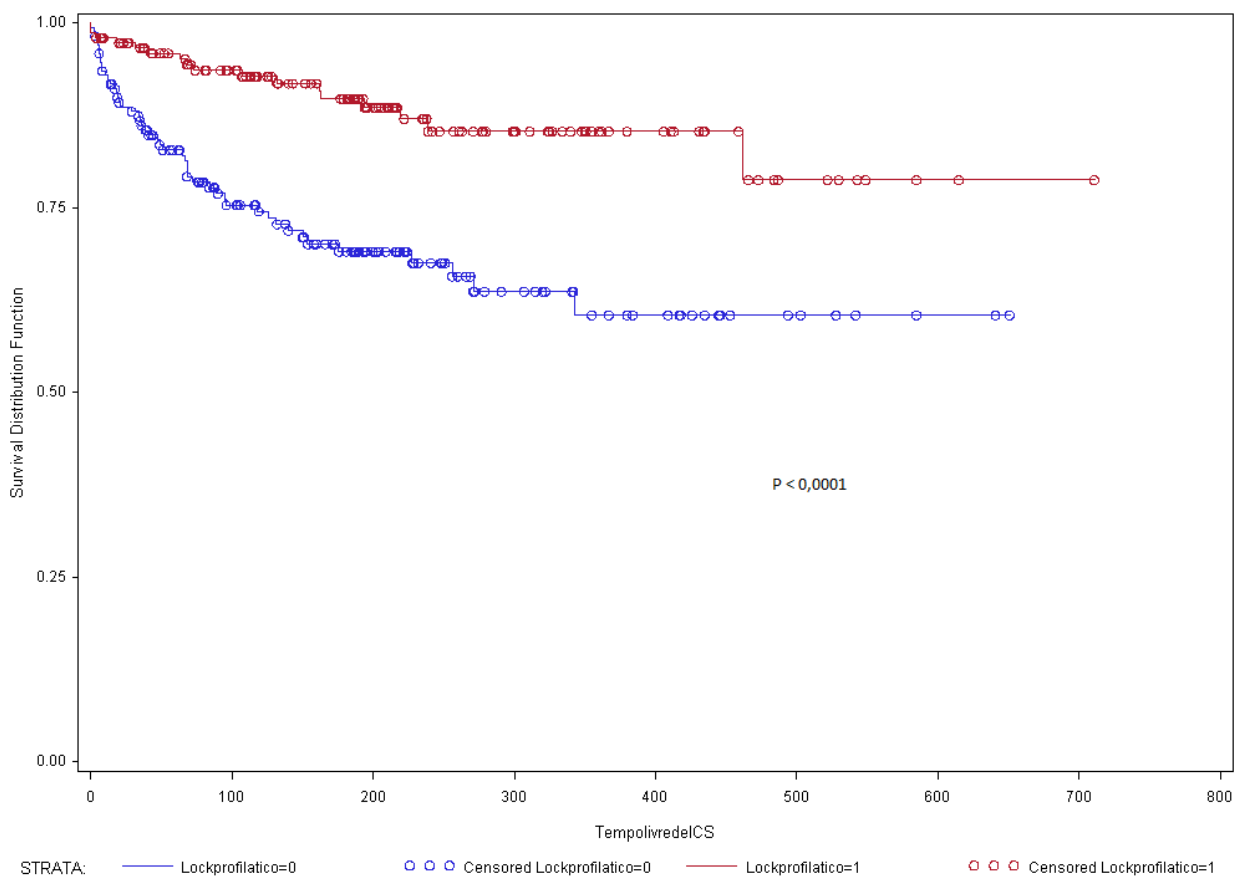


Figura 1- Curva de sobrevivência cumulativa do cateter livre de ICS

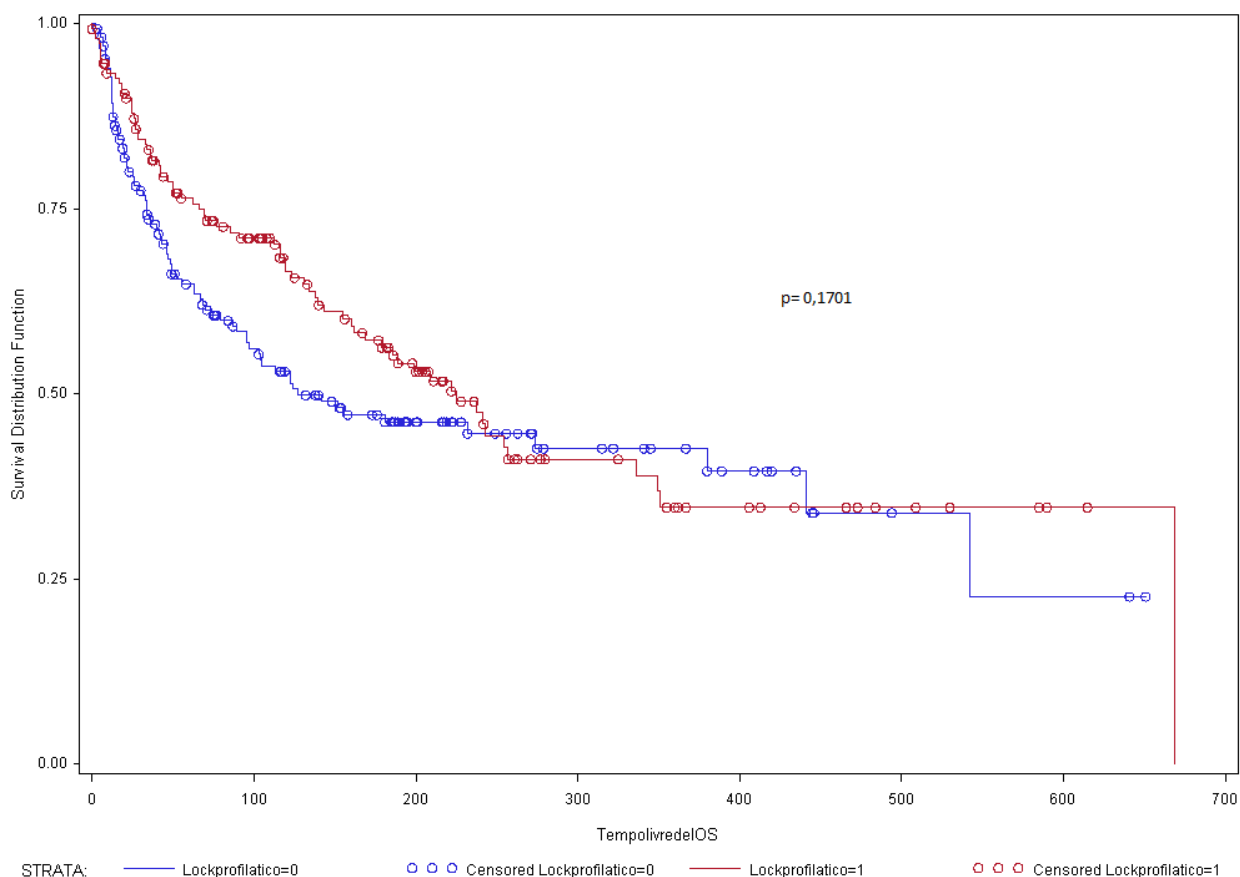


Figura 2- Curva de sobrevivência cumulativa do cateter livre de IOS

Na análise de desfecho das infecções relacionadas ao cateter, o GC apresentou menores taxas de cura, tanto para IOS (78,82 x 93,06%, $p=0,013$), quanto para ICS (61,4% x 95%, $p=0,015$).

Com relação à retirada do cateter, no GC a remoção de CVC de longa permanência foi maior que no GI (79,8% x 59,2%, $p=0,002$). Houve diferença estatisticamente significativa nas causas de retirada, com número maior de ICS no GC (12,32% x 2,22%, $p<0,0001$) e menor número de complicações mecânicas neste grupo (28,26% x 37,78%, $p<0,0001$).

A tabela 7 apresenta os dados relacionados às causas de retirada do cateter

Tabela 7: Causas de retirada do cateter de longa permanência

	Controle	Intervenção	p
Causas (%)	n= 138	n= 90	
Uso de FAV	35 (25,4)	24 (26,7)	0,87
IOS	19 (13,8)	9 (10)	0,23
ICS	17 (12,32)	2 (2,22)	<0,0001
Complicação mecânica	39 (28,26)	34 (37,78)	<0,0001
Transplante/transferência	15 (10,87)	14 (15,56)	0,13
Óbito	13 (9,42)	7 (7,78)	0,6

Discussão

Considerando que os CVC são comumente usados não somente como acesso vascular temporário, mas também com acessos de longa permanência principalmente em idosos e diabéticos em HD e que as infecções são a segunda causa de morte nesta população e que dentre as infecções às relacionadas aos CVC são as mais frequentes (3,5,13,15), realizamos este estudo para determinar se a utilização de antibiótico em *lock* em pacientes em HD com cateteres tunelizados poderia oferecer uma alternativa eficaz na redução de ICS relacionadas a cateter (14,15).

No presente estudo, o GC (não-antibiótico) apresentou prevalência de ICS de 32,4% e densidade de incidência de 1,74 eventos por 1000 cateteres-dia, resultado inferior a outros relatados previamente na literatura (em torno de 4 eventos por 1000 cateteres-dia) (4, 16-20). Quanto à IOS, foi presente em 66,5% dos pacientes do GC, com 3,5 eventos por 1000 cateteres-dia. Os resultados das taxas de IOS foram pouco relatados em estudos prévios, dificultando comparações.

Desta forma, a aplicação de antibióticos (gentamicina 5mg/ml + cefazolina 10mg/ml) no lúmen dos CVC tunelizados, resultou em uma redução significativa da taxa de ICS para 0,57 eventos por 1000 cateteres-dia, $p=0,005$. A prevalência de IOS no GI foi semelhante ao GC (3,15 por 1000 cateteres-dia, $p=0,76$). Quanto ao tempo livre de infecção, este trabalho mostrou que foi maior nos pacientes em uso de *lock* com antibióticos quando comparado ao GC que usou heparina apenas. O tempo livre de IOS foi de 71 dias (21-187) no GC versus 118 dias (37-219,5) no GI, com $p=0,0145$ e de ICS foi de 126 dias (41-228) no GC versus 193,5 dias (100-300,5) no GI, com $p=0,0005$.

Diversos trabalhos na literatura vêm apresentando resultados favoráveis na redução das taxas de infecção relacionada a cateter com uso de *lock* terapia (4, 6, 10, 16-23), porém o esquema antimicrobiano adotado neste trabalho ainda não havia sido utilizado em cateteres tunelizados para HD.

Kim e cols (10) em estudo prospectivo e randomizado com 120 pacientes em uso de CVC não tunelizado mostraram que o uso de antibióticos intraluminal levou a redução significativa das taxas de bacteremia relacionada a cateter, sendo o esquema utilizado

composto por cefazolina 10mg/ml associado à gentamicina 5mg/ml e heparina 1000UI/ml. As taxa de ICS foi de 0,44 por 1000 cateteres/dia, versus 3,12 no grupo controle ($p=0,031$).

Muitos investigadores têm selecionado gentamicina como um dos antibióticos para fins preventivos. Na metanálise publicada por Labriola e cols (4), a *lock* terapia mostrou redução da taxa de ICS e a análise de subgrupos estratificada para presença de diabetes, duração do seguimento, albumina sérica, nível de ferritina sérica, proporção de cateteres tunelizados, uso intranasal de mupirocina e uso de citrato ou gentamicina evidenciou que o tipo de solução influencia na eficácia final, sendo melhor com o uso de gentamicina (4). Porém, a utilização desse antibiótico em diferentes concentrações e muitas vezes em associação com citrato, torna difícil a comparação entre os trabalhos.

Portanto, o esquema terapêutico assim como as concentrações ideais dos antibióticos utilizados em *lock* ainda não foram definidos (20). Há também a crescente preocupação com aumento de resistência antimicrobiana e a presença de efeitos adversos com uso prolongado de antibióticos em *lock*.

Atualmente, *S. aureus* resistentes à meticilina e *Enterococcus* resistentes à vancomicina tornaram-se um grande problema, especialmente em pacientes em HD, devido à utilização generalizada de vancomicina como tratamento profilático ou empírico de primeira linha. O risco elevado de bacteremias por *S. aureus* em pacientes em HD, além da facilidade de uso e dosagem da vancomicina nesses pacientes, faz com que sua utilização seja muito ampla nesta população de pacientes (5,24). A porcentagem de centros de diálise nos EUA com referência de um ou mais pacientes infectados ou colonizados com VRE aumentou de 12% em 1995 para 30% em 2002 e com MRSA de 40% para 72% (25). O uso de vancomicina foi fator independente para desenvolvimento de VRE em estudo com 90 pacientes em HD. A associação do uso de vancomicina (g por ano) com colonização por VRE foi de 1,23 (IC 95% 1,05-1,4, $p=0,008$), permanecendo significativa após análise de regressão logística considerando aspectos demográficos, clínicos e antimicrobianos. O risco relativo não ajustado para óbito foi maior nos pacientes colonizados por VRE ($p=0,005$) (26).

Em estudo publicado recentemente, o uso de vancomicina e gentamicina em *lock* como terapias adjuntas ao uso sistêmico foi realizado no intuito de avaliação dos benefícios do tratamento das ICS e do aumento da resistência bacteriana. Pacientes com cateteres tunelizados em HD tiveram redução na densidade de incidência de ICS (8,5 para 3,8 eventos

por 1000 cateteres-dia, $p<0,001$), bem como redução da recorrência de infecção ($p=0,0027$). Entretanto, houve aumento na proporção de *S. aureus*, porém sem elevação de MRSA ou VRE, com risco relativo (RR) de desenvolvimento de resistência de gram positivos à metilicina foi de 0,89 (IC 95% 0,62-1,3, $p=0,57$). O número de organismos gram negativos reduziu, mas com surgimento de resistência à gentamicina e ciprofloxacina, principalmente em espécies de *enterobacter*. O RR de desenvolvimento de resistência de gram negativos à gentamicina foi de 1,6 (IC 95% 1,18-2,18, $p=0,002$) (28).

Um estudo realizado *in vitro* verificou efeitos bactericidas semelhantes entre solução de vancomicina-gentamicina-heparina (VGH) e de cefazolina-gentamicina-heparina (CGH) quando utilizados *in lock*. No estudo, 4 cepas de *Staphylococcus epidermidis* metilicino-resistente (MRSE) foram inoculadas em CVC e submetidas a ação de esquemas *in lock* de VGH e CGH. Em duas cepas MRSE o uso dos esquemas VGH e CGH esterilizou o cateter e nas duas restantes houve redução de $>99\%$ no crescimento bacteriano. O uso isolado de vancomicina e cefazolina com heparina não provocou esterilização dos CVCs, mas promoveu redução do crescimento bacteriano em torno de 96-98%. Não houve diferença na redução e crescimento bacteriano com uso de vancomicina ou cefazolina, sendo a efetividade da cefazolina justificada pela relativa baixa concentração inibitória mínima desta medicação (2-8mg/L) em contraste com a elevada concentração na *lock* terapia (10000mg/L) (27).

Diante disso, no presente estudo, a associação de antibióticos *in lock* adotada foi cefazolina (antibiótico empírico para organismos Gram positivos) e gentamicina (antibiótico empírico para organismos gram-negativos).

O citrato tem sido utilizado como agente anticoagulante em associação aos ATB no lúmen de CVC e em doses mais elevadas, apresenta isoladamente efeito antimicrobiano satisfatório (29,30). Wiejmer e cols (29) publicaram estudo prospectivo e randomizado em pacientes submetidos à HD, com cateteres tunelizados e não tunelizados, comparando o uso de citrato 30% x heparina 5000UI/ml, mostrando efeitos benéficos com o uso de citrato em relação à taxa de ICS (1,1 x 4,1 por 1000 cateteres-dia, $p<0,001$). Não houve diferença entre os grupos em relação aos eventos trombóticos, porém, no grupo com heparina, 46% dos cateteres foram removidos, comparado a 28% no grupo com citrato ($p=0,005$). Incidência de sangramentos maiores foi significativamente inferior no grupo com citrato ($p=0,010$), sendo relatados eventos como parestesias periféricas e periorais e gosto metálico em 9 pacientes em uso de citrato.

Desta forma, tanto uso de citrato como heparina em *lock* podem levar a eventos adversos, principalmente em doses elevadas de ambas as soluções. O citrato na circulação sistêmica pode desencadear arritmias decorrentes da hipocalcemia transitória e a heparina relaciona-se com maior probabilidade de sangramentos e trombocitopenia (2).

Portanto, neste estudo optou-se pelo uso de heparina 5000UI/ml como agente anticoagulante, considerando riscos x benefícios e viabilidade financeira do uso dessa medicação.

Quanto às complicações relacionadas à *lock* terapia profilática, no presente estudo não houve diferença entre os grupos na emergência de cepas resistentes como MRSA, VRE e gram negativos resistentes à gentamicina. Resultados semelhantes foram observados por Al-Hwiesh e cols (16). Kim e cols (10) relataram ausência de MRSA e de bactérias resistentes à gentamicina.

No presente trabalho, houve presença de apenas um agente gram negativo resistente à gentamicina na cultura de secreção de orifício de saída do cateter do GI, comparado a presença de 3 agentes no grupo controle ($p=0,99$)

Resultados conflitantes têm sido publicados com relação ao desenvolvimento de resistência à gentamicina. Dogra e cols (23) utilizando *lock* com gentamicina 40mg/ml e Moran e cols (22) utilizando gentamicina 320mcg/ml, não evidenciaram surgimento de cepas resistentes a essa medicação. Entretanto, emergência de cepas resistentes à gentamicina foi relatada por Landry e cols (21), acarretando a suspensão do protocolo em uso para *lock* profilaxia (gentamicina 4mg/ml) associada à heparina 5000UI/ml). Após 6 meses do início do protocolo, 13 pacientes desenvolveram bacteremia por *S. coagulase negativa* resistente à gentamicina e durante o seguimento complicações graves como óbito, choque séptico e endocardite foram relatadas em 10 pacientes infectados com agentes resistentes à gentamicina (7 por *enterococcus faecalis*).

O número de culturas negativas foi significativo em nosso trabalho, com predomínio nas IOS no GC (GC=51,3% x GI=25,7% $p<0,0001$) e nas ICS no GI (GC= 57,8 x GI= 90%, $p=0,01$). Esse fato acaba dificultando a identificação dos agentes etiológicos das infecções, assim como a avaliação da emergência de cepas resistentes aos antimicrobianos utilizados na *lock* terapia. Questionamos se o uso de *lock* com consequente extravasamento para corrente sanguínea não poderia ser responsável pela elevada prevalência de culturas negativas no GI, uma vez que a presença de concentrações séricas desses antimicrobianos poderia inibir o

crescimento bacteriano. Porém, não foram realizadas dosagens séricas de gentamicina e cefazolina, o que poderia esclarecer esse fato.

As taxas de cura de IOS e ICS foram menores no GC (78, 82 x 93,06%, $p=0,013$ e 61,4% x 95%, $p=0,015$), com consequente maior retirada de CVC neste grupo (79,8% x 59,2%, $p=0,002$). Houve maior tempo de sobrevida livre de ICS no grupo intervenção (log-rank=17,62, $p<0,0001$) e em relação à IOS, a sobrevida livre de infecção só se mostrou significativa maior no GI nos primeiros 200 dias (Wilcoxon generalizado=4,19, $p=0.04$).

Em nosso estudo, diferente do relatado na literatura (10, 16, 22, 23), o número de complicações mecânicas foi maior no GI. Porém essa avaliação foi realizada apenas pela análise das causas de retirada do CVC, não sendo avaliada a presença de trombose do CVC tratada com sucesso ao usar trombolíticos. Trabalhos prévios não apresentaram maior incidência de complicações mecânica com uso de *lock* antibioticoterapia (10, 16, 17, 22, 23).

Não foram observadas reações adversas como ototoxicidade pelo aminoglicosídeo ou neurotoxicidade pela cefalosporina, semelhante ao relatado por Kim e cols (10). Entretanto em estudo com doses mais elevadas de gentamicina (40mg/ml), houve relato de sintomas como tonturas, que se resolveram ao longo do estudo ou com a interrupção do mesmo (23).

Nosso estudo apresenta várias limitações. Primeiramente, não foi randomizado por dificuldades assistenciais encontradas nos dois centros. Não foram realizadas dosagens séricas de gentamicina e cefazolina durante o uso no GI e embora não tenham sido detectadas reações adversas como a ototoxicidade pelos aminoglicosídeos ou neurotoxicidade pela cefalosporina, não foi possível identificar se houve exposição sistêmica a estas drogas. Também não foram realizados testes específicos para diagnóstico de alterações auditivas que pudessem estar relacionadas à ototoxicidade pela gentamicina.

Neste estudo, também foi utilizado o critério clínico para o diagnóstico de ICS, diferentemente dos estudos prévios que adotaram em sua grande maioria, os critérios diagnósticos de ICS preconizados pelo CDC (11), os quais associam a presença de critérios clínicos e microbiológicos e excluem os pacientes com culturas negativas. Porém, o próprio CDC já sinaliza para a consideração do critério clínico para o diagnóstico de ICS e em nosso estudo esses pacientes foram incluídos, mesmo na presença de hemocultura negativa.

A avaliação da emergência de cepas resistentes aos antibióticos utilizados em *lock* foi parcial e não realizada após 2 anos do término do seguimento e sim após no mínimo 6 meses

de seguimento. Também o grande número de culturas negativas pode ter dificultado a identificação desses agentes.

Apesar dessas limitações, este estudo prospectivo, comparativo, realizado em dois centros, com esquema de *lock* terapia de baixo custo e com ampla cobertura antimicrobiana (gram positivos e negativos) em cateteres tunelizados, mostrou redução significativa nas ICS relacionadas ao cateter sem surgimento significativo de cepas resistentes à gentamicina e meticilina, sendo uma opção na prevenção da ICS relacionada ao cateter tunelizado em pacientes em HD.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- **NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access:** update 2006. American Journal of Kidney Disease, 48 (1): S176-S247, 2006.
- 2- Niyar V.D. **Catheter Dysfunction: The Role of Lock Solutions.** Seminars in Dialysis, 2011. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1525-139X.2011.00991.x>>. Acesso em: 30 abr. 2012 23:50.
- 3- Lok C.E.; Morkzycki M.H. **Prevention and management of catheter-related infection in hemodialysis patients.** Kidney International, 79: 587-598, 2011.
- 4- Labriola L.; Crott R.; Jadoul M. **Preventing haemodialysis catheter-related bacteraemia with an antimicrobial lock solutions: a meta-analysis of prospective randomized trials.** Nephrology Dialysis Transplantation, 23: 166-1672, 2008.
- 5- Katneni R.; Hedayati S.S. **Central Venous catheter-related bacteremia in chronic hemodialysis patients:** epidemiology and evidence-based management. Nature Clinical Practice Nephrology, 3 (5): 256-266, 2007.
- 6- Rabindranath K.S. **Systematic review of antimicrobials for the prevention of haemodialysis catheter-related infections.** Nephrology Dialysis Transplantation, 24: 3763-3774, 2009.
- 7- Vanholder R. et al. **Catheter-related blood stream infections (CRBSI):** a European view. Nephrology Dialysis Transplantation, 25: 1753-1756, 2010.
- 8- Elias R.M.: **Tratamento da Infecção de Cateter de Hemodiálise em Atualidades em Nefrologia 10**, editado por Cruz J et AL, São Paulo: Savier, 2008, p. 361-366.
- 9- Betjes M.G.H. **Prevention of catheter-related bloodstream infection in patients on hemodialysis.** Nature Reviews Nephrology, 7: 257-265, 2011.
- 10- Kim S.H. et al. **Prevention of uncuffed hemodialysis catheter-related bacteremia using an antibiotic lock technique:** A prospective, randomized clinical trial. Kidney International, 69: 161-164, 2006.

- 11- Grady N.P.O. et al. **Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter –related Infections.** MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly reports. Recommendations and reports/ Centers for Disease Control, 51 (RR-10): 1-29, 2002.
- 12- Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo/ Coordenadoria de Controle de Doenças-CCD/ Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”/ Divisão de Infecção Hospitalar. **Manual de Orientações e Critérios Diagnósticos.** Sistema de Vigilância Epidemiológica das Infecções Hospitalares do Estado de São Paulo, 2011, p. 1-52.
- 13- Jaber B.L. **Bacterial infections in hemodialysis patients: Pathogenesis and prevention.** *Kidney international*, 67: 2508-2519, 2005.
- 14- Grady N.P.O. et al. **Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter –related Infections.** *Clinical Infectious Diseases*, 52 (9): e162-e193, 2011.
- 15- Liangos O. et al. **Long-Term Management of the Tunneled Venou Catheter.** *Seminars in Dialysis*, 19(2): 158-164, 2006.
- 16- Al-Hwiesh A.K.; Abdul-Rahman I.S. **Successful Prevention of Tunneled, Central Catheter Infection by Antibiotic Lock Therapy Using Vancomycin and Gentamicin.** *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 18 (2): 239-247, 2007.
- 17- Mortazavi M. et al. **Successful prevention of tunneled, central catheter infection by antibiotic lock therapy using cefotaxime.** *Journal of Research in Medical Sciences*, 16(3): 303-309, 2011.
- 18- Jaffer Y. et al. **A Meta-analysis of Hemodialysis Catheter Locking Solutions in the Prevention of Catheter-Related Infection.** *American Journal of Kidney Diseases*, 51 (2): 233-241, 2008.
- 19- 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 Randomized, Controlled Trials.** *Clinical Infectious Diseases*, 47: 83-93, 2008.
- 20- Snaterse M. et al. **Antibiotic-based catheter lock solutions for prevention of catheter-related bloodstream infection: a systematic review of randomized controlled trials.** *Journal of Hospital Infection*, 75: 1-11, 2011.

- 21- Landry D.L. et al. **Emergence of Gentamicin-Resistant Bacteremia in Hemodialysis Patients Receiving Gentamicin Lock Catheter Prophylaxis.** Clinical Journal of American Society of Nephrology, 5(10): 1799-1804, 2010.
- 22- Moran J. et al. **A Randomize Trial Comparing Gentamicin/Citrate and Heparin Locks for Central Venous Catheters in Maintenance Hemodialysis Patients.** American Journal of Kidney Diseases, 59(1): 102-107, 2012.
- 23- Dogra G.K. et al. **Prevention of Tunneled Hemodialysis Cathetere-Related Infections Using Catheter-Restricted Filling with Gentamicin and Citrate: A Randomized Controlled Study.** Journal of American Society of Nephrology, 13: 2133-2139, 2002.
- 24- Bleyer A.J. **Use of Antimicrobial Catheter Lock Solutions to Prevent Catheter-Related Bacteremia.** Clinical Journal of American Society of Nephrology, 2: 1073-1078, 2007.
- 25- Finelli L. et al. **National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States.** Seminars in Dialysis, 17(1): 52-61, 2005.
- 26- Atta M.G. et al. **Outpatients vancomycin use and vancomycin-resistant enterococcal colonization in maintenance dialysis patients.** Kidney International, 59: 718-724, 2001.
- 27- Vercaigne L.M. et al. **An *in vitro* evaluation of the antibiotic/heparin lock to sterilize central venous haemodialysis catheter.** Journal of antimicrobial chemotherapy, 49:693-696, 2002.
- 28- Dixon J.J.; Steele M.; Makanjuola A.D. **Anti-microbial locks increase the prevalence of *Staphylococcus aureus* and antibiotic-resistant *Enterobacter*: observational retrospective cohort study.** Nephrology Dialysis Transplantation, 0: 1-7, 2012.
- 29- Weijmer M.C. et al. **Randomized, Clinical Trial Comparison of Trisodium Citrate 30% and Heparin as Catheter-locking Solution in Hemodialysis Patients.** Journal of American Society of Nephrology, 16: 2769- 2777, 2005.
- 30- Grudzinski L. et al. **Sodium citrate 4% locking solution for central venous dialysis catheters- an effective, mor cost-efficient alternative to heparin.** Nephrology Dialysis Transplantation, 22: 471-476, 2007.

- 31- Allon M. **Prophylaxis against Dialysis Catheter-Related Bacteremia with a Novel Antimicrobial Lock Solution.** Clinical Infectious Diseases, 36: 1530-1544, 2003.

ANEXO 1

Protocolo de Pacientes com CVC longa permanência

Nome do Paciente: _____

Idade: _____ Sexo: () F () M cor: _____

Início da diálise: __ / __ / __

Diabetes Mellitus: () Sim () Não

Doença de Base:

- () D. M. () nefroangioesclerose hipertensiva
 () Nefrite Lúpica () glomerulomerulopatia primária: _____
 () Nefropatia Isquêmica () indeterminada
 () outros: _____

Acessos prévios:

- () FAV: _____ tempo
 () PV: _____ tempo
 () CVC curta: _____ tempo
 () falência primária de FAV/ PV:
 () CVC longa:
 () VJD () VJE () VSCD () VSCE () VFD () VFE

Data do implante do CVC longa permanência: __ / __ / __

Complicações imediatas relacionados ao implante:

- () Sangramento () Obstrução
 () ICS Agente: _____
 () IOS Agente: _____
 () Túnel Agente: _____
 () outras: _____

ATB in *lock* () sim () não

Complicações Tardias:

- () Hipofluxo () Obstrução: conduta _____
 () ICS Agente: _____
 () IOS Agente: _____
 () Túnel Agente: _____
 () outras: _____

Causa do *drop out* (Falha ou /e Censura)

- () retirada por obstrução total () retirada por infecção
 () retirada por confecção de acesso permanente (FAV/PV)
 () transplante () Óbito

ANEXO 2



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 02 de maio de 2011.

Of. 154/11-CEP

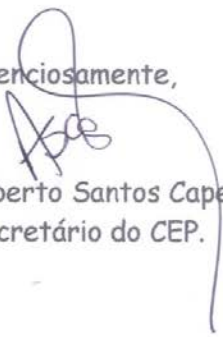
Ilustríssima Senhora
Prof^a Dr^a Daniela Ponce Gabriel
Departamento de Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu.

Cara Dr^a Daniela,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que Projeto de Pesquisa (Protocolo CEP 3812/2011) **"Estudo prospectivo e comparativo do uso de lock antibioticoterapia profilática em cateteres tunelizados para hemodiálise"**, a ser conduzido por Tricya Nunes Vieira da Silva, orientada por Vossa Senhoria, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 02 de maio de 2.011.

Situação do Projeto: **APROVADO**. Ao final da execução deste Projeto, apresentar ao CEP **"Relatório Final de Atividades"**.

Atenciosamente,


Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP.

ANEXO 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

Fui informado que minha participação e a autorização são voluntárias, sendo que posso livremente me recusar a participar do estudo, a qualquer momento, se assim o desejar, sem qualquer prejuízo à minha assistência. Por fim, fui informado que todos os resultados que envolvam meu nome serão mantidos em sigilo. Concordo que os dados relacionados ao projeto de pesquisa sejam utilizados para publicação e em trabalhos científicos direcionados aos congressos médicos. Assinarei este documento, em duas vias, sendo uma entregue a mim e outra mantida em arquivo pelos pesquisadores. Fui informado também que qualquer dúvida adicional, poderei entrar em contato com o Comitê de Ética em pesquisa, através do fone: (14)3811-6143.

Botucatu, ____/____/____

Bauru, ____/____/____

Paciente (responsável)

Pesquisadora

Pesquisadora: Tricya Nunes Vieira da Silva

Orientadora: Prof Dra Daniela Ponce

Rua Major Fraga, 2-108 - Bauru- SP

Rua Darcizo Coneglian, 274– Botucatu-SP

Tel. celular: (14) 8155-4148

Tel. Residencial: (14)3882-6873

e-mail: trinunes@ig.com.br

e-mail: dponce@fmb.unesp.br

Successful prevention of tunneled central catheter infection by antibiotic lock therapy using cefazolin and gentamicin

T. N. V. Silva · M. L. Mendes · J. M. G. Abrão ·
J. T. Caramori · D. Ponce

Received: 1 October 2012 / Accepted: 15 November 2012
© Springer Science+Business Media Dordrecht 2012

Abstract Catheter-related bacteremia (CRB) is one of the various complications related to hemodialysis (HD). As a result of this high rate of infection, the antibiotic lock technique (ALT) has been recommended to prevent CRB. However, adverse effects of ALT such as increased emergence of strains resistant to antibiotics and increased mechanical dysfunction catheter were poorly evaluated. We prospectively evaluated the efficacy of catheter-restricted filling using an antibiotic lock solution in preventing CRB. A total of 233 HD patients requiring 325 new tunneled catheters while waiting for placement and maturation of an arteriovenous fistula or graft were enrolled in this study. Patients with a tunneled catheter were assigned to receive either an antibiotic-heparin lock solution (antibiotic group: cefazolin 10 mg/ml, gentamicin 5 mg/ml, heparin 1,000 U/ml) or a heparin lock solution (no-antibiotic group: heparin 1,000 U/ml) as a catheter lock solution during the interdialytic period. The present study aimed to assess the efficacy of ALT using cefazolin and gentamicin in reducing CRB in patients undergoing HD with tunneled central catheter and to identify its adverse effects.

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 statistic 17.62, $p < 0.0001$). There was statistically significant difference between the two groups in causative organisms of CRB, with predominance of negative culture in both groups, but this prevalence was higher in ALT group (57.9 vs 90.1 %, $p < 0.0001$), and the two groups also were different in prevalence of gram-positive bacteria as causing organisms (ALT group 21.05 vs 0 % in control group, $p < 0.0001$). 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 vs 2.22 %, $p < 0.0001$) and mechanical cause in ALT group (28.26 vs 37.78 %, $p < 0.0001$). The results suggest that ALT may be a beneficial means of reducing the CRB rate in HD patients with tunneled catheter, without association between ALT and emergence of strains resistant. However, mechanical complications were more prevalent in antibiotic group. Further studies are required to determine the optimal drug regimen, concentrations for ALT, and its adverse effects.

T. N. V. Silva · M. L. Mendes · J. M. G. Abrão ·
J. T. Caramori · D. Ponce (✉)
Botucatu School of Medicine, University São Paulo
State-UNESP, Distrito de Rubiao Junior, Botucatu,
Sao Paulo, Brazil
e-mail: dponce@fmb.unesp.br



63 **Keywords** Antibiotic lock technique ·
 64 Hemodialysis · Tunneled central catheter ·
 65 Catheter-related bacteremia

66

68 Background

69 Of the various complications related to hemodialysis
 70 (HD), catheter-related infection has a significant
 71 negative impact. It increases patient morbidity and
 72 mortality, and medical costs. In particular, catheter-
 73 related bacteremia (CRB) is a severe complication that
 74 requires hospitalization, systemic antibiotic therapy,
 75 and removal, reinsertion, or replacement of catheters
 76 [1–3].

77 Although the incidence of CRB is found to differ
 78 according to the investigator, the incidence of CRB
 79 was found to be higher for an uncuffed catheter at
 80 3.8–12.8 events per 1,000 catheter-days [3, 4] than a
 81 tunneled-cuffed catheter at 0.5–5.5 events per 1,000
 82 catheter-days [5–8]. As a result of this high rate of
 83 infection, various measures have been studied for the
 84 prevention of CRB, and one of these measures is the
 85 use of antibiotic lock technique (ALT) [7]. This
 86 measure consists in instilling antibiotic with or
 87 without anticoagulant into the catheter lumen at
 88 concentration 100–1,000 times greater than the min-
 89 imum inhibitory concentration commonly used for
 90 systemic therapy [9]. Several studies have showed
 91 positive results in reducing CRB rates with ALT [3–9].
 92 However, adverse effects of ALT such as increased
 93 emergence of strains resistant to antibiotics and
 94 increased mechanical dysfunction catheter were
 95 poorly evaluated [7].

96 The combination of cefazolin and gentamicin for
 97 prophylactic ALT was not evaluated for tunneled
 98 catheter. Kim et al. [9] in a prospective randomized
 99 study with 120 patients using no-tunneled central
 100 catheter showed that the ALT using gentamicin 5 mg/
 101 ml associated with cefazolin 10 mg/ml reduced
 102 significantly the number of CRB when compared with
 103 no ALT group (0.44 per 1,000 catheter-days vs 3.12
 104 per 1,000 catheter-days).

105 The present study aimed to assess the efficacy of
 106 ALT using cefazolin and gentamicin in reducing CRB
 107 in patients undergoing HD with tunneled central
 108 catheter and to identify its adverse effects.

Study design and patients

109

110 This study was conducted from January 2010 to
 111 February 2012 in patients enrolled in two Brazilian
 112 University Hospitals (Botucatu School of Medicine—
 113 dialysis unit 1 and Bauru State of Sao Paulo Hospi-
 114 tal—dialysis unit 2). The protocol was approved by the
 115 institutional ethical committee. Written informed
 116 consent was obtained from patients or their next of
 117 kin. Patients were eligible for enrollment if they were
 118 undergoing chronic HD with a new tunneled catheter
 119 while waiting for placement and maturation of an
 120 arteriovenous fistula or graft.

121 Exclusion criteria were patients under 18, pregnant
 122 woman, patients who already had an infection or who
 123 were under antibiotic therapy, tunneled catheters
 124 implanted before January 2010, and patients followed
 125 for less than 6 months after the catheter insertion.

126 An intervention nephrologist inserted tunneled
 127 central catheter (Tal Palindrome, Kendall, Tyco
 128 Healthcare Div Mansfield, MA, USA) into the right
 129 or left internal jugular or femoral vein under ultra-
 130 sound and fluoroscopic guidance. Inserted catheters
 131 were managed using infection prophylaxis protocols
 132 in accordance with Guidelines for the Prevention of
 133 Intravascular Catheter-Related Infections, 2011.
 134 Transparent dressings with controlled permeability
 135 were routinely used in both services.

136 The antibiotic group (ALT group) was prescribed
 137 antibiotic–heparin lock solution as a catheter lock
 138 solution during the interdialytic period. This was a
 139 mixture of 10 mg/ml cefazolin, 5 mg/ml gentamicin,
 140 and 5,000 U/ml heparin. Members of the no-antibiotic
 141 group (control group) were prescribed with a solution
 142 containing heparin only. In both groups, the solutions
 143 were placed to fill the lumen of the catheter according
 144 to the size of it (1.6, 1.9, or 2.1 ml). The end point of
 145 the trial was CRB and adverse effects of ALT.

146 CRB was defined as the isolation of the same
 147 organism from a semi-quantitative culture of the
 148 catheter tip (>15 colony-forming units), a peripheral
 149 blood sample, and a catheter blood sample [5, 10].
 150 Clinical criteria recommended by Center for Disease
 151 Control (CDC) and Manual of Diagnostic Criteria and
 152 Guidance System for Epidemiological Surveillance of
 153 Nosocomial Infections in Sao Paulo State were also
 154 considered for the diagnosis of CRB (presence of at
 155 least one of signs or symptoms such as fever, tremors,
 156 or hypotension (systolic blood pressure <90 mmHg)

without other apparent focus of infection and negative blood culture negative or not performed) [11].

CRB treatment was conducted using intravenous administration (IV) of 2 g cefazolin intravenous after HD sessions in patients during the first CRB and no hospitalization in the last 3 months. IV administration of 15 mg/kg vancomycin in combination with 500 mg levofloxacin or 2 g ceftazidime after HD sessions was used for patients with severe symptoms such as septic shock, previous use of large spectrum antibiotics, or hospitalization in the last 3 months. Treatment time was 21 days, and antimicrobial drugs were adjusted according to the result of antibiogram.

Exit-site infection (ESI) was defined as the presence of purulent or erythema and edema at exit site below the cuff [5]. Secretion was collected for culture using swab technique and after the treatment with first-generation cephalosporin was initiated. Infection tunnel (IT) was defined as the presence of edema, erythema, and water plane area of the catheter above the cuff [5].

The treatment was similar to ESI.

Catheter removal was indicated in the presence of septic shock, metastatic infectious complications, or absence of improvement after 48 h of treatment. We evaluated complications related to the ALT use as emergence of strains resistant to antibiotics (defined as an increase in the number of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and strains resistant to gentamicin) and the rate of catheter removal by mechanical complication (catheter occlusion).

Other variables included age, gender, etiology of chronic kidney disease, presence of diabetes mellitus and cardiovascular disease, date of hemodialysis begin, date and site of catheter insertion, and catheter-related infections.

The protocol was interrupted when the catheter was removed due to fistula use, change of dialysis method, transplantation, transfer of dialysis center, treatment failure of infectious, and mechanical complications related to catheter and patients death.

Statistical analyses

The sample size was determined as at least 59 patients per group based on the hypothesis that ALT would result in a reduction in CBR in 20 % with two tailed $\alpha = 0.05$ and $1 - \beta = 0.80$.

All analyses were performed on an intention-to-treat basis. Data are represented as means and standard deviations or as medians and ranges. The Student's *t* test and Kruskal–Wallis test were used to compare parametric and nonparametric patients' characteristics, respectively. Chi-square and Fisher test were used to compare proportions. CRB rates (CRB events for 1,000 catheter-days) were compared using the log-rank test. Cumulative infection-free catheter survivals were determined using the Kaplan–Meier method and compared using the log-rank test. *P* values <0.05 were considered statistically significant.

Results

Baseline characteristics of patients

In this period, there were 279 incident hemodialysis patients, and a total of 233 patients requiring new tunneled catheters were included in this study. One hundred thirty patients (55.8 %) had ESI, 58 patients (46.3 %) had CRB, and 37 patients (15.8 %) had at least an ESI and a CRB. One hundred twenty-six patients were enrolled for control group and 107 patients for ALT group. The clinical and biochemical characteristics of patients in the ALT group and the control group are shown in Table 1. No statistically significant differences were found between the two groups in terms of age, gender, underlying diabetic nephropathy, co morbidities, site of catheter insertion, and duration of HD and catheterization.

Comparison of the rates of infectious related to tunneled central catheters

The incidence of ESI was similar in both groups (66.5 vs 71.7 %, $p = 0.36$). ESI rates per 1,000 catheter-days were 3.5 events in the antibiotic group and 3.15 events in the no-antibiotic group. The incidence of CRB was significantly lower in the group with lock therapy (32.4 vs 13.1 %, $p < 0.0001$). CRB rates per 1,000 catheter-days were 1.74 events in the ALT group versus 0.57 events in the no-antibiotic group (Table 2).

There was statistically significant difference between the two groups in causative organisms of



Table 1 Characteristics of patients

Characteristic	No-antibiotic group <i>n</i> = 126 patients	Antibiotic group <i>n</i> = 107 patients	<i>p</i> value
Sex (male)%	54.8	52.3	0.64
Age (years)	56.6 (± 14.6)	56.4 (± 14.4)	0.69
Etiology of CKD (%)			
Diabetes mellitus	42.1	39.2	0.51
Hypertension	22.3	17.7	0.47
Glomerulonephritis	11.9	14.1	0.41
Others	14.8	14.1	0.61
Comorbidities (%)			
Diabetes mellitus	48.1	35.5	0.37
Cardiovascular disease	38.9	35.5	0.59
Insertion site (%)			
Internal jugular vein	86.7	81.6	0.30
Subclavian vein	0.6	0	0.31
Femoral vein	12.7	17.8	0.8
Dialysis			
Time of dialysis (days)	122 (43.5–497)	138.5 (36–722)	0.71
ESI (%)	71 (56.3)	59 (55.1)	0.76
CRB (%)	43 (34.1)	15 (14.3)	0.04
CRB and ESI (%)	29 (23 %)	8 (7.5 %)	0.06

CKD chronic kidney disease, ESI exit-site infection, CRB catheter-related bacteremia

positive bacteria as causing organisms (ALT group 21.05 vs = 0 % in control group, $p < 0.0001$).

There was no statistically significant difference between the two groups in drug-resistant germs, and the prevalence of MARSA was similar in two groups. There was only 1 episode of ESI caused by strains resistant to gentamicin in ALT group. These data are shown in Tables 3 and 4.

Concerning outcome of infectious-related catheter, control group had lower cure rates for both ESI (78, 82 × 93.06 %, $p = 0.013$) and CRB (61.4 vs 95 %, $p = 0.015$). Removal of tunneled catheter was higher in control group than ALT group (79.8 vs 59.2 %, $p = 0.002$). There were statistically significant differences between the two groups in the causes removal, with higher rate of infectious cause in control group (12.32 vs 2.22 %, $p < 0.0001$) and mechanical cause in ALT group (28.26 vs 37.78 %, $p < 0.0001$). There was statistically significant difference between the two groups in the number of days with catheter (control = 171 days (79–256) vs 203 days in ALT (111.5–326), $p = 0.015$). Table 5 presents data related to catheter removal causes.

Analysis of cumulative infection-free catheter survival

Cumulative CRB-free catheter survival was significantly higher in the antibiotic group than in the no-antibiotic group (log-rank statistic 17.62, $p < 0.0001$) (Fig. 1). Relation to cumulative ESI-free catheter survival, it was higher in the ALT group in the first 200 days (Wilcoxon = 4.19, $p = 0.04$) and similar between the groups after this period (log-rank = 1.88, $p = 0.76$).

Table 2 Incidence of exit-site infection (ESI) and catheter-related bacteremia (CRB) according to treatment

	No-antibiotic group <i>n</i> = 173 tunneled catheters	Antibiotic group <i>n</i> = 152 tunneled catheters	<i>p</i> value
ESI <i>n</i> (%)	115 (66.5)	109 (71.7)	0.36
CRB <i>n</i> (%)	57 (32.4)	20 (13.1)	<0.0001
ESI and CRB <i>n</i> (%)	8 (4.6)	6 (3.9)	0.54
ESI/1,000 catheters-day	3.5	3.15	0.76
CRB/1,000 catheters-day	1.74	0.57	0.0005
Mean ESI-free catheter survival (days)	49 (16–175)	114.5 (35.5–206)	0.0017
Mean CRB-free catheter survival (days)	126 (41–228)	193.5 (100–300.5)	0.0005



Table 3 Distribution of exit-site infection (ESI) etiology agents according to treatment

Agents (%)	No-antibiotic group n = 115	Antibiotic group n = 109	P value
+ G	3.5	11.9	0.005
– G	1.3	35.8	<0.0001
MARSA	5.2	5.0	0.82
CNS methicillin-resistant	0	3.7	0.036
BGN NF	5.2	11.0	0.04
Negative culture	51.2	25.7	<0.0001

MARSA *Staphylococcus aureus* metilino-resistente, *SCN oxacilina R* *Staphylococcus coagulase-negative oxacilina resistente*, BGN NF- b

Table 4 Distribution of catheter-related bacteremia (CRB) etiology agents according to treatment

Agents (%)	No-antibiotic group n = 57	Antibiotic group n = 20	P value
+ G	21.05	0	<0.0001
– G	7	0	0.48
MARSA	5.3	5	0.92
CNS methicillin R	1.75	0	0.31
NF NGB	3.5	0	0.60
Negative culture	57.9	90	<0.0001

MARSA metilino-resistente *Staphylococcus aureus*, *CNS methicillin R* coagulase-negative *Staphylococcus methicillin resistente*, NF NGB no fermentor gram-negative bastonete

Discussion

Given the current situation whereby tunneled catheter is commonly used as a means of vascular access until arteriovenous fistula or graft maturation, we undertook this study to determine whether the use of ALT for HD patients with tunneled central catheter could provide an effective low-cost alternative means of reducing the CRB rate. Before introducing ALT in these dialysis units, only 28 patients (11.6 %) had started dialysis with arteriovenous fistula or graft. Thus, most of the new patients undergoing HD in our dialysis units used a tunneled catheter and were thus exposed to a greater risk of infection.

Table 5 Causes of tunneled catheter removal

	No-antibiotic group n = 138	Antibiotic group n = 90	P value
Causes (%)			
AVF use	25.4	26.7	0.87
ESI	13.8	10	0.23
CRB	12.3	2.2	<0.0001
Mechanical complications	28.3	37.8	<0.0001
Transplantation/transfer	0.9	5.6	0.13
Death	9.4	7.8	0.6
Time of catheterization (days)	171 (79–256)	203 (111.5–326)	0.015

In the present study, the control group (no-antibiotic group) showed an 32.4 % incidence of CRB (1.74 events per 1,000 catheter-days), which is lower than the incidences of CRB in previous studies (about 4 events per 1,000 catheter-day) [4, 11–18]. Concerning ESI, it was present in 66.5 % of patients in group control (3.5 events per 1,000 catheter-days), and as there are no studies about it, these results cannot be compared.

The application of ALT resulted in a considerable reduction in CRB rate (0.57 events per 1,000 catheter-days) and in similar ESI (3.15 events per 1,000 catheter-days). This study also showed that time of free CRB and ESI was higher in patients using ALT when compared with control group (71 (21–187) vs 118 days (37–219.5), $p = 0.0145$ and 126 (41–228) vs 193.5 days (100–300.5), $p = 0.0005$, respectively) (Fig. 2).

These results are consistent with several previous studies that compared the use of ALT with heparin only, including meta-analyses and systematic review [14–27]. No previous studies used cefazolin associated with gentamicin as ALT in tunneled catheters. Kim et al. [9] in a prospective randomized study with 120 patients using uncuffed central catheter showed that the use of ALT led to a significant reduction in CBR rates, and the regimen used composed of 10 mg/ml associated cefazolin gentamicin and 5 mg/ml heparin 1,000 UI/ml. The BSI rate was 0.44 per 1,000 catheter/days versus 3.12 in the control group ($p = 0.031$).



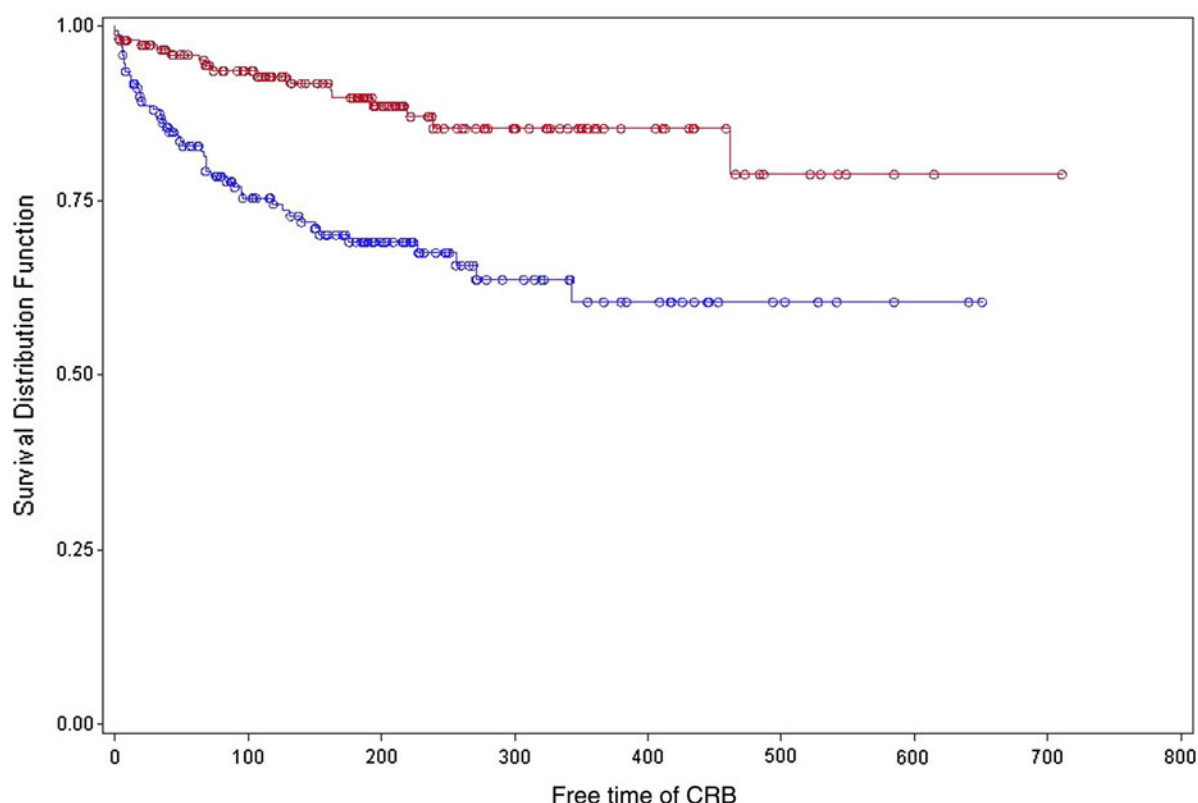


Fig. 1 Comparison of percentage of catheters free of CRB

Andris et al. [24] suggested the possibility of using various types of antibiotics in ALT in the total parenteral nutrition catheter model, but there have been no studies comparing the effect of various types of antibiotic on reducing CRB. Therefore, the optimal drug regimen and concentrations for ALT need to be defined [18].

Many investigators have selected gentamicin as an antibiotic for preventive purposes, but available data of gentamicin lock solutions are relatively limited and cannot be easily compared because of the different concentrations of gentamicin and citrate used in various studies. Vancomycin-resistant enterococcus (VRE) has become a problem, especially in HD patients owing to the widespread use of vancomycin as empiric or first-line therapy, but the single use of cefazolin or concurrent cefazolin–gentamicin administration is found to be the empiric antibiotic of choice in a dialysis unit with a low methicillin-resistant *S. aureus* infection rate [5, 22, 23]. The use of vancomycin was an independent factor for the

development of VRE in a study with 90 patients on HD. The combination of vancomycin (g per year) with VRE colonization was 1.23 (95 % CI 1.05–1.4, $p = 0.008$) and remained significant after logistic regression analysis considering demographic, clinical, and antimicrobials [25]. Based on these study results, we selected cefazolin as an antibiotic for ALT.

Vercaigne et al. [26] in an in vitro HD catheter study found that a combination antibiotic–heparin lock had a higher sterilization effect on methicillin-resistant *S. epidermidis* than a single antibiotic–heparin lock. They also found that a vancomycin–gentamicin–heparin lock solution and a cefazolin–gentamicin–heparin lock solution showed similar bactericidal effects. Accordingly, in the present study, a combination antibiotic lock was adopted by combining cefazolin (empiric antibiotic to gram-positive organisms) and gentamicin (empiric antibiotic to gram-negative organisms). Citrate has been used as an anticoagulant in catheter lock solutions in ALT, and it has little antimicrobial effect at concentrations of

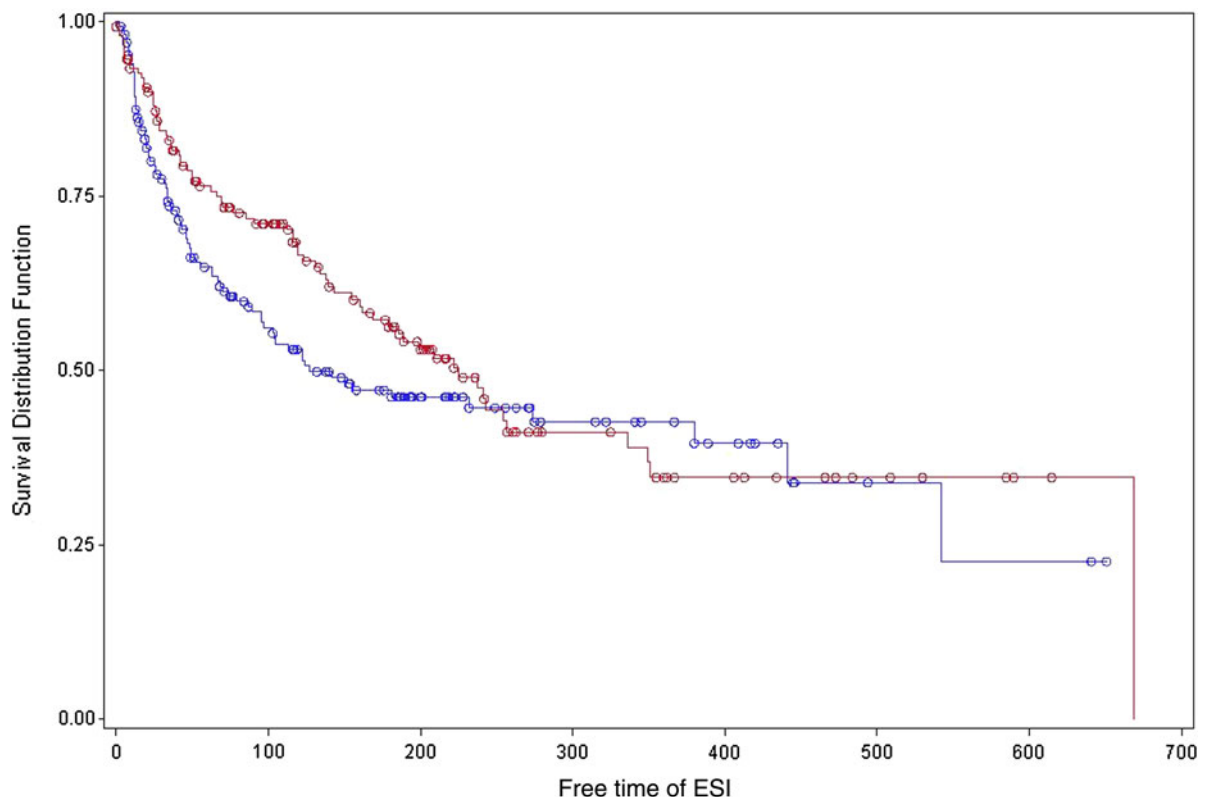


Fig. 2 Comparison of percentage of catheters free of ESI

2 % or lower and has an antimicrobial effect at concentrations of 30 % or higher. However, it is known to show an antimicrobial effect in its mid-concentration (2.2–15 %) range to gram-positive microorganisms. Thus, there is a possibility that citrate has an additive antimicrobial effect in ALT [28, 30].

Wiejmer et al. [28] published a prospective randomized study in patients undergoing HD with tunneled and no-tunneled catheters comparing the use of citrate 30 % versus heparin 5,000 UI/ml and showed that citrate use decreased CRB rates (1.1×4.1 events per 1,000 catheter-days, $p < 0.001$). There was no difference between groups in thrombotic events rates; however, in the heparin group, the removal catheter rate was higher than in citrate group (46 vs 28 %, $p = 0.005$). Incidence of major bleeding was significantly lower in the citrate group. But citrate is also known to induce cardiac dysfunction [29] and is relatively expensive compared to heparin, which has been reported to be stable in an antibiotic–heparin mixture form for a

prolonged period (72 h). Based on this, we chose heparin as an anticoagulant.

Number of negative cultures was high in this study, mainly in the ESI in control group (51.2 vs 25.7 %, $p < 0.0001$) and the CRB in ALT group (57.9 vs 90.1 %, $p < 0.0001$). In CRB, this fact made it difficult to identify the etiologic agents of infections, as well as evaluating the emergence of strains resistant to antimicrobial therapy used as ALT. We questioned whether the ALT use leading to leakage of it to the bloodstream and could be the responsible for the high incidence of negative cultures. However, there was no serum measure of cefazolin and gentamicin, which could account for this fact. Other reason for the high number of negative cultures can be due to the quality of microbiological technique.

Regarding complications related to ALT, this study showed no difference between the two groups in emergence of resistant strains as MARSA and VRE. Similar results were observed in previous studies that also reported no MARSA and bacteria resistant to gentamicin with cefazolin and gentamicin use [9, 14,

27]. Conflicting results have been published about the development of resistance to gentamycin.

Dogra et al. [21] using ALT with gentamicin 40 mg/ml and Moran et al. [20] using gentamicin 320 mcg/ml showed no emergence of strains resistant to it. However, emergence of strains resistant to gentamicin was reported by Landry et al. [19], leading to the interruption of the protocol. After 6 months of the start of the protocol, 13 patients developed bacteremia caused by coagulase-negative staphylococcus (CNS) resistant to gentamicin, and severe complications such as death, endocarditis, and septic shock have been reported in 10 patients infected with resistant agents to gentamicin.

Our study differed from previous studies in the literature in relation to mechanical complications [9, 14, 20, 21]. Catheter malfunction was higher in ALT group, and it was the main cause of catheter removal. Previous studies showed no higher incidence of mechanical complications with use of antibiotic lock, and this may be due to the relatively short-term use of less than 2 months [9, 14, 15, 20, 21].

There were no adverse reactions such as aminoglycoside ototoxicity or the cephalosporin neurotoxicity, similar to that reported by Kim et al. [9]. However, in a study with higher doses of gentamicin (40 mg/ml) symptoms such as dizziness were reported, which disappeared during the study or the study discontinuation [21].

This study has several limitations. First of all, it was not a randomized trial, and clinical criteria for the diagnosis of CRB were also used, differently from previous studies, which associated clinical and microbiological criteria and excluded patients with negative blood culture [10]. However, the own CDC already recommends the consideration of the clinical criteria for the diagnosis of CRB [10]. Other weakness of the study is the large number of negative cultures, mainly in the ESI in control group and the CRB in ALT group. We questioned whether the high number of negative cultures can be due to the poor quality of microbiological technique.

Despite these limitations, this prospective and comparative study performed in two dialysis units suggests that ALT using cefazolin associated with gentamicin may be a beneficial means of reducing CRB in tunneled vascular central catheter during arteriovenous fistula or graft maturation without association between ALT and emergence of strains

resistant to gentamicin and cefazolin (MARSA). However, mechanical complications were more prevalent in antibiotic group. Further studies are required to determine the optimal drug regimen, concentrations for ALT, and its adverse effects.

References

1. NKF-K/DOQI Clinical practice guidelines for vascular access: update 2006. *Am J Kidney Dis*, 48(1): S176–S247, 2006
2. Niyar VD Catheter Dysfunction: The role of lock solutions. *Seminars in dialysis*, 2011. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1525-139X.2011.00991.x>
3. Lok CE, Mokrzycki MH (2011) Prevention and management of catheter-related infection in hemodialysis patients. *Kidney Int* 79:587–598
4. Labriola L, Crott R, Jadoul M (2008) Preventing haemodialysis catheter-related bacteraemia with an antimicrobial lock solutions: a meta-analysis of prospective randomized trials. *Nephrol Dial Transplant* 23:166–1672
5. Katneni R, Hedayati SS (2007) Central venous catheter-related bacteremia in chronic hemodialysis patients: epidemiology and evidence-based management. *Nat Clin Pract Nephrol* 3(5):256–266
6. Rabindranath KS (2009) Systematic review of antimicrobials for the prevention of haemodialysis catheter-related infections. *Nephrol Dial Transplant* 24:3763–3774
7. Vanholder R et al (2010) Catheter-related blood stream infections (CRBSI): a European view. *Nephrol Dial Transplant* 25:1753–1756
8. Betjes MGH (2011) Prevention of catheter-related bloodstream infection in patients on hemodialysis. *Nat Rev Nephrol* 7:257–265
9. Kim SH et al (2006) Prevention of uncuffed hemodialysis catheter-related bacteremia using an antibiotic lock technique: a prospective, randomized clinical trial. *Kidney Int* 69:161–164
10. Grady NPO et al. (2002) Guidelines for the prevention of intravascular catheter—related Infections. *MMWR. Recommendations and reports: morbidity and mortality weekly reports. Recommendations and reports/centers for disease control*, 51 (RR-10): 1–29
11. Jaber BL (2005) Bacterial infections in hemodialysis patients: pathogenesis and prevention. *Kidney Int* 67:2508–2519
12. Grady NPO et al (2011) Guidelines for the prevention of intravascular catheter—related infections. *Clin Infect Dis* 52(9):e162–e193
13. Liangos O et al (2006) Long-term management of the tunneled venous catheter. *Semin Dial* 19(2):158–164
14. Al-Hwiesh AK, Abdul-Rahman IS (2007) Successful prevention of tunneled, central catheter infection by antibiotic lock therapy using vancomycin and gentamicin. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 18(2):239–247
15. Mortazavi M et al (2011) Successful prevention of tunneled, central catheter infection by antibiotic lock therapy using cefotaxime. *J Res Med Sci* 16(3):303–309



16. Jaffer Y et al (2008) A meta-analysis of hemodialysis catheter locking solutions in the prevention of catheter-related infection. *Am J Kidney Dis* 51(2):233–241
17. Yahav D et al (2008) 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* 47:83–93
18. Snaterse M et al (2011) Antibiotic-based catheter lock solutions for prevention of catheter-related bloodstream infection: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hosp Infect* 75:1–11
19. Landry DL et al (2010) Emergence of gentamicin-resistant bacteremia in hemodialysis patients receiving gentamicin lock catheter prophylaxis. *Clin J Am Soc Nephrol* 5(10):1799–1804
20. Moran J et al (2012) A randomized trial comparing gentamicin/citrate and heparin locks for central venous catheters in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 59(1):102–107
21. Dogra GK et al (2002) Prevention of tunneled hemodialysis catheter-related infections using catheter-restricted filling with gentamicin and citrate: a randomized controlled study. *J Am Soc Nephrol* 13:2133–2139
22. Bleyer AJ (2007) Use of antimicrobial catheter lock solutions to prevent catheter-related bacteremia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2:1073–1078
23. Finelli L et al (2005) National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States. *Semin Dial* 17(1):52–61
24. Andris DA, Krzywda EA, Edmiston CE et al (1998) Elimination of intraluminal colonization by antibiotic lock in silicone vascular catheters. *Nutrition* 14:427–432
25. Atta MG et al (2001) Outpatients vancomycin use and vancomycin-resistant enterococcal colonization in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 59:718–724
26. Vercaigne LM et al (2002) An in vitro evaluation of the antibiotic/heparin lock to sterilize central venous haemodialysis catheter. *J Antimicrob Chemother* 49:693–696
27. Dixon JJ, Steele M, Mankanjuola AD (2012) Anti-microbial locks increase the prevalence of *Staphylococcus aureus* and antibiotic-resistant *Enterobacter*: observational retrospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 0: 1–7
28. Weijmer MC et al (2005) Randomized, clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheter-locking solution in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 16:2769–2777
29. Grudzinski L et al (2007) Sodium citrate 4% locking solution for central venous dialysis catheters- an effective, more cost-efficient alternative to heparin. *Nephrol Dial Transplant* 22:471–476
30. Allon M (2003) Prophylaxis against dialysis catheter-related bacteremia with a novel antimicrobial lock solution. *Clin Infect Dis* 36:1530–1544