



Eficácia da heparina e soro fisiológico para manter a permeabilidade dos cateteres venosos centrais: revisão sistemática*

Effectiveness of heparin versus 0.9% Saline solution in maintaining the permeability of central venous catheters: a systematic review

Efectividad de la heparina y el suero fisiológico para mantener la permeabilidad de los catéteres venosos centrales: revisión sistemática

Eduardo José Ferreira dos Santos¹, Maria Madalena Jesus Cunha Nunes², Daniela Filipa Batista Cardoso¹, João Luís Alves Apóstolo¹, Paulo Joaquim Pina Queirós¹, Manuel Alves Rodrigues¹

* Extraído da dissertação "Eficácia da heparina e do soro fisiológico para manter a permeabilidade dos cateteres venosos centrais em adultos", Escola Superior de Saúde de Viseu, 2015.

¹ Escola Superior de Enfermagem de Coimbra, Unidade de Investigação em Ciências da Saúde, Coimbra, Portugal.

² Instituto Politécnico de Viseu, Centro de Estudos em Educação, Tecnologias e Saúde, Viseu, Portugal.

ABSTRACT

Objective: Determining which is the most effective solution (heparin flush compared to 0.9% saline flush) for reducing the risk of occlusions in central venous catheters (CVC) in adults. **Method:** The systematic review followed the principles proposed by the Cochrane Handbook; critical analysis, extraction and synthesis of data were performed by two independent researchers; statistical analysis was performed using the RevMan program 5.2.8. **Results:** Eight randomized controlled trials and one cohort study were included and the results of the meta-analysis showed no difference (RR=0.68, 95% CI=0.41-1.10; $p=0.12$). Analysis by subgroups showed that there was no difference in fully deployed CVC (RR=1.09, CI 95%=0.53-2.22; $p=0.82$); Multi-Lumen CVC showed beneficial effects in the heparin group (RR=0.53, CI 95%=0.29-0.95; $p=0.03$); in Double-Lumen CVC for hemodialysis (RR=1.18, CI 95%=0.08-17.82; $p=0.90$) and Peripherally inserted CVC (RR=0.14, CI 95%=0.01-2.60; $p=0.19$) also showed no difference. **Conclusion:** Saline solution is sufficient for maintaining patency of the central venous catheter, preventing the risks associated with heparin administration.

DESCRIPTORS

Catheterization, Central Venous; Heparin; Sodium Chloride; Central Venous Catheters; Review.

Autor Correspondente:
Eduardo José Ferreira dos Santos
Praceta Prof. Mota Pinto
3000-075 Coimbra, Portugal
ejf.santos87@gmail.com

Recebido: 17/03/2015
Aprovado: 03/08/2015

INTRODUÇÃO

Quando a condição clínica do paciente assim o exige, a inserção de Cateter Venoso Central (CVC) é frequentemente necessária para monitorização de alguns parâmetros hemodinâmicos, a fluidoterapia, a administração de fármacos, hemoderivados, nutrição parentérica, hemodiálise, entre outras medidas⁽¹⁾. Mas, se por um lado, a sua utilização permitiu avanços terapêuticos, também conduziu à origem de vários riscos associados, dos quais salientamos a infecção e a obstrução do cateter⁽¹⁻⁴⁾, fatores que contribuem para o acréscimo do período de internamento, da morbidade e dos custos de hospitalização⁽⁴⁾.

Por esses motivos, a manipulação, a manutenção e otimização dos CVC torna-se conivente ao valor preponderante dos cuidados pelo que o enfermeiro deve reunir um corpo de conhecimentos e competências que lhe permitam assegurar uma correta manipulação do CVC⁽⁵⁾.

Contudo, e apesar de existirem várias recomendações e *guidelines* internacionais referentes a esta temática, quando abordamos a solução recomendada para manter a permeabilidade do CVC persistem dúvidas acerca de qual deve ser utilizada, pois são várias as práticas em uso no contexto clínico (soro fisiológico, heparina, citrato de sódio, entre outras soluções químicas)⁽⁶⁾.

Historicamente, a solução heparinizada tem sido o método mais utilizado para manter a permeabilidade do cateter, remontando à década de 1970⁽¹⁾. Todavia, o hábito desta prática parece ter ocultado os seus efeitos negativos^(1,3), dos quais podemos salientar os efeitos iatrogênicos do próprio fármaco, como a trombocitopenia.

A heparina é um anticoagulante que atua ao nível da cascata da coagulação, inibindo a agregação plaquetária⁽¹⁾ e contribuindo para a ocorrência de trombocitopenias e hemorragias, mesmo quando é utilizada em pequenas quantidades na otimização (lavagem/*flush*) dos CVC^(1,7). É diariamente administrada em hospitais a cerca de 12 milhões de pacientes, dos quais estão documentadas taxas de morbidade e mortalidade associadas a complicações graves⁽⁷⁾. A trombocitopenia associada à administração de heparina desenvolve-se em cerca de 1-5% da população exposta e reconhece-se que a exposição à heparina por via intravenosa por si só é um fator preditivo de trombocitopenia marcante⁽⁷⁻⁸⁾.

Numa perspetiva macro, a heparinização indiscriminada do CVC também apresenta consequências económicas e sociais negativas quando comparadas com a utilização de soro fisiológico, isto porque a obstrução dos CVC implicam uma interrupção das terapêuticas e um aumento de riscos associados à cateterização para o paciente que, na vertente da qualidade dos cuidados em saúde, se torna mais importante⁽³⁾.

Não podemos ainda deixar de refletir sobre os diferentes focos que se impõem a esta prática na Enfermagem: a trombocitopenia encontra-se relacionada com a utilização frequente de heparina; mesmo quando a exposição é mínima existe risco de trombocitopenia; a heparina apresenta-se em várias concentrações e formulações, aumentando o risco de

erro com a preparação da diluição; e vários estudos têm sugerido que a heparina está associada a erros de medicação^(1,3).

Por outro lado, alguns estudos sugerem que o *flush* de soro fisiológico é custo-eficaz, adequado, com o benefício de não apresentar os efeitos adversos da heparina e pelo fato de não possuir diversas apresentações e/ou necessidade de preparação de acordo com diferentes concentrações^(2,9-14). Neste âmbito, já existem estudos publicados que relatam que a maioria dos enfermeiros utiliza exclusivamente o soro fisiológico e realçam que as práticas de *flushing* de CVC variam amplamente, existindo uma inconsistência atual⁽¹⁵⁾.

Esta realidade acresce de significado porque a maioria das *guidelines* existentes para a manutenção de CVC não são baseados em evidências e não se identificam quaisquer recomendações que promovam o *flush* apenas com soro fisiológico⁽¹⁶⁾. Ao considerar estas lacunas, esta temática foi identificada como uma prioridade de investigação que aportaria benefícios muito significativos para a redução de eventos adversos⁽⁵⁾. Foi neste contexto que se nos impôs a necessidade de investigar sobre a decisão de utilizar solução heparinizada ou de cloreto de sódio 0.9% na permeabilidade dos CVC e, para isso, foi enunciada como questão de investigação: *Qual é o flush mais eficaz para reduzir as taxas de oclusão dos cateteres venosos centrais em adultos?* Para delimitar o campo de pesquisa definiu-se como objetivo: *Determinar a eficácia do flush das soluções heparinizadas em comparação com o flush de soro fisiológico 0.9% na permeabilidade de cateteres venosos centrais em adultos.*

MÉTODO

Para a realização desta revisão sistemática da literatura e para conseguirmos responder à questão de investigação anteriormente formulada foram adotados os princípios propostos pelo *Cochrane Handbook*⁽¹⁷⁾ e os resultados de investigação foram reportados de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) statement⁽¹⁸⁻¹⁹⁾.

É importante salientar que previamente ao início da fase empírica do processo de investigação estabelecido se obteve parecer favorável da Comissão de Ética da Escola Superior de Saúde de Viseu (N.º 35/ 2013). O autor principal e os coautores estabeleceram o protocolo desta revisão e este não foi publicado.

A localização e seleção de estudos tiveram por base um processo constituído por três etapas:

- 1) Foi realizada uma pesquisa inicial naturalista limitada à MEDLINE e CINAHL, seguida de uma análise das palavras nos títulos e resumos, e dos termos de indexação usados para descrever os estudos. Em seguida, optamos por confirmar se os termos preliminares constituíram descritores MeSH através do site <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>, tendo obtido resposta positiva para: #1 MeSH descriptor “Catheterization, central venous” (explode all trees); #2 MeSH descriptor “Catheterization” (explode all trees); #3 MeSH descriptor “Catheters” (explode all trees); #4 MeSH descriptor “Heparin” (explode all trees); #5 MeSH descriptor “Sodium chloride” (explode all trees).

- 2) A segunda pesquisa foi realizada entre dezembro de 2013 e fevereiro de 2014 e replicada em maio de 2015, e compreendeu pesquisas eletrônicas nas seguintes bases de dados: CINAHL Plus with Full Text, MedicLatina, MEDLINE with Full Text, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Nursing & Allied Health Collection: Comprehensive (via EBSCO); Elsevier – Science Direct (via b-on – Online Knowledge Library); JBI Library; Scopus; Scielo – Scientific Electronic Library Online; Google Acadêmico (para extração dos artigos em texto completo que não se obteve por outros meios) – através da conjunção booleana de todos os descritores identificados: #6 [#1 OR #2 OR #3 AND #4 AND #5] (subject); #7 [central venous catheter* OR catheter* AND heparin OR sodium chloride] (title and abstract).
- 3) Por fim, a lista das referências bibliográficas de todos os estudos identificados foi analisada para a extração de estudos adicionais.

Critérios de inclusão:

Participantes: pacientes com cateteres venosos centrais (de qualquer tipo). Adultos com 18 anos ou mais, em ambiente hospital e/ou ambulatorio. Como critérios de exclusão foram rejeitados estudos que incluíam pacientes com perturbações da coagulação, doença hemorrágica, com antecedentes de alergia à heparina, que cumpriram tratamentos prolongados com fármacos anticoagulantes por via oral ou sistêmica e com indicação para cirurgia abdominal ou ortopédica;

Intervenção: estudos que comparem a eficácia de diferentes soluções de lavagem (*flush*) para manter a permeabilidade dos diferentes tipos de cateteres venosos centrais;

Comparações: todas as soluções heparinizadas enunciadas na literatura versus soro fisiológico 0.9%;

Outcome: taxa de oclusão de CVC (definida como a incapacidade para infundir fluidos através do cateter devido a uma obstrução);

Desenho: apenas foram incluídos estudos experimentais, incluindo ensaios clínicos randomizados e controlados, estudos controlados não randomizados; e estudos quasi-experimentais, inclusive os estudos *antes-depois* e estudos de coorte; estudos publicados em Inglês, Espanhol e Português; estudos com data de publicação de janeiro de 2000 até maio de 2015.

A avaliação crítica foi feita por dois revisores com experiência do método isoladamente, antes da inclusão na revisão e nenhum teve conhecimento dos resultados da análise em qualquer momento deste processo⁽¹⁷⁾.

Os instrumentos para a avaliação crítica foram: *Grelha para avaliação crítica de um artigo descrevendo um ensaio clínico prospectivo, aleatorizado e controlado* do Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência da Faculdade de Medicina de Lisboa, Portugal, que apenas considera *estudos de qualidade* os que obtêm um *score* igual ou superior a 75%⁽²⁰⁾ para avaliar os RCT (Randomized Clinical Trial); e o *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort and Case-control studies* de que segundo o consenso dos autores consideraram *estudos*

de qualidade os que obtêm até um máximo de duas respostas negativas⁽²¹⁻²²⁾ para avaliar os estudos de coorte. Na ausência de consenso, entre os revisores, as divergências que surgiram forma resolvidas por meio de discussão com a inclusão de um terceiro revisor⁽²²⁾.

Os dados foram extraídos dos estudos incluídos no *corpus* por dois revisores isoladamente, utilizando o instrumento *The Joanna Briggs Institute data extraction form for systematic review of experimental/observational studies*, sendo as divergências resolvidas por meio de discussão, ou com um terceiro revisor. Foram ainda contactados os autores dos estudos para obter informações ou dados em falta que necessitavam de esclarecimentos⁽²²⁾.

No processo de síntese, os dados quantitativos foram agrupados e foi realizada meta-análise com recurso ao software Cochrane Collaboration's Review Manager (RevMan 5.2.8; <<http://ims.cochrane.org/RevMan>>). Todos os resultados foram sujeitos à dupla entrada de dados.

Os resultados foram expressos em risco relativo (RR), com intervalos de confiança de 95% por nos encontrarmos na presença de dados dicotômicos (dados categóricos).

Para a verificação de existência de heterogeneidade entre os estudos foi calculado o teste *Q* e o *I*, tendo por base que um valor de *I*² próximo a 0% indica não heterogeneidade entre os estudos, próximo a 25% indica baixa heterogeneidade, próximo a 50% indica heterogeneidade moderada e próximo a 75% indica alta heterogeneidade entre os estudos⁽²³⁾. Devido à heterogeneidade encontrada foram realizadas análises com recurso ao modelo de efeitos aleatórios⁽²¹⁻²³⁾, o qual pressupõe que o efeito de interesse não é o mesmo em todos os estudos porque assumimos a existência de algum nível de heterogeneidade clínica que não é passível de ser controlada⁽²³⁾.

Os níveis de evidência e graus de recomendação foram estabelecidos a partir da classificação atualmente utilizada⁽²⁴⁾.

A comparação da eficácia do *flush* das soluções heparinizadas com o *flush* de soro fisiológico 0.9% na permeabilidade de CVC foi realizada através de três análises (meta-análise por subgrupos): por tipologia de CVC, por desenho dos estudos incluídos e por *setting* (contexto).

RESULTADOS

De todos os estudos identificados através do método explicado na seção anterior, devemos referir que a primeira amostra selecionada resultou em 4.649 estudos.

Dois investigadores independentes, com base nos critérios de inclusão, excluíram 292 estudos pela leitura dos títulos e 1.854 pela leitura do resumo.

Após a análise dos artigos em texto completo (n=36) foram excluídos 28 estudos, ficando o *corpus* constituído por oito estudos. A análise da bibliografia dos artigos de referência identificados permitiu ainda a inclusão de um estudo, tendo sido considerados nove estudos para a avaliação crítica: oito RCT^(2,6,9,11-14,16) e um estudo coorte⁽¹⁰⁾.

Podemos sumarizar todo o processo de seleção do *corpus* do estudo através do seguinte fluxograma (conforme a Figura 1).

Para a descrição pormenorizada da avaliação da qualidade metodológica dos estudos apresentamos a Figura 2

com recurso ao “Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias”⁽¹⁷⁾.

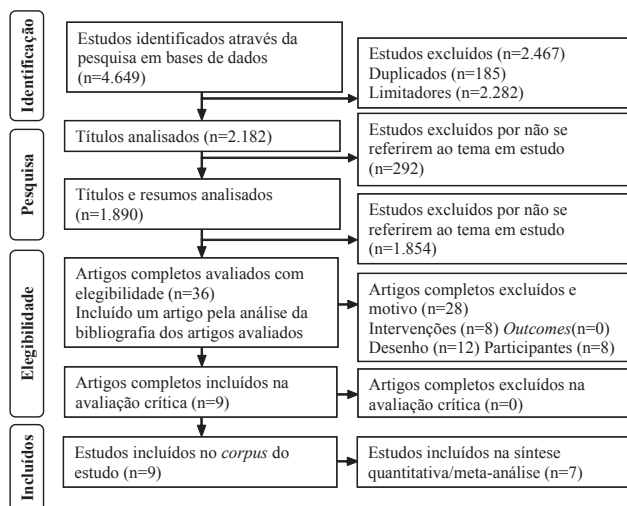


Figura 1 – Fluxograma representativo das etapas de refinamento do corpus do estudo – Viseu, Portugal, 2015.

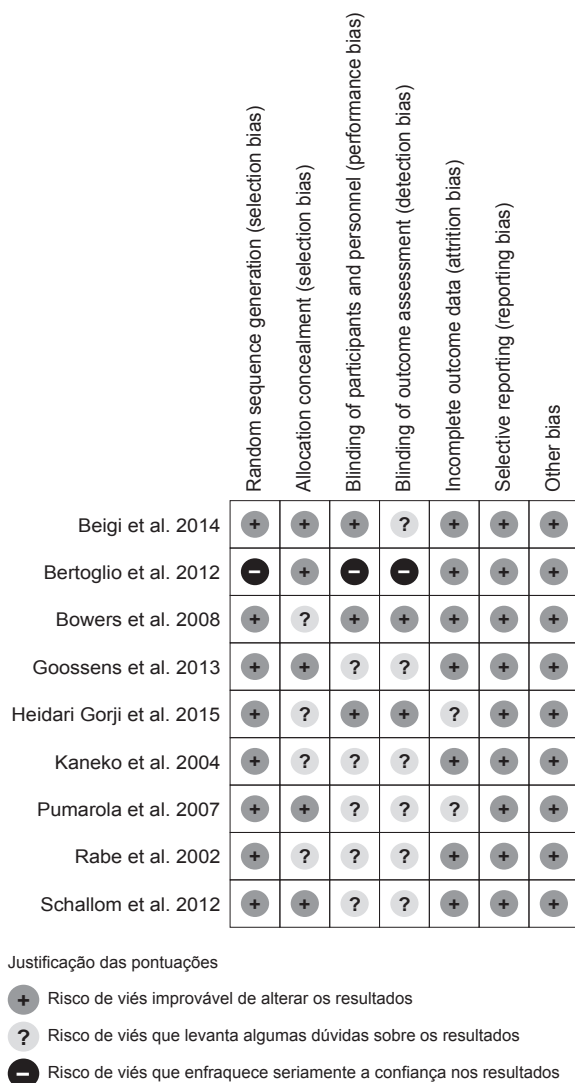


Figura 2 – Resumo do risco de viés de acordo com a avaliação crítica dos revisores – Viseu, Portugal, 2015.

Seguidamente apresentamos uma síntese dos aspectos mais importantes das características dos estudos incluídos no corpus de estudo, os quais foram agrupados e organizados num “quadro de evidências” (conforme o Quadro 1).

Quadro 1 – Características dos estudos incluídos no corpus de estudo – Viseu, Portugal, 2015.

Estudo	Especifi- cidades dos CVC	Avaliação da permea- bilidade do cateter	Tempo de permanên- cia dos cateteres	Tipo de infusões (medica- mentos e soluções)
Rabe et al. ⁽⁶⁾	CVC de tripo lúmen	2 em 2 dias	20 dias	Não reportado
Kaneko et al. ⁽⁹⁾	CVC de duplo lúmen com uroquinase	Depois de cada sessão de hemodiálise	Não reportado	Hemodiálise
Pumarola et al. ⁽²⁾	CVC de tripo lúmen	Às 24 e 72 horas e no momento da alta	Até oclusão do cateter ou alta	Não reportado
Bertoglio et al. ⁽¹⁰⁾	CVC totalmente implantado	Avaliação mensal ou no fim cada administração de terapêutica	Mínimo de 12 meses	Quimioterapia; Nutrição parentérica
Schallom et al. ⁽¹¹⁾	CVC de vários lúmens	A cada 8 horas, nas vias sem perfusão contínua	22 dias	Infusões intermitentes e contínuas inespecíficas
Goossens et al. ⁽¹²⁾	CVC totalmente implantado	Antes de se remover a agulha do CVC; antes e depois de cada administração terapêutica e de 8 em 8 semanas sem ser utilizado	180 dias	Infusões intermitentes e contínuas inespecíficas; Hemoderivados; Nutrição parentérica.
Bowers et al. ⁽¹³⁾	CVC de inserção periférica	De acordo com a prescrição médica, a cada 12 horas ou 24 horas	Até oclusão do cateter ou alta	Terapêuticas intravenosas inespecíficas
Heidari Gorji et al. ⁽¹⁶⁾	CVC	A cada 8 horas, nas vias sem perfusão contínua	21 dias	Terapêuticas intravenosas inespecíficas
Beigi et al. ⁽¹⁴⁾	CVC de duplo lúmen	Após colocação de CVC, às 12h e 24h	1 dia	Hemodiálise

Apresentamos, ainda, uma síntese dos aspectos mais importantes dos principais resultados da análise dos estudos selecionados (conforme o Quadro 2).

Quadro 2 – Principais resultados dos estudos incluídos no corpus de estudo – Viseu, Portugal, 2015

Autor/Ano/País	Tipo de Estudo/ População	Intervenções		Resultados/Outcomes	Conclusões	Análise crítica da qualidade
		Experimental	Controle			
Rabe et al. ⁽⁶⁾ (Alemanha)	RCT/ n=99 Participantes em cuidados intensivos	<i>Flush</i> com Heparina 5000UI/ml	<i>Flush</i> com soro fisiológico 0.9% <i>Flush</i> com vitamina C 200mg/ml	Houve diferença entre o uso de heparina e do SF ($p<0.04$, teste de log-rank).	As soluções heparinizadas são mais eficazes quando comparadas com o soro fisiológico na manutenção da permeabilidade dos CVC.	80%
Kaneko et al. ⁽⁹⁾ (Japão)	RCT/ n=48 Participantes hospitalizados	<i>Flush</i> de 20 ml de soro fisiológico	<i>Flush</i> de 20 ml de soro fisiológico + 2 ml de heparina 1000 UI/ml	Não houve diferença entre o uso de heparina e do SF ($p=0.8599$).	O soro fisiológico é suficiente para manter a permeabilidade do cateter central para hemodiálise.	75%
Pumarola et al. ⁽²⁾ (Espanha)	RCT/ n=95 Participantes em cuidados intensivos	<i>Flush</i> com soro fisiológico 0.9%	<i>Flush</i> com Heparina 100UI	Não houve diferença entre o uso de heparina e do SF ($p=0.744$).	O soro fisiológico 0.9% é igualmente eficaz em relação à heparina 100 UI ou 500UI para manter a permeabilidade dos CVC.	85%
Bertoglio et al. ⁽¹⁰⁾ (Itália)	Estudo de coorte retrospectivo/ n=610 Participantes do foro oncológico	<i>Flush</i> com Heparina 500UI/ 10 ml SF	<i>Flush</i> com 10 ml de soro fisiológico 0.9%	Não houve diferença entre o uso de heparina e do SF (HR -1.2; IC 95%: 0.6-2.5; $p=0.7$).	O soro fisiológico é tão eficaz como a solução heparinizada na manutenção da permeabilidade.	7 pontos
Schallom et al. ⁽¹¹⁾ (EUA)	RCT/ n=709 lúmens/n= 341 Participantes hospitalizados	<i>Flush</i> com Heparina 10UI/ml	<i>Flush</i> com 10 ml de soro fisiológico 0.9%	Não houve diferença entre o uso de heparina e do SF (RR=1.66, IC 95%= 0.86-3.22; $p=0.136$).	O soro fisiológico pode ser preferível para a manutenção de CVC, quando usados por pouco tempo, em relação à heparina.	85%
Goossens et al. ⁽¹²⁾ (Bélgica)	RCT/n= 802 Participantes do foro oncológico	<i>Flush</i> com Heparina 300UI/3 ml	<i>Flush</i> com 10 ml de soro fisiológico 0.9%	Não houve diferença entre o uso de heparina e do SF (RR=0.94, IC 95%= 0.67%-1.32%).	O soro fisiológico é uma solução eficaz para <i>flush</i> de CVC totalmente implantados.	85%
Bowers et al. ⁽¹³⁾	RCT/n= 102 Participantes hospitalizados	<i>Flush</i> com Heparina 100 UI/ml (3 ml)	<i>Flush</i> com 10 ml de soro fisiológico 0.9%	Não houve diferença entre o uso de heparina e do SF (6% de taxas de oclusão no grupo do SF).	O soro fisiológico é suficiente para manter a permeabilidade dos CVC de inserção periférica.	80%
Heidari Gorji et al. ⁽¹⁶⁾ (Irão)	RCT/n=84 Participantes em cuidados intensivos	<i>Flush</i> com Heparina 10 UI/ml (3 ml)	<i>Flush</i> com 10 ml de soro fisiológico 0.9%	Não houve diferença entre o uso de heparina e do SF ($p=0.872$).	O soro fisiológico é recomendado para manter a permeabilidade dos CVC.	85%
Beigi et al. ⁽¹⁴⁾ (Irão)	RCT/ n=96 Participantes hospitalizados	<i>Flush</i> com Heparina 1000UI/10 ml SF	<i>Flush</i> com 10 ml de soro fisiológico 0.9%	Não houve diferença entre o uso de heparina e do SF (sem oclusões de CVC)	O soro fisiológico é eficaz para manter a permeabilidade dos CVC para hemodiálise.	80%

SÍNTESE DOS DADOS QUANTITATIVOS – META-ANÁLISE

Da análise dos resultados da meta-análise e do respetivo *forest plot* (conforme a Figura 3), podemos inferir que, como o resultado combinado da meta-análise sobrepõe a linha de não efeito, não existe significância estatística.

Apesar disso podemos ainda salientar que existe um efeito benéfico no grupo que utilizou as soluções heparinizadas como *flush* porque, embora não exista significância estatística, existe maior risco de CVC não permeáveis no

grupo do soro fisiológico, corroborado pelo valor do resultado meta-analítico (RR=0.68, IC 95%=0.41-1.10; $p=0.12$). Do estudo da heterogeneidade podemos inferir que esta é estatisticamente significativa e que se classifica como baixa ($Tau^2=0.03$, $\chi^2=4.41$, $df=4$, $p=0.35$; $I^2=9\%$).

Para o subgrupo dos CVC totalmente implantados verificou-se não existirem diferenças estatisticamente significativas (RR=1.09, IC 95%=0.53-2.22; $p=0.82$). No subgrupo dos CVC com vários lúmens existiu um efeito

benéfico no grupo da heparina, sendo este resultado estatisticamente significativo (RR=0.53, IC 95%=0.29-0.95; $p=0.03$) e sem heterogeneidade significativa entre os estudos ($Tau^2=0.00$; $\chi^2=0.70$, $df=1$, $p=0.40$; $I^2=0\%$). No subgrupo dos CVC de duplo lúmen para hemodiálise verificamos a existência de um efeito benéfico no grupo do soro fisiológico, embora não atinja a significância estatística (RR=1.18,

IC 95%=0.08-17.82; $p=0.90$). Por último e em relação ao subgrupo dos CVC de inserção periférica também não se verificaram diferenças estatisticamente significativas (RR=0.14, IC 95%=0.01-2.60; $p=0.19$). Salientamos, ainda, que a análise das diferenças entre os subgrupos revela a existência de uma baixa heterogeneidade ($\chi^2=3.69$, $df=3$, $p=0.30$; $I^2=18.7\%$).

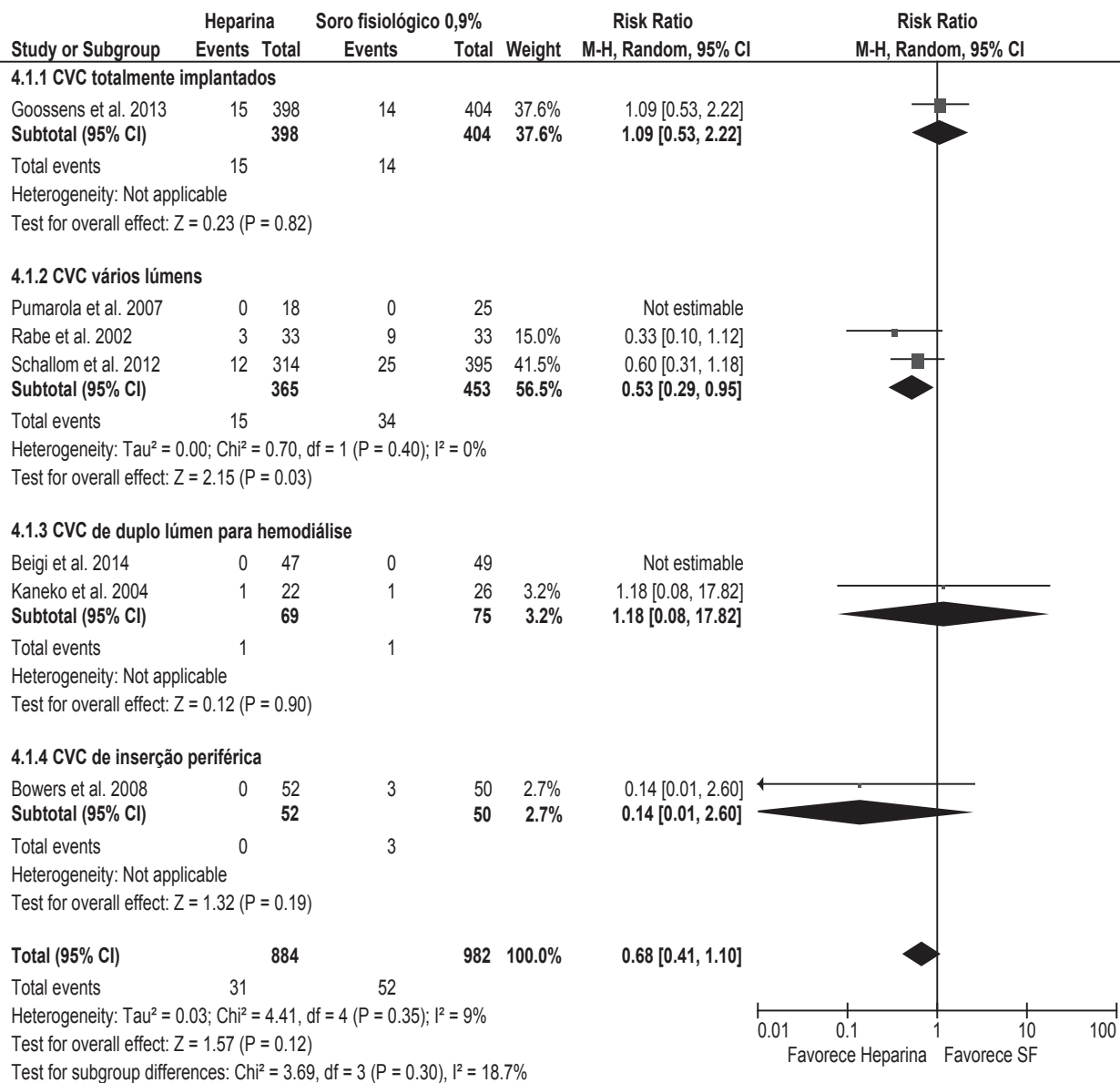


Figura 3 – Forest plot da comparação de heparina versus soro fisiológico na permeabilidade de CVC dos estudos RCT para o outcome CVC não permeáveis por subgrupos de tipos de CVC – Viseu, Portugal, 2015.

DISCUSSÃO

Primeiro, devemos referir que por termos adotado rigorosos critérios de seleção e seguido rigidamente todas as etapas da realização de uma revisão sistemática, consideramos os resultados válidos, fiáveis e transferíveis. Contudo, não podemos deixar de reparar que em alguns dos estudos incluídos os investigadores não praticaram cegamento e existiram ainda alguns aspectos particulares relativos ao alocamento, à randomização e aos dados incompletos que não foram cumpridos/respeitados.

A heterogeneidade encontrada através da análise estatística provavelmente deve-se à diferença entre a qualidade metodológica dos RCT incluídos (heterogeneidade metodológica), ao fato de estes não apresentarem intervenções totalmente semelhantes, como por exemplo as diferentes diluições das soluções de heparina, os diferentes tipos de CVC, e também ao fato da população apresentar diferentes patologias (heterogeneidade clínica). Constatamos ainda que a definição de CVC não permeável é diferente entre os estudos incluídos, o que poderá traduzir porventura algum

nível de heterogeneidade estatística⁽¹¹⁾. Contudo, e por se assumir a existência destas heterogeneidades, se proceder a análises por subgrupos e cumprir todas as recomendações, considera-se que este fato não limita as nossas conclusões.

Podemos, por isso, referir que a heparinização de CVC foi considerada ao longo dos anos uma prática tradicional e útil na manutenção da permeabilidade dos mesmos, contudo esta prática mantém-se envolta em alguma controvérsia. A heparina por si só não é um agente trombolítico, não causa a lise e “fragmentação” do coágulo, mas previne a progressão de um coágulo previamente existente através da inibição dos fatores relacionados com o processo de formação de coágulos, permitindo que a lise do coágulo ocorra naturalmente. Além disso, a heparina tem um tempo de vida muito curto (entre 60 a 90 minutos) e não existem dados e evidência que apresentem validade na diluição perfeita e terapêutica nos componentes de um CVC para que por um lado cumpra o efeito terapêutico, mas por outro não agudize os seus efeitos secundários e indesejáveis⁽¹⁰⁾.

Aliás, não existe na literatura evidência de que a concentração da heparina por si só está relacionada com a melhoria das taxas de CVC permeáveis, assumindo-se um balanço entre a eficácia e a segurança do paciente⁽¹⁰⁾. No entanto, os efeitos sistêmicos da utilização de heparina e o desenvolvimento de trombocitopenia induzida pela heparina podem constituir um problema⁽⁶⁾.

Apesar dos benefícios potenciais do soro fisiológico, a mudança da prática clínica para uma solução salina normal não tem sido amplamente sugerida na literatura para toda a tipologia de pacientes e de CVC. Uma possível explicação para este fato pode ser atribuída ao longo período de tempo que o CVC permanece⁽²⁵⁻²⁷⁾, às complicações associadas à manutenção dos CVC⁽²⁸⁻³¹⁾, o tipo de infusões utilizadas (medicamentos, soluções...)⁽³²⁾, se a finalidade do CVC é a hemodiálise⁽⁹⁻¹⁴⁾ e os procedimentos institucionais de *locking* e de *flushing* que podem reforçar a crença médica sobre a eficácia da heparina⁽¹⁰⁾, levando, inclusive, à exploração da eficácia de outras soluções⁽³³⁾ (ex. citrato).

Embora a maioria do *corpus* do estudo sugira a utilização do soro fisiológico, um estudo⁽⁶⁾ concluiu que as soluções heparinizadas são mais eficazes comparativamente com o soro fisiológico na manutenção da permeabilidade dos CVC. É relevante salientar que a técnica *flush* não foi descrita detalhadamente e foi realizada unicamente de 48 horas em 48 horas, o que pode ter contribuído para as diferenças encontradas se, por exemplo, compararmos este procedimento com o estudo⁽¹¹⁾ em que a técnica de *flush* foi descrita minuciosamente e implementada de 8 em 8 horas. Os mesmos autores salientam ainda que a força dos resultados obtidos se deve à adoção do protocolo de atuação e ao maior ratio enfermeiro/paciente, pelo que a standardização das práticas para a realização de *flush* de 8 em 8 horas, e dos critérios da ordem de administração dos *flush* de acordo com as terapêuticas intravenosas e intervenções se revelam como procedimentos vitais.

Em defesa das evidências apuradas saliente-se que também os nossos resultados da meta-análise apontam para a não existência de significância estatística entre as eficácias

das soluções de *flush*, o que é corroborado pelo valor do resultado meta-analítico (RR=0.68, IC 95%=0.41-1.10; $p=0.12$). Estes resultados mostram claramente que a implementação do *flush* do soro fisiológico para manter a permeabilidade dos CVC deve ser transferida para a praxis clínica.

Em suma, devemos referir que o consenso entre os diversos autores e os nossos resultados são consistentes, permitindo-nos retirar as seguintes conclusões: o soro fisiológico é suficiente para manter a permeabilidade dos CVC quando comparado com as soluções heparinizadas^(2,9-14,16);

O soro fisiológico previne a exposição às complicações decorrentes da utilização da heparina – trombocitopenia, hemorragia^(11,12,14,16)... o que acresce de significado quando associado às diferenças de diluições utilizadas (muitas vezes no seio da própria equipe), não uniformidade de protocolos preestabelecidos e potenciais erros de preparação da medicação⁽¹⁾.

CONCLUSÃO

Atualmente, a obstrução do CVC assume-se como uma relevante inquietação dos profissionais de saúde porque implica a suspensão das terapêuticas, um aumento de riscos para o paciente e de custos associados. É neste sentido que as estratégias para reduzir esta complicação assumem uma importância fulcral, em especial a escolha da solução a ser utilizada para manter a permeabilidade do CVC.

De acordo com a evidência disponível, o consenso entre os diversos autores e os resultados desta revisão sistemática não existem diferenças significativas entre a eficácia das soluções heparinizadas e o soro fisiológico 0.9% para manter a permeabilidade dos CVC nos adultos (RR=0.68, IC 95%=0.41-1.10; $p=0.12$).

Considerando que há evidência de que a utilização soro fisiológico é suficiente para manter a permeabilidade dos CVC prevenindo os riscos associados à administração da heparina, sugerimos a realização e a implementação de uma nova *guideline*, tendo como principal objetivo uma maior gestão de recursos, tornando a técnica referente à questão de investigação geral a todos os profissionais de saúde.

IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA

As intervenções consideradas nesta revisão sistemática são eficazes e podem ser úteis na prática (Nível de evidência 1.b); os profissionais de saúde podem utilizar as intervenções referidas em adultos (Grau recomendação A).

IMPLICAÇÕES PARA A INVESTIGAÇÃO

É necessária a realização de RCT adequadamente elaborados para comparar os benefícios clínicos, avaliações econômicas, da segurança do paciente e relação de custo-eficácia das soluções em diferentes grupos de pacientes (patologias associadas), diferentes tipos de CVC, motivo de inserção do CVC (terapêutica intravenosa, nutrição parental, quimioterapia...), de acordo com o tempo previsto (curta duração ou longa duração) e que abranjam outros *outcomes* para o estabelecimento de relações causais (além do número de CVC não permeáveis).

São necessários RCT que validem a aplicação de um protocolo de atuação para a manutenção da permeabilidade dos CVC com recurso aos *flush* de soro fisiológico 0.9% e que comprovem a eficácia das diferentes técnicas.

RESUMO

Objetivo: Determinar qual é a solução (*flush* heparina comparado com o *flush* de soro fisiológico 0.9%) mais eficaz na redução do risco de oclusões de cateteres venosos centrais (CVC) em adultos. **Método:** A revisão sistemática seguiu os princípios propostos pelo *Cochrane Handbook*; a análise crítica, a extração e a síntese dos dados foram realizadas por dois investigadores, isoladamente; e a análise estatística efetuada com recurso ao programa RevMan 5.2.8. **Resultados:** Foram incluídos oito estudos randomizados controlados e um estudo de coorte e os resultados da meta-análise mostram não existir diferenças (RR=0.68, IC 95%=0.41-1.10; $p=0.12$). A análise por subgrupos mostra que nos CVC totalmente implantados não se verificaram diferenças (RR=1.09, IC 95%=0.53-2.22; $p=0.82$); nos CVC com vários lúmens existiu um efeito benéfico no grupo da heparina (RR=0.53, IC 95%=0.29-0.95; $p=0.03$); nos CVC de duplo lúmen para hemodiálise (RR=1.18, IC 95%=0.08-17.82; $p=0.90$) e nos CVC de inserção periférica (RR=0.14, IC 95%=0.01-2.60; $p=0.19$) também não se verificaram diferenças. **Conclusão:** O soro fisiológico é suficiente para manter a permeabilidade dos cateteres venosos centrais, prevenindo os riscos associados à administração da heparina.

DESCRITORES

Cateterismo Venoso Central; Heparina; Cloreto de Sódio; Cateteres Venosos Centrais; Revisão.

RESUMEN

Objetivo: Determinar cuál es la solución (*flush* con heparina comparado con el de suero fisiológico al 0,9%) más eficaz en la reducción del riesgo de oclusiones de catéteres venosos centrales (CVC) en adultos. **Método:** La revisión sistemática siguió los principios propuestos por el *Cochrane Handbook*; el análisis crítico, la extracción y la síntesis de los datos fueron realizados por dos investigadores, aisladamente; y el análisis estadístico fue llevado a cabo con recurso al programa RevMan 5.2.8. **Resultados:** Se incluyeron ocho estudios randomizados controlados y un estudio de cohorte, y los resultados del metaanálisis muestran no existir diferencias (RR=0.68, IC 95%=0.41-1.10; $p=0.12$). El análisis por subgrupos muestra que en los CVC totalmente implantados no se verificaron diferencias (RR=1.09, IC 95%=0.53-2.22; $p=0.82$); en los CVC con varios lúmenes existió un efecto benéfico en el grupo de la heparina (RR=0.53, IC 95%=0.29-0.95; $p=0.03$); en los CVC de doble lumen para hemodiálisis (RR=1.18, IC 95%=0.08-17.82; $p=0.90$) y en los CVC de inserción periférica (RR=0.14, IC 95%=0.01-2.60; $p=0.19$) tampoco se verificaron diferencias. **Conclusión:** El suero fisiológico es suficiente para mantener la permeabilidad de los catéteres venosos centrales, previniendo los riesgos asociados con la administración de la heparina.

DESCRIPTORES

Cateterismo Venoso Central; Heparina; Cloruro de Sodio; Catéteres Venosos Centrales; Revisión.

REFERÊNCIAS

- Encarnação RMC, Marques P. Permeabilidade do cateter venoso central: uma revisão sistemática da literatura. *Rev Enf Ref.* 2013;serIII(9):161-9.
- Fuentes i Pumarola C, Casademont Mercader R, Colomer Plana M, Cordón Bueno C, Sabench Casellas S, Félez Vidal M, et al. Estudio comparativo del mantenimiento de la permeabilidad de los catéteres venosos centrales de tres luces. *Enferm Intensiva.* 2007;18(1):25-35.
- Dal Molin A, Allara E, Montani D, Milani S, Frassati C, Cossu S, et al. Flushing the central venous catheter: is heparin necessary? *J Vasc Access.* 2014;15(4):241-8.
- Khanna V, Mukhopadhyay C, Verma VKE, Dabke P. Evaluation of central venous catheter associated blood stream infections: a microbiological observational study. *J Pathog.* 2013;2013:936864.
- Registered Nurses' Association of Ontario. Care and maintenance to reduce vascular access complications: guideline supplement. Toronto: RNAO; 2008.
- Rabe C, Gramann T, Sons X, Berna M, González-Carmona MA, Klehr HU, et al. Keeping central venous lines open: a prospective comparison of heparin, vitamin C and sodium chloride sealing solutions in medical patients. *Intensive Care Med.* 2002;28(8):1172-6.
- Udeh CI, Douglas A, Udeh BL, Hata JS. Heparin-induced thrombocytopenia: a clinical and economic review. *OA Anaesthetics.* 2013;1(1):3.
- Lee GM, Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013; 2013:668-74.
- Kaneko Y, Iwano M, Yoshida H, Kosuge M, Ito S, Narita I, et al. Natural saline-flush is sufficient to maintain patency of immobilized-urokinase double-lumen catheter used to provide temporary blood access for hemodialysis. *Blood Purif.* 2004;22(5):473-9.
- Bertoglio S, Solari N, Meszaros P, Vassallo F, Bonvento M, Pastorino S, et al. Efficacy of normal saline versus heparinized saline solution for locking catheters of totally implantable long-term central vascular access devices in adult cancer patients. *Cancer Nurs.* 2012;35(4):E35-42.
- Schallom ME, Prentice D, Sona C, Micek ST, Skrupky LP. Heparin or 0.9% sodium chloride to maintain central venous catheter patency: a randomized trial. *Crit Care Med.* 2012;40(6):1820-6.
- Goossens GA, Jérôme M, Janssens C, Peetermans WE, Fieuws S, Moons P, et al. Comparing normal saline versus diluted heparin to lock non-valved totally implantable venous access devices in cancer patients: a randomised, non-inferiority, open trial. *Ann Oncol.* 2013;24(7):1892-9.

13. Bowers L, Speroni KG, Jones L, Atherton M. Comparison of occlusion rates by flushing solutions for peripherally inserted central catheters with positive pressure Lueractivated devices. *J Infus Nurs.* 2008;31(1):22-7.
14. Beigi AA, HadiZadeh MS, Salimi F, Ghaheri H. Heparin compared with normal saline to maintain patency of permanent double lumen hemodialysis catheters: a randomized controlled trial. *Adv Biomed Res.* 2014;3:121.
15. Sona C, Prentice D, Schallom L. National survey of central venous catheter flushing in the intensive care unit. *Crit Care Nurse.* 2012;32(1):e12-9.
16. Heidari Gorji MA, Rezaei F, Jafari H, Yazdani Cherati J. Comparison of the effects of heparin and 0.9% sodium chloride solutions in maintenance of patency of central venous catheters. *Anesth Pain Med.* 2015;5(2):e22595.
17. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 5.1.0. [Internet]. London: The Cochrane Collaboration; 2011 [cited 2014 Oct 12]. Available from: <http://www.cochrane-handbook.org>
18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009;151(4):264-9, w64.
19. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000100.
20. Carneiro A. Como avaliar a investigação clínica: o exemplo da avaliação crítica de um ensaio clínico. *J Port Gastrenterol.* 2008;15(1):30-6.
21. The Joanna Briggs Institute. User manual. Version 5.0 System for the Unified Management, Assessment and Review of Information. Adelaide: JBI; 2012.
22. The Joanna Briggs Institute. Reviewers' manual: 2014 edition. Adelaide: JBI; 2014.
23. Santos E, Cunha M. interpretação crítica dos resultados estatísticos de uma meta-análise: estratégias metodológicas. *Millenium.* 2013;44:85-98.
24. The Joanna Briggs Institute. The JBI Approach: levels of evidence and grades of recommendation. Adelaide: JBI; 2013.
25. Ferreira MVF, Andrade D, Ferreira AM. Infection control related to central venous catheter impregnated with antiseptics: an integrative review. *Rev Esc Enferm USP* [Internet]. 2011 [cited 2014 Oct 12];45(4):1002-6. Available from: http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v45n4/en_v45n4a30.pdf
26. Gomes AV, Nascimento MA. Central venous catheterization in pediatric and neonatal intensive care units. *Rev Esc Enferm USP* [Internet]. 2013 [cited 2014 Oct 12];47(4):794-800. Available from: http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v47n4/en_0080-6234-reeusp-47-4-0794.pdf
27. Smith RN, Nolan JP. Central venous catheters. *BMJ.* 2013;347:f6570.
28. Chopra V, Anand S, Hickner A, Buist M, Rogers MA, Saint S, et al. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheter: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2013;382(9889):311-25.
29. Napalkov P, Felici DM, Chu LK, Jacobs JR, Begelman SM. Incidence of catheter-related complications in patients with central venous or hemodialysis catheters: a health care claims database analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013;13:86.
30. Hammarskjöld F, Berg S, Hanberger H, Taxbro K, Malmvall BE. Sustained low incidence of central venous catheter-related infections over six years in a Swedish hospital with an active central venous catheter team. *Am J Infect Control.* 2014;42(2):122-8.
31. Silva TN, Marchi D, Mendes ML, Barretti P, Ponce D. Approach to prophylactic measures for central venous catheter-related infections in hemodialysis: a critical review. *Hemodial Int.* 2014;18(1):15-23.
32. Moore CL, Besarab A, Ajluni M, Soi V, Peterson EL, Johnson LE, et al. Comparative effectiveness of two catheter locking solutions to reduce catheter-related bloodstream infection in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(7):1232-9.
33. Boersma RS, Jie KS, Voogd AC, Hamulyak K, Verbon A, Schouten HC. Concentrated citrate locking in order to reduce the long-term complications of central venous catheters: a randomized controlled trial in patients with hematological malignancies. *Support Care Cancer.* 2015;23(1):37-45.