

Cateteres venosos centrais de segunda geração na prevenção de infecção de corrente sanguínea: revisão sistemática¹

Janislei Gislei Dorociaki Stocco²

Hellen Hoers³

Franciele Soares Pott⁴

Karla Crozeta⁵

Dulce Aparecida Barbosa⁶

Marineli Joaquim Meier⁷

Objetivo: avaliar a efetividade e segurança do uso de cateteres venosos centrais de segunda geração, impregnados em clorexidina e sulfadiazina de prata, comparados com outros cateteres impregnados ou não, na prevenção de infecção de corrente sanguínea. **Método:** revisão sistemática com metanálise. Busca realizada nas bases: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, LILACS/SciELO, Cochrane CENTRAL; consulta em anais de congresso e registro de ensaios clínicos. **Resultados:** foram identificados 1.235 estudos, 97 pré-selecionados e quatro incluídos. Na infecção de corrente sanguínea, relacionada ao cateter, não houve significância estatística entre cateter de segunda geração impregnado em comparação aos não impregnados risco relativo absoluto 1,5%, intervalo de confiança 95% (3%-1%), risco relativo 0,68 (intervalo de confiança 95%, 0,40-1,15) e número necessário para tratar 66. Na análise de sensibilidade, houve diminuição da infecção de corrente sanguínea nos cateteres impregnados (risco relativo 0,50, intervalo de confiança 95%, 0,26-0,96). Redução da colonização, risco relativo absoluto de 9,6% (intervalo de confiança 95%, 10% a 4%), risco relativo 0,51 (intervalo de confiança 95% de 0,38-0,85) e número necessário para tratar 5. **Conclusão:** o uso dos cateteres de segunda geração foi efetivo na redução de colonização do cateter e de infecção quando realizada análise de sensibilidade. Sugerem-se ensaios clínicos futuros que avaliem taxas de sepse, mortalidade e efeitos adversos.

Descritores: Cateterismo Venoso Central; Infecções Relacionadas a Cateter; Colonização; Sepse; Metanálise.

¹ Artigo extraído da tese de doutorado "Efetividade dos cateteres venosos centrais de segunda geração impregnados na prevenção de infecção de corrente sanguínea relacionada ao cateter: revisão sistemática com metanálise", apresentada à Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

² Enfermeira, PhD, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.




³ Doutoranda, Departamento de Enfermagem, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil. Professor Adjunto, Departamento de Enfermagem, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

⁴ Doutoranda, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil. Enfermeira, Secretaria Estadual de Segurança Pública, Curitiba, PR, Brasil.

⁵ PhD, Professor Adjunto, Departamento de Enfermagem, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

⁶ PhD, Professor Associado, Escola Paulista de Enfermagem, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil. ⁷ PhD, Professor Associado, Departamento de Enfermagem, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Como citar este artigo

Stocco JGD, Hoers H, Pott FS, Crozeta K, Barbosa DA, Meier MJ. Second-Generation central venous catheter in the prevention of bloodstream infection: a systematic review. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2016;24:e2722. [Access  ]; Available in: . DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.0756.2722>

Introdução

Os Cateteres Venosos Centrais (CVC) são indispensáveis no tratamento de pacientes em estado crítico com doenças agudas ou crônicas. Nos Estados Unidos da América, a cada ano ocorrem nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) cerca de 15 milhões de dias de CVC por ano, ou seja, o número total de dias de exposição ao CVC entre todos os pacientes na população selecionada⁽¹⁾. No Reino Unido, cerca de 200.000 CVC são inseridos anualmente⁽²⁾.

Os CVC propiciam benefícios na terapêutica, pois são utilizados para diagnósticos e tratamentos especializados, monitorização hemodinâmica, administração de nutrição parenteral, líquidos com pH e osmolaridade extremos, quimioterápicos, infusão de sangue e hemocomponentes, hemodiálise e antibioticoterapia prolongada. No entanto, existem riscos significativos durante sua utilização, dentre eles a Infecção de Corrente Sanguínea Relacionada ao Cateter (ICSRC), que está associada ao aumento do tempo de internação em até três semanas, da morbidade, da mortalidade e dos custos hospitalares⁽³⁻⁴⁾.

Procedimentos têm sido incluídos para prevenir as ICSRCs, tais como o uso de barreira máxima estéril (gorro, máscara, avental estéril, luvas e campos estéreis), redução do tempo na inserção do cateter, antisepsia cutânea com clorexidina 2% no local de inserção do CVC, programas educacionais para equipe de saúde e evitar a veia femoral para sua inserção⁽⁵⁾. Além desses cuidados, propõem-se a impregnação, revestimento ou ligação com antimicrobianos para prevenir as ICSRCs⁽⁵⁻⁶⁾.

Dois tipos de agentes antimicrobianos são utilizados como revestimento ou impregnação de CVC - os antissépticos e os antibióticos. Para esta pesquisa, o foco de investigação são os CVC de segunda geração impregnados em antissépticos clorexidina e sulfadiazina de prata que têm como características, além do revestimento externo, a inclusão desses antissépticos na superfície interna, linhas de extensão e *hub*⁽⁷⁾.

A decisão de utilizar os CVC de segunda geração impregnados em clorexidina e sulfadiazina de prata é respaldada quando há a preocupação em ampliar a prevenção de ICSRC, e após a implementação de, pelo menos, três medidas básicas para reduzir a infecção, a educação da equipe que insere e mantém o CVC, o emprego de precaução de barreira estéril máxima na sua inserção e a antisepsia cutânea na inserção do CVC com clorexidina 2%⁽⁵⁾.

O CVC de segunda geração é recomendado pelos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) para pacientes que permanecerão com o dispositivo por mais

de cinco dias⁽⁵⁾, e auxilia no tratamento de pacientes em terapia intensiva, queimados, neutropênicos e populações em que a taxa de infecção excede a 3,3 por 1.000 cateteres/dia, mesmo com adesão às medidas básicas de prevenção^(5,8-9). É indicado para pacientes que apresentem episódios anteriores de ICSRC e com opções limitadas de acesso venoso⁽¹⁰⁾, ou com fator de risco para complicação de ICSRC, como os que possuem válvulas ou enxertos endovasculares^(8,10).

No Brasil, os CVC de segunda geração impregnados em clorexidina e sulfadiazina de prata estão liberados para uso pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) com o registro nº10216830036, com os lúmens duplo e triplo, 7 Fr x 20cm⁽¹¹⁾.

A avaliação das evidências sobre a efetividade desse cateter na prevenção de infecção de corrente sanguínea ainda é escassa, assim, a proposta nesta pesquisa foi buscar evidências que subsidiem a tomada de decisão da incorporação desse cateter na prática clínica.

Considerando a especificidade no uso desses dispositivos em pacientes hospitalizados, esta pesquisa teve por objetivo avaliar a efetividade e segurança do uso de CVC de segunda geração, impregnados em clorexidina e sulfadiazina de prata, comparados com outros cateteres impregnados ou não, na prevenção de infecção de corrente sanguínea.

Método

Trata-se de revisão sistemática com metanálise, seguindo as recomendações do *Handbook* da colaboração Cochrane. Para elaboração da pergunta da revisão, utilizou-se a estratégia PICO⁽¹²⁾: qual a efetividade e segurança dos CVC de segunda geração, impregnados em clorexidina e sulfadiazina de prata, em pacientes hospitalizados, na prevenção de infecções de corrente sanguínea relacionada ao cateter, quando comparados a outros cateteres?

O desfecho primário foi avaliar a prevenção de ICSRC e os secundários avaliar colonização, sepse, infecções locais relacionadas ao CVC ou número de pacientes com infecções locais (local de inserção e/ou infecção do túnel), efeitos adversos e mortalidade relacionada à infecção de corrente sanguínea.

Foram considerados para inclusão ensaios clínicos controlados randomizados e quase randomizados, independentemente do estágio de publicação (publicados, não publicados, em vias de publicação

ou em andamento), que descreveram o uso de CVC de segunda geração impregnados em clorexidina e sulfadiazina de prata em crianças, adolescentes e adultos hospitalizados, na prevenção ou redução de infecção de corrente sanguínea, sepse, colonização, índices de mortalidade e efeitos adversos.

Excluíram-se os estudos que não apresentaram comparação entre CVC impregnados de segunda geração, artigos duplicados e idênticos e com outros tipos de desenho que não ensaios clínicos randomizados, ou quase randomizados, e estudos cujos dados relacionados às crianças não foram separados dos adultos.

A estratégia de busca foi elaborada com auxílio de uma das colaboradoras do Centro Cochrane Brasil, com experiência em estratégia de busca e revisões sistemáticas. Procedeu-se à busca de janeiro a março de 2014 e atualização em dezembro de 2014. Os estudos foram identificados eletronicamente, por meio de cinco bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) (de 1948 até 2014), *Excerpta Medica Database* (EMBASE) (de 1974 até 2014), *Cumulative Index to Nursing and Health Literature* (CINAHL) (de 1982 até 2014), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)/ *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) (de 1982 até 2014), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) em The Cochrane Library.

Não houve restrição quanto ao idioma ou ano de publicação. Procedeu-se, também, à busca em referências de artigos de revisão sistemática e seus ensaios clínicos randomizados identificados, bem como registros de ensaios clínicos randomizados (<http://www.clinicaltrials.gov/>; <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>; <http://www.controlled-trials.com/>; <http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx>).

A busca por estudos não publicados incluiu a consulta a anais de congressos sobre o tema (*Annals of Vascular Surgery* [1986 a 2013]; *European Society for Vascular Surgery XXVI Annual Meeting* [2012]; *14th Meeting of the European Venous Forum* [2013]; *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* [1994 a 2014]; *Journal of Vascular Nursing* [1991 a 2014] e *Journal of Vascular Surgery* [1984 a 2014]).

Foram empregados os termos oficiais e sinônimos de descritores encontrados no DeCS, MeSH e Emtree, bem como os operadores booleanos AND, OR, NOT. A estratégia de busca na base MEDLINE via PubMed foi a seguinte: ("Catheterization, Central Venous"[Mesh] OR "Catheters"[Mesh] OR Catheter* OR Vein OR Venous "Catheter-Related Infections"[Mesh] OR "Catheters, Indwelling"[Mesh]) AND "Chlorhexidine"[Mesh] OR "chlorhexidine gluconate" [Supplementary Concept] OR Chlorhexidine OR "Silver Sulfadiazine"[Mesh]

OR "Silver Sulfadiazine" OR "Silver-Sulfadiazine" OR "Rifampin"[Mesh] OR Rifampi* OR "Minocycline"[Mesh] OR Minocyclin* OR "Silver iontophoretic" OR "Benzalkonium Compounds"[Mesh] OR "Benzalkonium chloride" OR "Heparin"[Mesh] OR Heparin* OR Arrowgard OR "Cook Spectrum" OR Vygon OR Vantex OR impregn* OR bond OR coat* OR "Anti-Infective Agents"[Mesh] OR antiseptic* OR antibiotic* OR antisept* OR antimicrobial). Os descritores foram adaptados para as demais bases analisadas.

Dois revisoras avaliaram, de forma independente, os títulos e resumos de todos os estudos relevantes. Os estudos foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão citados anteriormente. Foram obtidas cópias dos textos completos quando o estudo era relevante ou se o título e resumo eram insuficientes para a inclusão. Em caso de divergência entre as duas revisoras, a opinião de uma terceira foi utilizada, com o objetivo de obter consenso.

No caso de estudos duplicados, foi incluída a publicação com informações mais completas ou recentes. O grau de concordância entre as revisoras foi estabelecido pela medida Kappa⁽¹³⁾ e o índice alcançado foi de 0,988 com $p < 0,001$, indicando alta concordância entre as duas revisoras⁽¹³⁾.

Para o desfecho primário ICSRC, foram considerados os pacientes ou cateteres com comprovação laboratorial de ICSRC, definido como aquele com micro-organismo isolado, a partir de uma ou mais hemoculturas positivas, coletadas separadamente (do sangue periférico e do cateter) sem outra fonte de infecção identificável^(5,14). Foram considerados outros critérios diagnósticos, desde que justificados por meio de fontes validadas.

Os desfechos secundários foram definidos como apresentados a seguir.

- Colonização - pacientes com colonização do CVC, identificada mediante cultura positiva definida com cultura semiquantitativa (≥ 15 UFC por segmento de cateter) positiva ou quantitativa ($\geq 10^2$ UFC por segmento de cateter) proximal ou distal do segmento do cateter, com o mesmo micro-organismo isolado no sangue e no cateter^(5,14). Foram considerados outros critérios adotados pelos autores dos estudos desde que justificassem suas definições em fontes validadas.

- Sepse - pacientes com sepse clínica, diagnosticada conforme critérios clínicos e laboratoriais do SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS *International Sepsis Definitions Conference*⁽¹⁵⁾. Essa definição contém uma lista de características clínicas para investigação de sepse. Foram aceitas outras definições adotadas pelos autores de cada estudo, desde que justificadas por meio de fontes validadas.

- Infecções locais relacionadas ao CVC ou número de pacientes com infecções locais (local de inserção e/ou infecção do túnel), definida mediante isolamento de micro-organismo em cultura semiquantitativa ou quantitativa em um segmento do cateter, com sinais clínicos de infecção em torno do local de inserção⁽⁵⁾.

- Efeitos adversos - pacientes que apresentaram efeitos adversos decorrentes do uso de CVC de segunda geração impregnados em clorexidina e sulfadiazina de prata, incluindo anafilaxia, irritação de pele e dermatite de contato.

- Mortalidade relacionada à infecção de corrente sanguínea, definida de acordo com o critério diagnóstico indicado no desfecho primário e a infecção associada ao óbito. Foram considerados outros critérios adotados pelos autores dos estudos desde que justificassem suas definições em fontes validadas.

Os estudos selecionados foram lidos por duas revisoras e os dados foram extraídos por meio de um formulário pré-definido. As informações incluíam características gerais do estudo, tais como desfecho, população, local e fonte de dados, critérios de inclusão e exclusão dos participantes, método de recrutamento, número de participantes, perda do seguimento, informações sobre o cateter e avaliação da qualidade metodológica.

A aferição da qualidade metodológica foi efetuada por duas revisoras, de acordo com a Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação de risco de viés de ensaios clínicos randomizados⁽¹³⁾, no qual os estudos são julgados como baixo risco de viés, alto risco de viés e risco incerto de viés para seis domínios: geração de sequência aleatória, ocultação da alocação, cegamento dos participantes e profissionais, cegamento de avaliadores do desfecho, dados de desfechos incompletos e relato de desfecho seletivo. Por meio do julgamento dos revisores para cada domínio, foi possível inferir a qualidade geral de cada estudo. Os dados foram inseridos e analisados no programa *Review Manager*, versão 5.3.0.

Para as variáveis dicotômicas, foram empregados o Risco Relativo (RR), Risco Relativo Absoluto (RRA) e Número Necessário para Tratar (NNT) de resultados benéficos com Intervalo de Confiança (IC) 95%. Para variáveis contínuas foi utilizada a Diferença de Média (DM) com IC 95%⁽¹³⁾.

Análises de sensibilidade foram realizadas para avaliar se os resultados globais foram afetados, com ou sem a inclusão de estudos com alto risco de viés, ou seja, classificados como alto risco de viés para qualquer um dos três domínios-chaves: geração da sequência aleatória, cegamento e relato de desfecho seletivo.

A heterogeneidade clínica foi avaliada por meio do tipo de participantes, intervenções, e desfechos em

cada estudo. A metanálise foi realizada por desfecho. A heterogeneidade estatística dos estudos foi calculada por meio do teste de qui-quadrado (χ^2), tendo como significância o nível de 10% ($p < 0,10$)⁽¹³⁾. O teste de heterogeneidade só foi calculado quando a metanálise possuía dois ou mais estudos, sendo calculado o teste de I^2 . A heterogeneidade foi considerada importante quando I^2 maior que 50%.

Para as taxas de ICSRC por 1.000 cateteres/dia, seguiram-se os métodos citados no capítulo 9.4.8 do *Cochrane Handbook*⁽¹³⁾. Primeiro obteve-se o RR, dividindo a taxa do grupo intervenção pela taxa do grupo controle. O logaritmo do risco relativo ($\log(I_n)$) foi incluído no *Review Manager*, 5.3.0, e utilizou-se a variância genérica inversa.

A análise de sensibilidade foi realizada para o desfecho primário ICSRC, e os secundários relatados pelos estudos. A metanálise foi realizada separando os estudos de baixa qualidade metodológica, conforme resultado da ferramenta de risco de viés de ensaios clínicos controlados randomizados.

Foi utilizado o sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), para avaliar a qualidade das evidências, o tamanho das intervenções e a soma dos dados disponíveis sobre os principais resultados da revisão sistemática. Para a análise estatística foi utilizado o programa GRADEpro 3.6.

Declara-se não haver financiamento ou conflito de interesse durante o desenvolvimento deste estudo.

Resultados

Foram identificados 1.235 estudos, 97 foram pré-selecionados e avaliados na íntegra e incluídos quatro, conforme Figura 1. Estudos com CVC de segunda geração impregnados em clorexidina e sulfadiazina de prata, envolvendo crianças, não foram identificados. Não foram selecionados estudos em resumos de trabalhos apresentados em congressos, bem como estudos não publicados que preenchessem os critérios de inclusão.

Foram incluídos nesta revisão quatro estudos após a avaliação dos critérios de inclusão e exclusão descritos na metodologia: dois ensaios clínicos randomizados multicêntricos duplo-cego, um ensaio clínico randomizado duplo-cego e um ensaio clínico randomizado. Os anos de publicação foram de 2004 a 2009, e os países de

origem foram França, Brasil, Alemanha e EUA. Todas as intervenções avaliaram os CVC de segunda geração impregnados em clorexidina e sulfadiazina de prata em comparação com CVC não impregnados; foram avaliados também o desfecho primário ICSRC, e o secundário colonização, sepse e infecções locais. Os estudos selecionados não apresentaram os desfechos secundários para efeitos adversos e mortalidade (Figura 2).

Três estudos foram realizados em UTI. Um em 14 UTIs de hospitais universitários da França⁽¹⁶⁾, um em UTI médico-cirúrgica de um hospital privado do Brasil⁽¹⁷⁾ e um em UTI de nove centros médicos coligados a universidades americanas⁽¹⁸⁾. Um estudo⁽¹⁹⁾ abordou pacientes com doença hematológica maligna, em um hospital universitário de Heidelberg, Alemanha.

Em relação ao número de pacientes, nos grupos intervenção e controle, houve equivalência, sendo o menor com 51 e 58 pacientes e o maior com 383 e 393 pacientes. O mesmo ocorreu em relação à idade. Os pacientes apresentaram no mínimo 51 e 53 anos e no máximo 73 e 74 anos (Figura 2).

Em relação às características clínicas dos pacientes internados no estudo E1⁽¹⁶⁾, foram causas clínicas (39% grupo-controle e 46% grupo-intervenção), cirurgias agendadas (13% grupo-controle e 10% intervenção), trauma operatório (21% grupo-controle e 17% grupo-intervenção). Em relação ao uso de antibióticos em curso, 58% eram do grupo-intervenção e 66% do grupo-controle.

No estudo E2⁽¹⁷⁾, o diagnóstico dos pacientes admitidos na UTI eram relacionados a doença cardíaca (4% grupo-intervenção e 10% do grupo-controle), trauma (5% grupo-intervenção e 3% grupo-controle), pós-operatório (10% grupo-intervenção e controle 7%), falência respiratória (39% grupo-intervenção e 30% grupo-controle). Estavam recebendo antibiótico 84% do grupo-intervenção e 79% do grupo-controle.

Os pacientes do estudo E3⁽¹⁹⁾ apresentaram diagnóstico de mieloma múltiplo (47% grupo-intervenção e 42% grupo-controle), linfoma não Hodgkin (18% grupo-intervenção e 15% grupo-controle), leucemia aguda (15% em ambos os grupos). Receberam antibiótico 6% do grupo-intervenção e 7% do grupo-controle.

No estudo E4⁽¹⁸⁾ as causas de internamento na UTI foram cardiovasculares (15% grupo-intervenção e 18% grupo-controle), respiratórias (34% grupo-intervenção e 38% grupo-controle), hematológicas (2% grupo-intervenção e 4% grupo-controle) e gastrointestinais (27% grupo-intervenção e 19% grupo-controle). Utilizaram-se antibióticos em 92% dos pacientes do grupo-intervenção e 91% no grupo-controle).

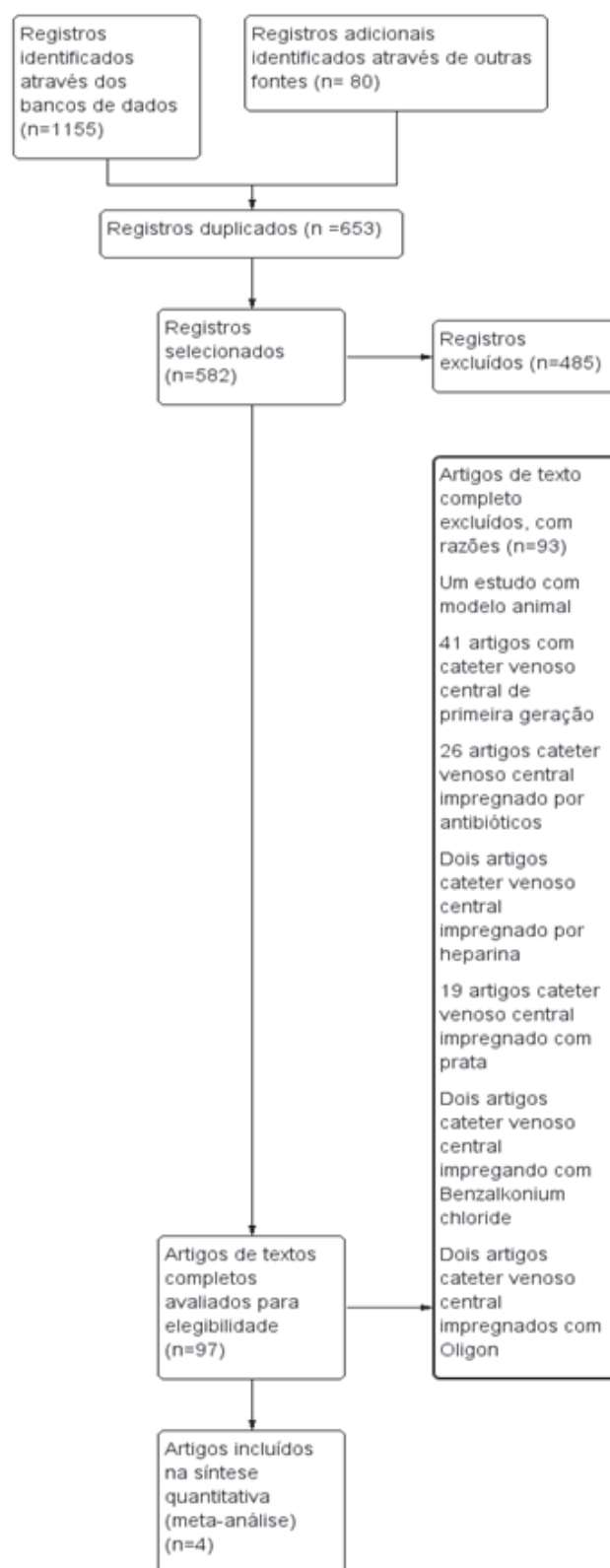


Figura 1 - Fluxograma da seleção de artigos para Revisão Sistemática. Curitiba, PR, Brasil, 2014

Estudo	Ano/país	Local do estudo	Delineamento do estudo	Intervenção	Desfechos	Número total de pacientes	Número de pacientes		Idade média	
							Int*	Contr†	Int	Contr
E1 Brun-Buisson et al. (2004) (16)	2004/ França	Unidade de Terapia Intensiva	Ensaio clínico randomizado multicêntrico duplo-cego	CVC‡ impregnado em clorexidina e sulfadiazina de prata versus o CVC não impregnado	ICSRC§ Sepse Colonização	366	191	175	59,1	58
E2 Camargo et al. (2009) (17)	2009/Brasil	Unidade de Terapia Intensiva	Ensaio clínico randomizado prospectivo	CVC impregnado em clorexidina e sulfadiazina de prata versus o CVC não impregnado	ICSRC Colonização	109	51	58	73	74
E3 Ostendorf et al. (2005) (19)	2005/ Alemanha	Hematologia	Ensaio clínico randomizado duplo-cego prospectivo	CVC impregnado em clorexidina e sulfadiazina de prata versus o CVC não impregnado	ICSRC Colonização	184	90	94	51	53
E4 Rupp et al. (2005)(18)	2005/ Estados Unidos	Unidade de Terapia Intensiva	Ensaio clínico randomizado multicêntrico duplo-cego	CVC impregnado em clorexidina e sulfadiazina de prata versus o CVC não impregnado	ICSRC Colonização	776	383	393	60	61

*Int - Intervenção†Contr - Controlado

‡CVC - Cateter Venoso Central

§ICSRC - Infecção de Corrente Sanguínea Relacionada ao Cateter

Figura 2 – Identificação dos estudos selecionados ano/país, local do estudo, delineamento, intervenção, número total de pacientes, número de pacientes no grupo-intervenção e controle, idade média no grupo-intervenção e controle. Curitiba, PR, Brasil, 2014

A avaliação da qualidade metodológica dos quatro estudos incluídos para metanálise foi realizada por meio da Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados. Somente dois domínios apresentaram alto risco de viés: cegamento dos participantes e dos profissionais (viés de *performance*) e dados de desfechos incompletos (viés de atrito). No primeiro domínio, os resultados ocorreram porque os autores dos estudos não forneceram informações suficientes sobre o cegamento dos participantes e da equipe que manuseou o cateter (característica). No segundo domínio, foram os dados incompletos das perdas ou exclusões, após a remoção do cateter ou ICSRC, que elevaram as taxas de viés de atrito e colocam os estudos em alto risco de viés. Houve classificação "risco incerto de viés" em 50%, relacionada à ocultação da alocação, que ocorreu pela falta de detalhamento da metodologia utilizada que, mesmo

identificando os estudos como controlados ou cegos, os autores não forneceram dados sobre o desenho da pesquisa, o que inviabiliza melhor avaliação da qualidade dos estudos.

No domínio relato de desfecho seletivo, 75% dos estudos descreveram os resultados dos principais desfechos. Para o domínio cegamento de avaliadores do desfecho, 75% dos estudos declararam-se como foi realizado o cegamento dos avaliadores. Na geração de sequência aleatória, somente 25% dos estudos foram claros quanto à forma em que a sequência de geração de alocação foi realizada.

Somente o estudo E4⁽¹⁸⁾ apresentou baixo risco de viés para todos os domínios avaliados, indicando alta qualidade metodológica. Em três estudos houve, pelo menos, dois domínios classificados com risco incerto de viés E1⁽¹⁶⁾, E2⁽¹⁷⁾ e E3⁽¹⁹⁾ e um E2⁽¹⁷⁾ com dois domínios classificados como alto risco de viés.

Para o defecho ICSRC os indivíduos alocados no grupo CVC impregnado, comparados aos do grupo CVC não impregnado, observaram-se os resultados mostrados a seguir (Figura 3).

a) Casos confirmados de ICSRC igual a 2,9% correspondentes a 21 de 713 indivíduos para os cateteres impregnados *versus* 4,4% (32 de 720) para os não impregnados; RRA de 1,5% (IC 95%, 3% a 1%) indicando o benefício da intervenção e NNT de 66 indicando que é necessário tratar 66 pacientes com ICSRC para obter melhora de 1 paciente.

b) O resultado global mostra que não houve diferença, estatisticamente significativa, entre os cateteres impregnados em comparação com os não impregnados para ICSRC com RR de 0,68 (IC 95%, 0,40-1,15). Ou seja, as linhas horizontais representadas pelos ICs dos estudos cruzam a linha vertical central do gráfico (linha de nulidade), bem como o diamante (losango) toca a linha de nulidade, isso indica que não há diferença estatística entre os grupos intervenção e controle em relação ao benefício ou malefício para ICSRC. A heterogeneidade, foi baixa com I²=32%.

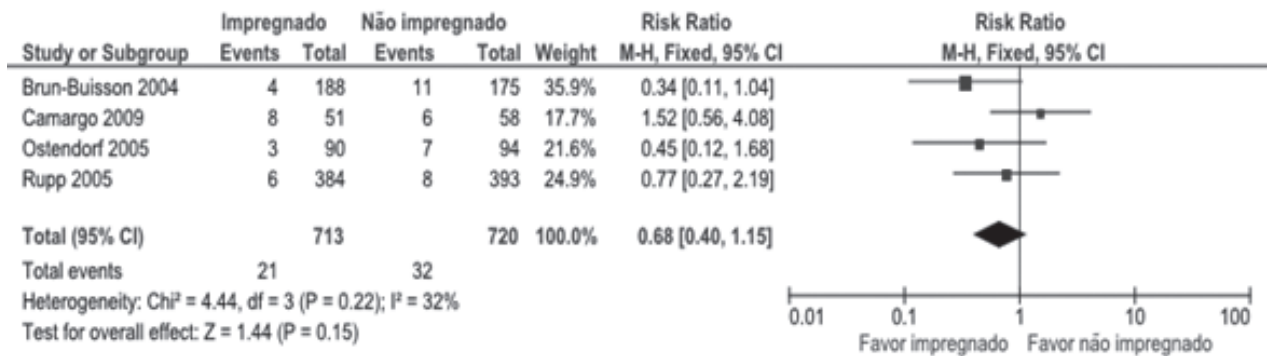


Figura 3 - Comparação entre cateter impregnado versus não impregnado, para o defecho infecção de corrente sanguínea relacionada ao cateter. Curitiba, PR, Brasil, 2014

A avaliação de ICSRC por 1.000 cateteres/dia envolveu três estudos E1⁽¹⁶⁾, E2⁽¹⁷⁾ e E4⁽¹⁹⁾, totalizando 1.179 pacientes, e não apresentou diferença estatística entre o grupo de CVC impregnados e os CVC não impregnados, com RR de 0,94 (IC 95%, 0,45-1,95). Não houve heterogeneidade entre os estudos com I²=0%.

Para as análises de sensibilidade, utilizou-se, como referência, a avaliação da qualidade metodológica, de acordo com a ferramenta de risco de viés de ensaios clínicos randomizados, sendo excluído o estudo de E2⁽¹⁷⁾, que apresentou maior risco de viés.

A ICSRC apresentou redução significativa nos cateteres impregnados em comparação com os não impregnados com RR de 0,50 (IC 95%, 0,26-0,96), ou seja, os três estudos cruzam a linha de nulidade representadas pelos ICs, ultrapassando o valor 1, mostrando que o efeito pode ter ocorrido pelo acaso; no entanto, o diamante não toca a linha de nulidade, indicando que há redução do risco de ICSRC para os cateteres impregnados. Não houve heterogeneidade entre os estudos (I²=0%) (Figura 4).

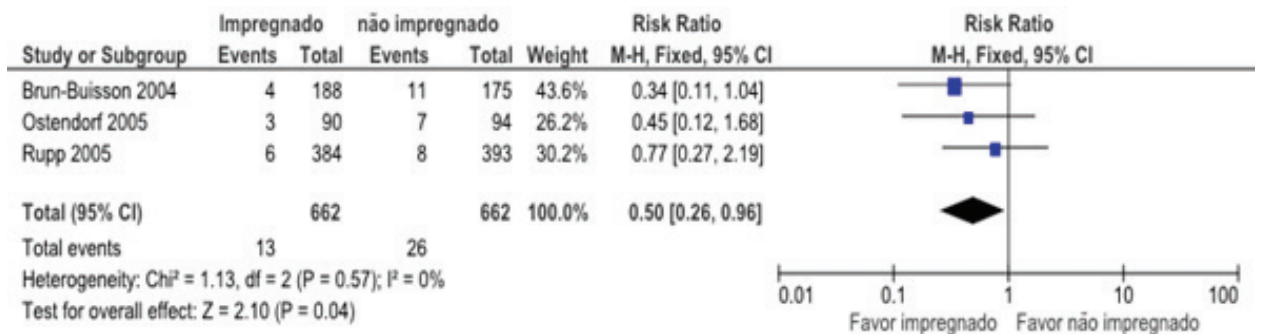


Figura 4 - Análise de sensibilidade para comparação entre cateter impregnado versus não impregnado, para o defecho infecção de corrente sanguínea relacionada ao cateter. Curitiba, PR, Brasil, 2014

Para o desfecho colonização (Figura 5), na comparação dos CVC de segunda geração impregnados versus CVC não impregnados, os quatro estudos foram avaliados, totalizando 1.363 pacientes, 674 eram do grupo dos CVC impregnados e 689 do grupo dos não impregnados. A colonização nos indivíduos do grupo CVC impregnado, comparados aos do grupo CVC não impregnado mostraram:

a) os casos confirmados de colonização foram de 9,6% (65 de 674 indivíduos) versus 19% (133 de 689); RRA 19% (IC 95%, 10% a 4%), indicando o benefício

da intervenção, NNT de 5 aponta que é necessário tratar cinco pacientes com colonização para obter melhora de um paciente;

b) observa-se redução de colonização nos cateteres impregnados com RR 0,51 (IC 95% de 0,33–0,78), ou seja, as linhas horizontais representadas pelos ICs dos estudos não cruzam a linha de nulidade, com exceção de um estudo, e o diamante também não toca a linha de nulidade, indicando que o cateter impregnado diminui a colonização quando comparado aos não impregnados. A heterogeneidade entre os estudos foi alta com $I^2=54\%$.

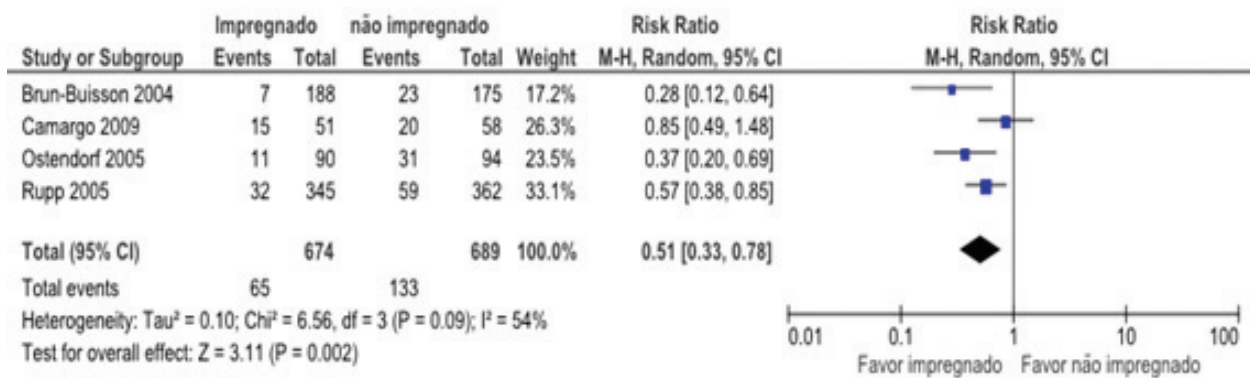


Figura 5 - Comparação entre cateter impregnado *versus* não impregnado para o desfecho colonização. Curitiba, PR, Brasil, 2014

Três estudos E1⁽¹⁶⁾, E2⁽¹⁷⁾ e E4⁽¹⁹⁾ descreveram a colonização por 1.000 cateteres/dia, totalizando 1.189 pacientes. Não houve diferença estatística em relação ao benefício ou malefício entre os cateteres impregnados e não impregnados, com RR de 0,69 (IC 95%, 0,47–1,01).

Na análise de sensibilidade, para o desfecho colonização, quando retirado o estudo E2⁽¹⁷⁾, a heterogeneidade foi de $I^2=30\%$ o que indica baixa heterogeneidade entre os estudos. Houve diminuição da colonização nos cateteres impregnados quando comparados aos não impregnados com RR de 0,45 (IC 95%, 0,33–0,62).

Nos estudos E3⁽¹⁹⁾ e E4⁽¹⁸⁾ foi possível realizar a metanálise para infecção no local de inserção, totalizando 891 pacientes. Não houve diferença estatística entre os CVC impregnados e não impregnados com RR de 0,97 (IC 95%, 0,72–1,30). A heterogeneidade entre estudos foi baixa $I^2=0\%$.

Em relação ao tempo de permanência do cateter, os estudos E1⁽¹⁶⁾, E3⁽¹⁹⁾ e E4⁽¹⁸⁾ apresentaram esse dado, totalizando 656 pacientes. Observa-se que não houve significância estatística para o malefício ou benefício entre os cateteres, com RR de 1,05 (IC 95%,

0,68–1,62). A heterogeneidade entre os estudos foi baixa $I^2=0\%$.

O desfecho sepse foi identificado apenas no estudo E1⁽¹⁶⁾, que relata que um paciente do grupo intervenção apresentou choque séptico após uma hora de inserção do cateter, o que levou à sua retirada por suspeita de reação alérgica, no entanto, posteriormente, foi atribuída à sepse.

Em relação ao desfecho eventos adversos, no estudo E4⁽¹⁸⁾ foram descritos 41 (10,7%) óbitos por causas subjacentes em pacientes do grupo-intervenção e 43 (10,9%) do grupo-controle, 9 (2,3%) eventos adversos no grupo-controle (pneumotórax, trombose, hematoma, hemotórax, reação alérgica e embolia pulmonar) e 9 (2,3%) no grupo-intervenção (pneumotórax, trombose, hematoma, hemotórax, reação alérgica e embolia pulmonar). Um paciente do grupo-controle e dois do grupo-intervenção tiveram reação alérgica (não anafilática).

No estudo E1⁽¹⁶⁾, um paciente apresentou pneumotórax no grupo-intervenção e nove pacientes tiveram punção arterial no grupo-intervenção e dois no controle.

Os estudos não relatam dados sobre mortalidade associada ao cateter. No estudo E4⁽¹⁸⁾, os casos de óbito foram relacionados a causas subjacentes.

O GRADE desta metanálise foi avaliado conforme os desfechos que possibilitaram a realização da metanálise. Para os desfechos ICSRC e infecção no local de inserção, a qualidade da metanálise foi moderada, indicando que mais pesquisas são susceptíveis de apresentar impacto importante sobre a confiança na estimativa de efeito, podendo modificá-la. Para o desfecho colonização, a qualidade foi alta sendo improvável que mude a confiança na estimativa do efeito. Em relação ao tempo de permanência do cateter, a qualidade foi baixa, assim, mais pesquisas são propensas a ter impacto importante sobre a confiança na estimativa e é provável alterá-la.

Discussão

Para o desfecho ICSRC não houve diferença estatística entre os cateteres impregnados e não impregnados (RR 0,69, IC 95% de 0,35–1,35). Resultado semelhante é o encontrado na comparação entre o cateter impregnado *versus* o não impregnado para ICSRC por 1.000 cateter/dia (RR 0,94, IC 95%, 0,45–1,95). No entanto, a análise de sensibilidade, realizada com três estudos E1⁽¹⁶⁾, E3⁽¹⁹⁾ e E4⁽¹⁸⁾, demonstrou redução significativa de ICSRC nos cateteres impregnados (RR 0,50, IC 95% de 0,26–0,96). Esse resultado aponta que um dos estudos⁽¹⁷⁾ apresentou baixa qualidade metodológica, ou seja, alto risco de viés para os dados referentes aos desfechos incompletos e o cegamento dos participantes e da equipe que manuseou o cateter. A retirada desse estudo na análise de sensibilidade influenciou os índices da metanálise, indicando o efeito protetor do cateter impregnado para ICSRC.

Para discussão das afirmações anteriores, são elencados, a seguir, os resultados de metanálises que abordaram o tema da presente revisão, no entanto, essas não avaliam o cateter estudado em separado. Metanálise⁽²⁰⁾ que avaliou 19 estudos com CVC, impregnados em clorexidina e sulfadiazina de prata de primeira e segunda geração, obteve diminuição de ICSRC nos cateteres impregnados com RR 0,73 (IC 95%, 0,57–0,94) e para as ICSRC por 1.000 cateteres/dia RR 1,20 (IC 95%, 0,70–2,06) indicam que esse último não apresentou diferença estatística importante.

Comparando esses resultados com a metanálise do presente estudo, conclui-se que os resultados são semelhantes para ICSRC por 1.000 cateteres/dia, contudo, diferem para as ICSRCs.

Resultados semelhantes ao encontrado nesta pesquisa foram identificados em duas metanálises, nos quais não houve diferença estatisticamente significativa entre os CVC de primeira e segunda geração impregnados em clorexidina e sulfadiazina de prata, quando comparados aos não impregnados para ICSRC com RR de 0,8 (IC95%, 0,62–1,04)⁽²¹⁾. Metanálise⁽²²⁾ avaliou diferentes tipos de cateteres impregnados, dentre eles aqueles em clorexidina e sulfadiazina de prata de segunda geração, e identificou ICSRC com OR 0,50 (IC 95%, 0,14–1,26).

Para o desfecho colonização, os CVC de segunda geração impregnados em clorexidina e sulfadiazina de prata, quando comparados aos cateteres não impregnados, apresentaram redução significativa da colonização (RR 0,51, IC 95% de 0,38–0,85). Esses resultados mostram a efetividade do cateter impregnado para colonização.

O mesmo não ocorreu com desfecho colonização por 1.000 cateteres/dia (RR 0,69; IC 95% de 0,47–1,01), que não apresentou diferença estatística entre o cateter impregnado e os não impregnados. Esse dado é atribuído ao pequeno número de estudos incluídos, com total de 118 pacientes.

Em relação a esse foco de análise, metanálise⁽²⁰⁾ refere que a colonização nos CVC de primeira e segunda geração impregnados em clorexidina e sulfadiazina de prata foi baixa, com RR 0,59 (IC 95% de 0,49–0,72); o mesmo ocorreu nas colonizações por 1.000 cateteres/dia com RR 0,53 (IC 95%, 0,28–1,02). Com exceção das colonizações por 1.000 cateteres/dia, esses dados corroboram os encontrados na presente pesquisa.

Em outros estudos encontraram-se resultados próximos aos apresentados nesta pesquisa. Metanálise⁽²¹⁾ que avaliou cateteres de primeira e segunda geração, o RR para colonização foi de 0,58 (IC 95% de 0,43–0,77). Em outra metanálise⁽²²⁾ a colonização nos CVC impregnados em clorexidina e sulfadiazina de prata também foi diminuída (OR 0,37, IC 95% de 0,17–0,69).

Outro desfecho estudado nesta pesquisa foi o tempo de permanência do cateter avaliado em três estudos E1⁽¹⁶⁾, E2⁽¹⁷⁾ e E3⁽¹⁹⁾, no entanto, esses não apresentaram diferença estatística significativa, devido ao pequeno número de estudos incluídos.

A infecção no local de inserção foi avaliada nos estudos E3⁽¹⁹⁾ e E4⁽¹⁸⁾, no entanto, não houve diferença estatística significativa, explicada pela diferença entre os participantes do estudo e o pequeno número de

estudos incluídos. A sepse e mortalidade não foram avaliadas por falta de dados disponíveis nos estudos incluídos.

Os efeitos adversos mencionados estavam relacionados às complicações mecânicas (pneumotórax, hemotórax, embolia pulmonar, punção arterial e hematoma), reações alérgicas e reação alérgica não anafilática. No entanto, não foram descritas quais as reações alérgicas ocorridas e somente dois estudos relataram esses dados^(16,18).

Não foram encontrados estudos envolvendo os CVC de segunda geração, usados na população infantil; os estudos incluídos foram realizados exclusivamente com a população adulta. Durante a seleção dos estudos da presente pesquisa, foram encontrados estudos referentes às crianças somente com os CVC de primeira geração impregnados em clorexidina e sulfadiazina de prata, no entanto, não relataram os dados das crianças e adultos em separado. Os demais estudos foram realizados com cateteres impregnados em minociclina e rifampicina, prata e heparina, compreendendo ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte observacionais.

Diante do exposto, afirma-se que não houve evidências que permitissem avaliar a efetividade e segurança dos cateteres de segunda geração, impregnados em clorexidina e sulfadiazina de prata na ocorrência de sepse, mortalidade, efeitos colaterais e tempo de permanência.

A presente revisão teve como limitações da pesquisa o número insuficiente de estudos que não permitiu metanálise para os seguintes desfechos: sepse, mortalidade e efeitos adversos. Somente o estudo E4⁽¹⁸⁾ preencheu todos os critérios da avaliação do risco de viés avaliados pela Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados, os demais estudos não foram claros em alguns critérios avaliados, tais como detalhamento da metodologia, cegamento dos participantes e da equipe, perdas e exclusões de pacientes com cateter.

O número reduzido de estudos encontrados indica a lacuna existente nas evidências do uso dos CVC de segunda geração impregnados em clorexidina e sulfadiazina de prata. Porém, os estudos descritos foram desenvolvidos com pacientes de terapia intensiva e oncologia e a metanálise demonstrou, como já descrito anteriormente, que o uso do CVC de segunda geração impregnado em clorexidina e sulfadiazina de prata é superior ao cateter não impregnado, pois apresenta menores índices de colonização. A análise de sensibilidade sugere a efetividade dos CVC impregnados na ICSRC; dessa forma, instituições reguladoras de

saúde como a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), HICPAC (*Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee*) apoiam o uso dos CVC impregnados em clorexidina e sulfadiazina de prata na prevenção de ICSRC^(5,8).

Conclusões

Em relação às implicações para prática, os estudos selecionados que empregaram CVC de segunda geração, impregnados em clorexidina e sulfadiazina de prata, evidenciaram benefícios na redução de colonização do cateter, porém, não houve evidência sobre redução de sepse, mortalidade e efeitos adversos.

Apesar das evidências indicarem o efeito protetor dos CVC de segunda geração, impregnados em clorexidina e sulfadiazina de prata na ICSRC, há necessidade de investigação contínua para avaliar os efeitos sobre esses resultados em relação à evolução das infecções hospitalares, diagnóstico microbiológico e medidas de controle de infecção hospitalar.

Embora haja recomendações que indiquem a utilização do cateter de segunda geração, impregnado em clorexidina e sulfadiazina de prata, é necessário cautela ao recomendá-lo, pois não foi possível avaliar os benefícios relacionados à sepse, mortalidade e efeitos adversos e a maioria da população avaliada compreendeu pacientes de terapia intensiva.

Para estudos futuros, recomenda-se: incluir em novos ensaios clínicos desfechos relevantes tais como a avaliação da sepse, mortalidade e efeitos adversos, amostras maiores, a fim de minimizar a margem de erro e aumentar a precisão dos resultados encontrados, maior e melhor detalhamento do cegamento, a fim de implementar a qualidade do estudo e reduzir o viés, descrever claramente a caracterização dos participantes e as medidas de controle de infecção adotadas no local estudado e avaliar o impacto econômico do uso do cateter.

Recomendam-se estudos com crianças para determinação da efetividade do CVC de segunda geração, impregnado em clorexidina e sulfadiazina de prata, nessa população, e que se estime a ICSRC decorrente do uso desse cateter, bem como a colonização, a sepse, a mortalidade, os efeitos adversos e os custos.

Referências

- Mermel LA. Prevention of intravascular catheter-related infections. *Ann Intern Med* 2000;132(5):391-402.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guidance on the use of ultrasound locating devices for placing central venous catheters. NICE Technology Appraisal nº 49. [2002] [Acesso 29 set 2015]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta49>.
- Hewlett AL, Rupp ME. New Developments in the Prevention of Intravascular Catheter Associated Infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2012;26(1):1-11.
- How-To Guide. Prevent Central Line-Associated Bloodstream Infections (CLABSI). Cambridge, [internet] MA: Institute for Healthcare Improvement [2012] [Acesso 13 jul 2013]. Disponível em: <http://www.ihp.org>
- O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis.* 2011;52(9):1087-99.
- Cicalini S, Palmieri F, Petrosillo N. Clinical review: New technologies for prevention of intravascular catheter-related infections. *Crit Care.* 2004;8(3):157-62.
- Moriarty TF, Zaat SAJ, Busscher HJ. Biomateriais associated a infection: immunological aspects and antimicrobial strategies. New York: Springer, 2013. 566 p.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Infecção de corrente sanguínea: orientações para prevenção de infecção primária de corrente sanguínea. Unidade de Investigação e Prevenção das Infecções e dos Efeitos Adversos – UIPEA. Gerência Geral de Tecnologia em Serviços [Internet] 2010 [Acesso 10 out 2013]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/ef02c3004a04c83ca0fda9aa19e2217c/manual+Final+preven%C3%A7%C3%A3o+de+infec%C3%A7%C3%A3o+da+corrente.pdf?>
- Loveday HP, Wilson JA, Pratt RJ, Golsorkhi M, Tingle A, Bak A, et al. UK Department of Health. Epic3: national evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. *J Hosp Infect.* 2014;86Suppl 1:S1-70.
- Marschall J, Mermel LA, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ, et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29Suppl 1:S22-30.
- Classe: II 10342310029, 8032 - Revalidação de Registro de família de Material de Uso Médico. Diário Oficial da União, Brasília, Suplemento, Seção 1, p.10, 30 jan. [Internet] 2012 [Acesso 1 jan 2014]. Disponível em: <http://www.jusbrasil.com.br/diarios/33975800/dou-suplemento-secao-1-30-01-2012-pg-10>
- Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 2007;15(3):508-11.
- Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. [Internet]. The Cochrane Collaboration [2011]. [Acesso 10 jun 2014]. Disponível em: <http://www.cochrane-handbook.org>
- CDC/NHSN. Surveillance Definition of Healthcare-Associated Infection and Criteria for Specific Types of Infections in the Acute Care Setting. [Internet] 2014 [Acesso 10 abr 2014]. Disponível em: http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosindef_current.pdf.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250-6.
- Brun-Buisson C, Doyon F, Sollet JP, Cochard JF, Cohen Y, Nitenberg G. Prevention of intravascular catheter-related infection with newer chlorhexidine-silver sulfadiazine-coated catheters: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2004;30(5):837-43.
- Camargo LFA, Marra AR, Buchele GL, Sogayar AM, Cal RG, De Sousa JM, et al. Double-lumen central venous catheters impregnated with chlorhexidine and silver sulfadiazine to prevent catheter colonisation in the intensive care unit setting: a prospective randomised study. See comment in PubMed Commons below *J Hosp Infect.* 2009;72(3):227-33.
- Rupp ME, Lisco SJ, Lipsett PA, Perl TM, Keating K, Civetta JM, et al. Effect of a second generation venous catheter impregnated with chlorhexidine and silver sulfadiazine on central catheter-related infections: a randomized, controlled trial. See comment in PubMed Commons below *Ann Intern Med.* 2005;8;143(8):570-80.
- Ostendorf T, Meinhold A, Harter C, Salwender H, Egerer G, Geiss HK, et al. Chlorhexidine and silver-sulfadiazine coated central venous catheters in haematological patients--a double-blind, randomized, prospective, controlled trial. *Support Care Cancer.* 2005;13(12):993-1000.
- Lai NM, Chaiyakunapruk N, Lai NA, O'Riordan E, Pau WS, Saint S. Catheter impregnation, coating or bonding for reducing central venous catheter-related

infections in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 6;6:CD007878. doi: 10.1002/14651858.CD007878.pub2.

21. Gilbert RE, Harden M. Effectiveness of impregnated central venous catheters for catheter related blood stream infection: a systematic review. See comment in *PubMed Commons below Curr Opin Infect Dis.* 2008;21(3):235-45.

22. Wang H, Huang T, Jing J, Jin J, Wang P, Yang M, et al. Effectiveness of different central venous catheters for catheter-related infections: a network meta-analysis. See comment in *PubMed Commons below J Hosp Infect.* 2010;76(1):1-11.

Recebido: 07.03.2015

Aceito: 13.12.2015

Correspondencia:

Janislei Giseli Dorociaki Stocco
Universidade Federal do Paraná
Departamento de Enfermagem
Av. Prof. Lothário Meissner, 632
Jd. Botânico
CEP: 80.210-170, Curitiba, PR, Brasil
E-mail: janisleistocco@hotmail.com

Copyright © 2016 Revista Latino-Americana de Enfermagem

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença Creative Commons CC BY.

Esta licença permite que outros distribuam, remixem, adaptem e criem a partir do seu trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que lhe atribuam o devido crédito pela criação original. É a licença mais flexível de todas as licenças disponíveis. É recomendada para maximizar a disseminação e uso dos materiais licenciados.