



Uso profilático de Mupirocina em cateter venoso central de hemodiálise: revisão sistemática e metanálise

Prophylactic use of Mupirocin in hemodialysis central venous catheters: a systematic review and meta-analysis

Uso profilático de Mupirocina em cateter venoso central de hemodiálise: revisão sistemática y metaanálisis

Mônica Taminato¹, Dayana Souza Fram¹, Cibele Grothe², Angélica Gonçalves Silva Belasco³, Dulce Aparecida Barbosa⁴

RESUMO

Objetivo: Avaliar o impacto do uso de Mupirocina tópica em inserção de cateter venoso central para hemodiálise. **Métodos:** Revisão Sistemática com Metanálise. **Resultados:** Após uma criteriosa e extensa busca, foram incluídos três ensaios clínicos que compararam o uso de Mupirocina versus outra intervenção em cateter venoso central para hemodiálise. **Conclusão:** O estudo apontou que o uso de Mupirocina tópica é eficaz para redução dos episódios de infecções entre os pacientes em hemodiálise, aumentando o tempo de utilização do cateter, além de reduzir significativamente as infecções por *S aureus* as mais prevalentes nessa população.

Descritores: Hemodiálise; Cateterismo venoso central; Mupirocina; *S aureus*; Metanálise

ABSTRACT

Objective: To evaluate the impact of the use of topical Mupirocin on the insertion of central venous catheter for hemodialysis. **Methods:** This was a systematic review with meta-analysis. **Results:** After a careful and extensive search, we included three clinical trials that compared the use of Mupirocin versus other intervention in central venous catheter for hemodialysis. **Conclusion:** The study found that the use of topical Mupirocin is effective in reducing episodes of infection among hemodialysis patients, increasing duration time for catheter, and significantly reducing *S aureus* infections, which are the most prevalent in this population.

Keywords: Renal dialysis; Catheterization central venous; Mupirocina; *S aureus*; Meta-Analysis

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el impacto del uso de Mupirocina tópica en inserción de cateter venoso central para hemodiálisis. **Métodos:** Revisión Sistemática con Metaanálisis. **Resultados:** Después de una criteriosa y extensa búsqueda, se incluyeron tres ensayos clínicos que compararon el uso de Mupirocina versus otra intervención en cateter venoso central para hemodiálise. **Conclusión:** El estudio demostró que el uso de Mupirocina tópica es eficaz para la reducción de los episodios de infecciones entre los pacientes en hemodiálisis, aumentando el tiempo de utilización del cateter, además de reducir significativamente las infecciones por *S aureus*, las más prevalentes en esa población.

Descriptor: Diálisis renal; Cateterismo venoso central; Mupirocina; *S aureus*; Metanálisis

¹ Mestre em Ciências, Escola Paulista de Enfermagem, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP - São Paulo (SP), Brasil.

² Doutora em Ciências, Escola Paulista de Enfermagem, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP - São Paulo (SP), Brasil.

³ Pós Doutora em Ciências. Professora Adjunto da Escola Paulista de Enfermagem, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP - São Paulo (SP), Brasil

⁴ Pós Doutora em Ciências. Professora Livre docente e Associada da Escola Paulista de Enfermagem. Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

INTRODUÇÃO

Em hemodiálise, o uso de cateter venoso central (CVC) é alternativa rápida e temporária de acesso para estabelecimento do tratamento em paciente com problemas renais agudos ou doença renal terminal. O emprego de CVC deveria ser bastante limitado pela frequente ocorrência de infecção da corrente sanguínea, como mostram diversos estudos, a taxa fica em torno de 40%⁽¹⁻⁷⁾.

A infecção é a segunda causa de mortalidade entre pacientes portadores de insuficiência renal crônica terminal (IRCT) e representa, aproximadamente, 14% dos óbitos entre os mesmos, precedida somente de eventos cardiovasculares⁽⁸⁾.

Conforme o Censo Nacional da Sociedade Brasileira de Nefrologia, o número de pacientes em tratamento dialítico no Brasil, em 2007, era de 73.605, e, destes 90,8%, realizavam hemodiálise⁽⁹⁾.

Os pacientes que realizam hemodiálise possuem um alto risco de infecção em razão dos efeitos imunossupressores causados pela IRCT, comorbidades, alimentação inadequada e necessidade de manutenção de acesso vascular por longos períodos. Em serviços de diálise, vários pacientes são submetidos ao procedimento hemodialítico simultaneamente, o que facilita a disseminação de microrganismos por contato direto ou indireto por meio dos dispositivos, equipamentos, superfícies ou mãos dos profissionais da saúde^(4,10). No entanto, a qualidade da diálise e, conseqüentemente, o bem-estar e a sobrevida do paciente dependem do acesso vascular; por outro, é considerado o maior fator de risco para infecção e, particularmente, de bacteremia nessa população de pacientes⁽¹¹⁾.

O acesso venoso central é considerado uma alternativa menos indicada em relação à fístula arteriovenosa, conforme recomendações K/DOQI (*Kidney Disease Outcome Quality Initiative*)⁽¹²⁾. Apesar das recomendações do *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* (DOPPS II), estudos mostram que o uso de cateter venoso central para hemodiálise entre os pacientes na Europa e Canadá varia entre 46% a 70% desses pacientes. O alto emprego de cateter para hemodiálise pode ser reflexo da procura tardia ao nefrologista, início da terapia em situações de emergência, pacientes com diabetes e comprometimento vascular importante e falta de experiência por parte dos profissionais em realizar fístula⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Um estudo realizado na Universidade Federal de São Paulo demonstrou uma incidência de bacteremia de 61% entre pacientes com IRCT em uso de cateter central. Os fatores de risco para o desenvolvimento de bacteremia foram: implantação de cateter em veia subclávia, tempo de permanência do cateter e tempo de internação. A taxa de mortalidade nesses pacientes foi de 29% e àqueles que progrediram com endocardite, a letalidade foi de 55,5%⁽¹⁶⁾.

A taxa de infecção relacionada ao cateter venoso central para hemodiálise apresenta significativa redução com

uso regular de Mupirocina tópica no local de inserção. Os dados são positivos para cateteres com ou sem *cuff* e tunelizados ou não^(1,17). A Mupirocina é um antibiótico com atividade contra organismos gram positivos⁽¹⁸⁾.

Motivados pela importância das infecções associadas ao uso de cateter venoso central para realização de hemodiálise e seu impacto no número de hospitalizações, trocas de cateter, bacteremias e morte relacionada à infecção esta Revisão Sistemática com Metanálise foi realizado com apoio da Escola Paulista de Enfermagem/ Unifesp e da Colaboração Cochrane do Brasil. Os principais objetivos desta Revisão foram avaliar o impacto do uso de Mupirocina tópica no local de inserção de cateter venoso central em hemodiálise, e as ocorrências de eventos infecciosos relacionados ao uso de cateter venoso central de hemodiálise, bacteremias e bacteremia causada por *Staphylococcus aureus*.

MÉTODOS

Esta Revisão Sistemática com Metanálise seguiu os passos propostos pela Colaboração Cochrane⁽¹⁹⁾ e a estratégia PICO que representa um acrônimo: Pacientes, Intervenção, Comparação e *Outcomes*⁽²⁰⁾. Os estudos foram incluídos independente do idioma ou forma de publicação, como os que compararam o uso de Mupirocina tópica *versus* outra intervenção em inserção de cateter venoso central de hemodiálise.

Os critérios de exclusão foram aqueles que não avaliaram os desfechos não pertinentes à pesquisa.

Estratégias de identificação dos estudos

Os estudos relevantes foram identificados por meio de busca eletrônica do banco de dados do *Cochrane Library* (incluindo o *Cochrane Controlled Trials Register* - “*The Cochrane Controlled Trials Register*” contido no “*Cochrane Library*” 2010, volume 10, PUBMED (January 1966 to Jan 2010), EMBASE (January 1985 to Dec 2010), LILACS (January 1982 to Dec 2010), SciELO (Junho 1998 a Dec 2010), CINAHL (Jun 1981 to Dec 2010), base de dados: www.controlledtrials.com, resumos de trabalhos apresentados em congressos, artigos de revisão; de revisão sistemática e de ensaios clínicos randômicos identificados. Os principais descritores na estratégia de busca foram: (“mupirocin”[MeSH Terms] OR “mupirocin”[All Fields]) AND (“haemodialysis”[All Fields] OR “renal dialysis”[MeSH Terms] OR (“renal”[All Fields] AND “dialysis”[All Fields]) OR “renal dialysis”[All Fields] OR “hemodialysis”[All Fields]).

Seleção dos estudos

Os trabalhos foram lidos no sentido de averiguar se preenchiam os critérios de inclusão por dois revisores

independentes (A e B). Os revisores eram não cegos e avaliaram os títulos e resumos dos estudos identificados e foram obtidas fotocópias completas dos artigos relevantes. Em caso de dúvida ou discordância, um terceiro revisor (C) foi solicitado a emitir um parecer se o estudo deveria ser ou não incluído na pesquisa.

Avaliação da qualidade metodológica e análise estatística

A qualidade metodológica foi definida como a confiança de que o estudo e o relato do artigo seriam livres de *bias*⁽¹⁹⁾. Assim foram inicialmente estratificados, de acordo com os tipos de desenhos e, posteriormente, em relação aos desfechos, seguindo a metodologia Cochrane⁽¹⁹⁾.

O *Review Manager 5*⁽²¹⁾, disponibilizado pela *The Cochrane Collaboration*, foi utilizado na análise estatística. Para as variáveis dicotômicas, o *odds ratio* (OR) com respectivo intervalo de confiança de 95% foi calculado pelos modelos randômicos e fixos. Para o cálculo da heterogeneidade, foi usado o Qui-quadrado de Mantel-Haenszel e o I^2 .

RESULTADOS

Após uma extensa pesquisa bibliográfica, foram encontrados 161 estudos, sendo: 147 Pubmed, sete Embase, um Lilacs e seis buscas manuais das referências de estudos. Em uma pré-seleção, foram identificados 25 estudos por um revisor e 22 por outro revisor. As discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor. Finalmente, três estudos foram incluídos nesta revisão: Sesso et al.⁽¹⁾, Jonhson et al.⁽¹⁷⁾, Jonhson et al.⁽²²⁾

Todos os estudos foram avaliados e classificados como baixo risco de viés e adequada qualidade metodológica pelo referencial Cochrane⁽¹⁹⁾. A randomização dos três estudos incluídos nesta revisão foi realizada via computador, a ocultação da alocação foi adequada e a análise pautou-se na intenção de tratar.

Os estudos de Sesso et al.⁽¹⁾ e Jonhson et al.⁽¹⁷⁾ (182 participantes) incluídos nesta revisão compararam o uso da Mupirocina tópica em inserção de cateter *versus* sem intervenção, ou seja, curativo-padrão com solução de PVPI alcoólica. E o outro estudo de Jonhson et al.⁽²²⁾, comparou o uso de Mupirocina tópica *versus* mel (101 participantes).

Conforme a Figura 1, as complicações infecciosas relacionadas ao cateter venoso central foram significativamente reduzidas nos pacientes submetidos ao uso de Mupirocina tópica em inserção de cateter comparados aos pacientes sem intervenção, RR 0,15, 95% IC 0,05 -0,46. Não houve heterogeneidade significativa entre os estudos ($Chi^2 = 0,30$, $I^2 = 0\%$, $P=0,59$).

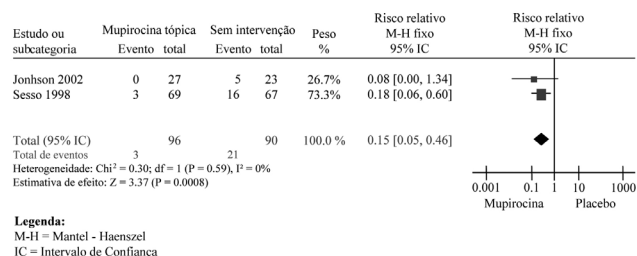


Figura 1 – Complicações infecciosas relacionadas ao uso de cateter venoso central para hemodiálise em comparação Mupirocina *versus* sem intervenção

A Figura 2 aponta que a ocorrência de bacteremia relacionada ao cateter venoso central foi significativamente reduzida nos pacientes submetidos ao uso tópico de Mupirocina na inserção do cateter em relação aos pacientes do grupo sem intervenção, RR 0,11, 95% IC 0,04 -0,35. Não houve heterogeneidade significativa entre os estudos ($Chi^2 = 0.15$, $I^2 = 0\%$, $P=0.69$).

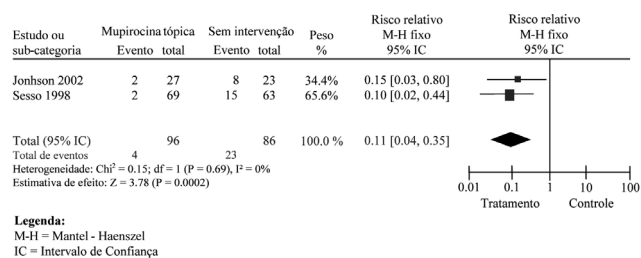


Figura 2 – Bacteremia em comparação Mupirocina *versus* sem intervenção

A Figura 3 mostra que houve significativa redução de bacteremias causadas por *S. aureus* no grupo de intervenção em relação ao controle, RR 0,07[0.01-0.40]. Não houve heterogeneidade significativa entre os estudos ($Chi^2 = 0.00$, $I^2 = 0\%$, $P=0.95$).

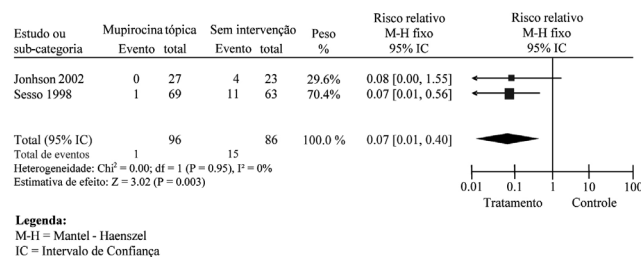


Figura 3 – Bacteremia causada por *S. aureus* em comparação uso tópico de Mupirocina *versus* sem intervenção

Na Figura 4, tem-se o resultado das intervenções do uso de mupirocina tópica *versus* mel na inserção de cateter de um único estudo que avalia a ocorrência de bacteremias por *S. aureus* relacionadas ao uso de cateter venoso central. Os dados não foram significantes, RR 1,02 95% IC 0.06 -16.77.

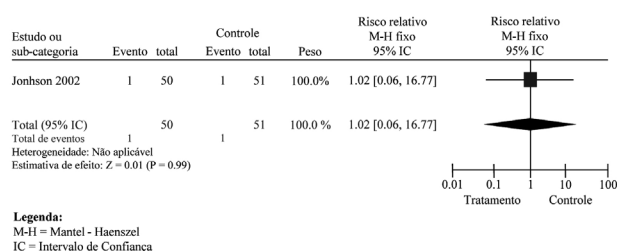


Figura 4 – Bacteremia causada por *S. aureus* comparando Mupirocina tópica *versus* mel

DISCUSSÃO

O principal objetivo deste estudo foi avaliar o impacto do uso de Mupirocina tópica na inserção de cateter venoso central para hemodiálise, e os resultados apontam para a redução significativa das ocorrências de eventos infecciosos, bacteremias e bacteremias causadas por *S. aureus*.

A metodologia desta Revisão Sistemática foi rigorosa, seguiu as recomendações da Cochrane, todo o processo foi realizado por dois revisores independentes, a estratégia de busca foi ampla, não houve restrição de idiomas. Assim cada estudo incluído foi avaliado quanto à qualidade metodológica e à heterogeneidade entre os trabalhos. Todos estes passos visaram a reduzir a possibilidade de vieses a fim de fornecerem maior credibilidade aos resultados.

Após uma busca criteriosa de artigos em diversas bases de dados, resumos de trabalhos apresentados em congressos, referências de artigos de revisão e revisões sistemáticas publicadas foram encontrados 174 artigos relevantes. Destes apenas três preencheram os critérios para inclusão no estudo que foi o uso de Mupirocina *versus* controle (placebo ou mel) em cateter venoso central para hemodiálise.

Sesso et al. ⁽¹⁾ e Jonhson et al. ⁽¹⁷⁾ verificaram resultados semelhantes aos estudos que avaliaram o uso de Mupirocina *versus* sem intervenção, quanto ao efeito protetor de Mupirocina no que diz respeito às complicações infecciosas, bacteremias e bacteremias causadas por *S. aureus* relacionadas ao cateter venoso central.

Dentre os trabalhos, houve diferença em relação ao tipo de cateter utilizado para hemodiálise em não tunelizado e sem *cuff* aos pacientes acompanhados por Sesso

et al ⁽¹⁾ e tunelizado e com *cuff* aqueles acompanhados por Johnson et al ⁽¹⁷⁾. Muitos ensaios clínicos randomizados e revisões já demonstraram claramente que o uso de cateter tunelizado e com *cuff* reduz em 44%-77% os riscos de sepse relacionada ao cateter comparado ao emprego de cateter não tunelizado e sem *cuff*, por reduzir os riscos de migração bacteriana da pele para circulação e diminuir a formação de biofilme ^(6,8,13,23).

Não houve diferença estatística significativa em relação ao uso de Mupirocina *versus* mel às bacteremias causadas por *S. aureus*. Historicamente, o mel é utilizado pela ação antibacteriana, em especial, em feridas. Mas ensaios clínicos randomizados para avaliar seus efeitos são recentes, com resultados promissores por ser uma alternativa terapêutica para prevenir a resistência bacteriana e causar poucos eventos adversos ⁽²⁴⁻²⁵⁾.

Esta revisão sistemática com metanálise evidenciou o efeito benéfico do uso de Mupirocina em inserção de cateter venoso central para hemodiálise pela ação preventiva de complicações infecciosas e bacteremias sobretudo as causadas por *S. aureus*. Um estudo demonstrou que a utilização de Mupirocina tópica em cateter de hemodiálise reduz em 80% o desenvolvimento de infecções causadas por *S. aureus* ⁽²⁶⁾.

Algumas pesquisas também mostram a vantajosa relação custo-benefício do uso de Mupirocina em inserção de cateter central para hemodiálise, por reduzir significativamente as taxas de infecções relacionadas ao cateter, diminuindo assim os gastos com procedimentos médico-hospitalares ⁽²⁶⁻²⁷⁾.

CONCLUSÃO

Como conclusão do estudo e implicação para a prática clínica, o uso de Mupirocina tópica é eficaz para redução dos episódios de infecções e, sobretudo, as bacteremias relacionadas ao cateter venoso central nessa população de pacientes, além de permitir maior tempo de uso do cateter sem infecção. Outro fator impactante foi a redução significativa das infecções por *S. aureus*, as mais prevalentes entre esses pacientes. Novos ensaios clínicos randomizados deveriam ser realizados para abordar a problemática, frente à escassez de estudos na área.

REFERÊNCIAS

- Sesso R, Barbosa D, Leme II, Sader H, Canziani ME, Manfredi S, et al. Staphylococcus aureus prophylaxis in hemodialysis patients using central venous catheter: effect of mupirocin ointment. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(6):1085–92.
- Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Brun-Buisson C. Tunneling short-term central venous catheters to prevent catheter-related infection: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Crit Care Med*. 1998; 26(8): 1452–7.
- Swartz RD, Messana JM, Boyer CJ, Lunde NM, Weitzel WF, Hartman TL, et al. Successful use of cuffed central venous hemodialysis catheters inserted percutaneously. *J Am Soc Nephrol*. 1994; 4(9):1719–25.
- Boelaert JR, Van Landuyt HW, Godard CA, Daneels RF, Schurgers ML, Matthys EG, et al. Nasal mupirocin ointment decreases the incidence of Staphylococcus aureus bacteraemias in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8(3): 235–9.
- Moss AH, Vasilakis C, Holley JL, Foulks CJ, Pillai K, McDowell DE. Use of a silicone dual-lumen catheter with a Dacron cuff as a long-term vascular access for hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1990;16(3):211–5.
- Flowers RH 3rd, Schwenzer KJ, Kopel RF, Fisch MJ, Tucker SI, Farr BM. Efficacy of an attachable subcutaneous cuff for the prevention of intravascular catheter-related infection. A randomized, controlled trial. *JAMA*. 1989; 261(6): 878–83.

7. Schwab SJ, Buller GL, McCann RL, Bollinger RR, Stickel DL. Prospective evaluation of a Dacron cuffed hemodialysis catheter for prolonged use. *Am J Kidney Dis.* 1988; 11(2):166-9.
8. Center for Disease Control and Prevention: Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR.* 2001; 50(RR- 5)
9. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo nacional 2007. São Paulo (SP):SBN; 2007.
10. Fram DS, Taminato M, Ferreira D, Neves L, Belasco AG, Barbosa DA. Prevention of catheter-related bloodstream infections in patients on hemodialysis. *Acta Paul Enferm.* 2009; 22(N Espec): 564-8.
11. Mangini C, Camargo LF, coordenadores. *Prevenção de infecção relacionada à diálise.* São Paulo: Associação Paulista de Estudos e Controle de Infecção Hospitalar; 2005.
12. Vascular Access Work Group. Clinical practice guideline for vascular access. *Am J Kidney Dis.* 2006. 48 Suppl 1: S248-73.
13. Mendelssohn DC, Ethier J, Elder SJ, Saran R, Port FK, Pisoni RL. Haemodialysis vascular access problems in Canada: results from the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS II). *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(3):721-8.
14. Létourneau I, Ouimet D, Dumont M, Pichette V, Leblanc M. Renal replacement in end-stage renal disease patients over 75 years old. *Am J Nephrol.* 2003;23(2):71-7.
15. Butterly DW, Schwab SJ. Catheter access for hemodialysis: an overview. *Semin Dial.* 2001;14(6):411-5.
16. Grothe C, Belasco A, Bettencourt A, Diccini S, Vianna L, Sesso R, Barbosa D. High incidence of bacteremia among patients undergoing hemodialysis. *Rev Latinoam Enferm.* Forthcoming 2009.
17. Johnson DW, MacGinley R, Kay TD, Hawley CM, Campbell SB, Isbel NM. A randomized controlled trial of topical exit site mupirocin application in patients with tunnelled, cuffed haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(10):1802-7.
18. van Rijen M, Bonten M, Wenzel R, Kluytmans J. Mupirocin ointment for preventing *Staphylococcus aureus* infections in nasal carriers. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2008 (4):CD006216.
19. Higgins JP, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of intervention.* Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2005.
20. Santos CM, Pimenta CA, Nobre MR. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Latinoam Enferm.* 2007; 15(3):508-11.
21. RevMan Analyses Version 1.0 for Windows, in *Review Manager 5.1 Oxford England: The Cochrane Collaboration;* 2005.
22. Johnson DW, van Eps C, Mudge DW, Wiggins KJ, Armstrong K, Hawley CM, et al. Randomized, controlled trial of topical exit-site application of honey (Medihoney) versus mupirocin for the prevention of catheter-associated infections in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(5):1456-62.
23. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Brun-Buisson C. Tunneling short-term central venous catheters to prevent catheter-related infections: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Crit Care Med.* 1998;26(8):1452-7.
24. Jull A, Walker N, Paraq V, Molan P, Rodgers A; Honey as Adjuvant Leg Ulcer Therapy trial collaborators. Randomized clinical trial of honey-impregnated dressings for venous leg ulcers. *Br J Surg.* 2008;95(2):175-82.
25. French VM, Cooper RA, Molan PC. The antibacterial activity of honey against coagulase-negative staphylococci. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56 (1):228-231.
26. Tacconelli E, Carmeli Y, Aizer A, Ferreira G, Foreman MG, D'Agata EM. Mupirocin prophylaxis to prevent *Staphylococcus aureus* infection in patients undergoing dialysis: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2003;37(12):1629-38.
27. Bloom BS, Fendrick AM, Chernew ME, Patel P. Clinical and economic effects of mupirocin calcium on preventing *Staphylococcus aureus* infection in hemodialysis patients: a decision analysis. *Am J Kidney Dis.* 1996;27(5):687-94.