

SOMENTE ON-LINE
ANNALS OF INTERNAL MEDICINE

Efeito de um Cateter Venoso de Segunda Geração Impregnado com Clorexidina e Sulfadiazina de Prata sobre Infecções Relacionadas a Cateteres Centrais: Um Ensaio Aleatório, Controlado

Mark E. Rupp, MD; Steven J. Lisco, MD; Pamela A. Lipsett, MD; Trish M. Perl, MD; Kevin Keating, MD; Joseph M. Civetta, MD; Leonard A. Mermel, DO, ScM; David Lee, MD; E. Patchen Dellinger, MD; Michael Donahoe, MD; David Giles, MD; Michael A. Pfaller, MD; Dennis G. Maki, MD; e Robert Sherertz, MD.

Histórico: As infecções relacionadas a cateteres venosos centrais constituem-se em problema médico expressivo. Medidas preventivas aprimoradas se fazem necessárias.

Objetivo: Assegurar: 1) eficácia de um cateter de segunda geração revestido com anti-séptico na prevenção da colonização e da infecção microbiana; 2) segurança e tolerabilidade desse dispositivo; 3) microbiologia de cateteres infectados; e 4) propensão ao desenvolvimento de resistência ao anti-séptico.

Projeto: Ensaio multicêntrico, aleatório, duplo-cego, controlado.

Local: Nove centros médicos coligados a universidades. Pacientes: 780 pacientes em unidades de terapia intensiva que necessitaram de cateterização venosa central.

Intervenção: Os pacientes receberam um cateter padrão ou um cateter revestido com clorexidina e sulfadiazina de prata.

Medições: Os autores avaliaram a colonização no cateter e infecções relacionadas a cateteres, caracterizaram micróbios por meio de tipagem molecular, e determinaram sua suscetibilidade a anti-sépticos. Foi realizada a monitoração da tolerância do paciente ao cateter.

Resultados: Pacientes com os dois tipos de cateteres possuíam características demográficas, intervenções clínicas, valores laboratoriais, e fatores de risco análogos para infecção. Cateteres anti-sépticos tinham menos possibilidade de serem colonizados no momento da remoção, quando comparados aos cateteres de controle (13,3 vs 24,1 cateteres colonizados por 1000 cateteres-dias; $P < 0,01$). O índice de risco da regressão de Cox estratificada no centro para controle de colonização na amostragem do projeto e variáveis potencialmente ambíguas foi de 0,45 (CI 95%, 0,25 a 0,78). O índice de infecção na corrente sanguínea definitivamente relacionada aos cateteres foi de 1,24 por 1000 cateteres-dias (CI, 0,26 a 3,62 para 1000 cateteres-dias) no grupo de controle versus 0,42 por 1000 cateteres-dias (CI, 0,01 a 2,34 por 1000 cateteres-dias) no grupo de cateteres anti-sépticos ($P = 0,6$). Estafilococos coagulase-negativos e outros organismos gram-positivos foram os microorganismos que colonizaram os cateteres com mais frequência. Eventos adversos não infecciosos foram semelhantes em ambos os grupos. A suscetibilidade ao anti-séptico foi análoga em micróbios recuperados de um ou outro grupo.

Limitações: O cateter anti-séptico não foi comparado a um cateter revestido com antibiótico, e nenhuma conclusão pode ser extraída no tocante ao seu efeito na infecção da corrente sanguínea.

Conclusões: O cateter de segunda geração revestido de clorexidina-sulfadiazina de prata é bem tolerado e está associado a uma colonização microbiana inferior ao cateter não revestido.

Ann Intern Med. 2005;143: ***PREENCHA ISSO***

Para afiliações de autores, vide final do texto

www.annals.org

Ver também:

Imprimir

Notas do Editor1

Resumo para pacientes2

Contexto

A colonização bacteriana de cateteres venosos centrais é relativamente comum, e a bacteremia subsequente é uma complicação iatrogênica grave de doença crítica. Estudos iniciais de cateteres revestidos com agentes antimicrobianos sugeriram que esta abordagem poderia diminuir infecções associadas a cateteres.

Contribuição

Este estudo aleatório, duplo-cego, controlado de um novo cateter revestido com agente anti-séptico versus um cateter não revestido mostra uma diminuição substancial na colonização bacteriana em pacientes recebendo o dispositivo revestido.

Precaução

O estudo foi incapaz de demonstrar uma diminuição substancial em infecções na corrente sanguínea, possivelmente devido ao reduzido índice de infecção decorrente de técnicas assépticas meticulosas utilizadas durante a inserção do cateter.

- Os Editores

Infecções associadas a cateteres venosos centrais constituem-se em um problema substancial. Todo ano nos Estados Unidos, pelo menos 80.000 pacientes internados em unidades de terapia intensiva apresentam bacteremia associada a cateteres venosos centrais (1, 2). Essas infecções estão associadas a uma mortalidade geral atribuível de aproximadamente 3% (3), mas as estimativas variam de 0% a mais de 30% dependendo da população de pacientes, definições e patógenos (4). O custo atribuível por infecção varia de \$3240 a mais de \$50.000 (5-8).

Diversas estratégias foram aplicadas para prevenir infecções associadas a cateteres. Essas medidas podem ser divididas em 2 grupos: aquelas que impedem micróbios de obter acesso aos cateteres e aquelas que evitam que micróbios venham a aderir e proliferar no cateter, como por exemplo o revestimento dos cateteres com diversos agentes antimicrobianos. Esta última abordagem demonstrou-se promissora e incluiu o uso de clorexidina e sulfadiazina de prata. Em um ensaio clínico aleatório, Maki e colegas (9) observaram uma diminuição estatisticamente significativa na colonização e bacteremia em pacientes que receberam um cateter revestido de clorexidina e sulfadiazina quando comparados aos controles que receberam um cateter não revestido. Em um ensaio comparativo, aleatório, Darouiche e colegas (10) constataram que cateteres impregnados com minociclina e rifamicina estavam associados a um menor número de complicações infecciosas do que cateteres revestidos com clorexidina e sulfadiazina de prata. Contudo, uma das principais diferenças entre os cateteres foi que o revestimento com clorexidina e sulfadiazina de prata envolvia somente a superfície externa do cateter, ao passo que o cateter com minociclina e rifamicina achava-se revestido nas superfícies internas e externas. Mais recentemente, uma segunda geração de cateteres anti-sépticos foi formulada que aumentou a concentração de clorexidina na superfície externa do cateter em 3 vezes e incorporou a clorexidina na superfície luminal do cateter, linhas de extensão e cubos. Este ensaio foi conduzido de modo a avaliar a eficácia e segurança de cateteres anti-sépticos de segunda geração quando comparados a cateteres de controle não revestidos.

MÉTODOS

Pacientes e Projeto de Estudo

Este estudo foi um ensaio aleatório, duplo-cego, controlado conduzido entre julho de 1998 e junho de 2001 em nove hospitais coligados a universidades. O objetivo foi determinar se o cateter venoso central de segunda geração era eficiente na prevenção da colonização microbiana e infecção da corrente sanguínea em comparação a um cateter de controle não revestido. A hipótese zero seria que a incidência de infecção na corrente sanguínea seria a mesma ou pior em pacientes que receberam o cateter anti-séptico quando comparada aos pacientes que receberam os cateteres de controle. Os objetivos secundários consistiam de uma avaliação da segurança do produto, avaliação da microbiologia de infecções associadas a cateteres, e suscetibilidade microbiana à clorexidina e sulfadiazina de prata. Os conselhos de análise institucional de cada hospital aprovaram o protocolo. Pacientes adultos, que estavam sendo atendidos em unidades de terapia intensiva e que necessitavam de um cateter venoso central de triplo lúmen qualificavam-se para participação. Pacientes que estavam grávidas, eram alérgicos a clorexidina ou drogas à base de sulfa, estavam hospitalizadas por ferimentos resultantes de queimaduras, tinham doenças dermatológicas inflamatórias crônicas no local da inserção do cateter, eram suspeitos de estarem com uma infecção associada a cateteres ou estavam inscritos em outro ensaio investigativo não se qualificavam para participação. Todos os pacientes ou seus representantes autorizados concederam consentimento informado. O tamanho da amostra de estudo foi calculada com base em um índice esperado de infecção na corrente sanguínea relacionada a cateter de cerca de 4,5% no grupo de controle e de 1,5% no grupo recebendo o cateter anti-séptico. Permitindo-se uma taxa de desistência de 12%, 793 pacientes foram necessários para gerar um estudo com 80% de potência a um nível de significância estatística de 0,05.

Cateteres

Todos os cateteres eram cateteres venosos centrais 7F de poliuretano, com triplo lúmen, de 20 cm de comprimento, fabricados pela empresa Arrow International, Inc. (Reading, Pensilvânia). Cateteres de controle eram cateteres padrão, não revestidos, com triplo lúmen. Cateteres anti-sépticos (ARROWgard II Blue Plus, Arrow International, Inc.) foram revestidos com acetato de clorexidina e sulfadiazina de prata na superfície externa e clorexidina e acetato de clorexidina nas superfícies lúminais. Todos os cateteres eram indistinguíveis com referência à aparência e embalagem.

Procedimentos de randomização, Inserção de Cateter e Cuidados

Os pacientes foram designados aleatoriamente para recebimento de um cateter numerado individualmente e tinham a mesma probabilidade de serem designados a um ou outro grupo. O código de randomização foi desenvolvido usando um gerador de número aleatório computadorizado para selecionar blocos permutados. O comprimento do bloco era 4. A estratificação da randomização assegurava que os cateteres anti-sépticos e os cateteres de controle fossem uniformemente distribuídos nos grupos destinados a uma nova inserção e à troca dos fios-guia. Os pacientes foram designados aleatoriamente para cada um dos centros de estudo na razão 1:1. A alocação de cateteres foi ocultada sendo que os pacientes, a equipe de estudos e os assistentes do serviço de saúde desconheciam se os cateteres estavam revestidos ou não. Um subgrupo de pacientes de cada instituição (cerca de um terço dos pacientes) foi autorizado a receber um cateter de estudo inicial por meio de troca de um fio-guia. Quatro instituições também receberam um pequeno número de inserções para troca, onde um cateter de estudo poderia ser trocado por um cateter de estudo combinado (randomização e sigilo protegidos). A **Figura 1** mostra a distribuição dos pacientes. Os cateteres foram inseridos usando-se precauções com barreiras totalmente estéreis, o que incluía técnicos vestindo um avental estéril de manga comprida, luvas estéreis, chapéu e máscara, e usando um amplo campo estéril. Antes da inserção, fazia-se a limpeza da pele com 10% de iodopovidona (anti-sépticos à base de clorexidina não eram aprovados pela U.S. Food and Drug Administration (Agência Norte-Americana de Alimentos e Medicamentos) para inserção-preparação do local). Antes que um cateter de estudo fosse inserido

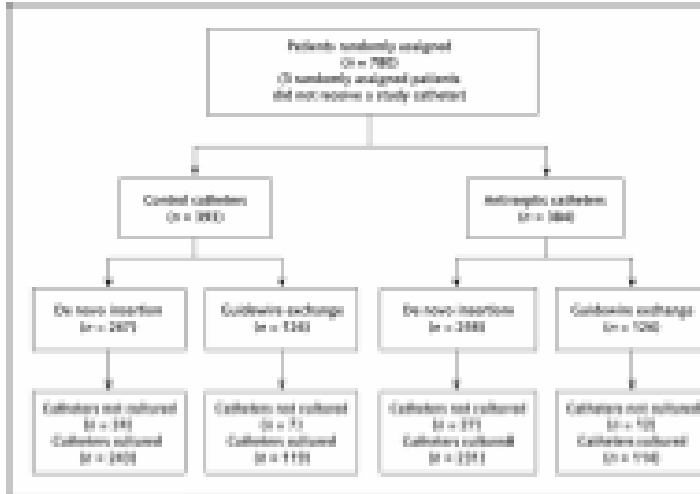
por meio de um fio-guia em um local pré-existente, o cubo do primeiro cateter era limpo com iodopovidona. A extremidade do cateter pré-existente era submetida a um teste microbiológico. Os locais de inserção recebiam um curativo de poliuretano transparente (OpSite 3000, Smith & Nephew, Inc., Largo, Flórida). Nenhum unguento antimicrobiano foi aplicado no local de inserção. Dependendo da rotina institucional, os curativos eram trocados a cada 72 a 96 horas usando-se um kit padronizado. No momento da troca do curativo, o local de inserção era limpo com iodopovidona. O médico que atendia o paciente tomava a decisão de remover o cateter.

Medições e Definições

No momento da inserção do cateter, os dados a seguir eram registrados: características demográficas do paciente, indicação de inserção de cateter, condições médicas subjacentes, indicação para internação na unidade de terapia intensiva, duração da internação hospitalar e duração da permanência na unidade de terapia intensiva, e pontuação da gravidade da doença (Escore de Avaliação da Fisiologia Aguda e Doença Crônica [APACHE] II). Os cateteres de estudo eram examinados diariamente. Os sinais e sintomas locais e sistêmicos de infecção eram anotados. Observava-se a presença de dispositivos intravasculares ou residentes, e anotava-se os antibióticos que eram administrados. No momento da remoção do cateter, um modelo circular de 20cm era colocado no local da inserção do cateter e um *swab* umedecido (Culturette, Becton Dickinson and Co., Sparks, Massachusetts) era usado para testar o local de inserção do pericater. O *swab* era enviado ao laboratório de microbiologia institucional, onde era usado para inocular uma placa de ágar-sangue. Os cateteres eram removidos usando-se uma técnica asséptica. A porção subcutânea do cateter era cortada do restante do cateter, e as 2 porções eram colocadas em sacos de plástico estéreis separados para transporte até o laboratório. A porção subcutânea do cateter era dividida em quatro segmentos de 2,5cm. Um meio neutralizador (Caldo ou Ágar Neutralizador D/E, Remel, Lenexa, Kansas) foi usado para minimizar qualquer efeito potencial de propagação antimicrobiana. Os segmentos proximais e distais foram cultivados usando-se o método da placa cilíndrica (11), e analogamente, segmentos proximais e distais foram cultivados usando-se a técnica de sonicação (12). Nos 2 centros, os cubos de cateteres foram cultivados usando-se *swabs* umedecidos. As hemoculturas foram obtidas a partir do cateter e de uma veia periférica ou de um paciente com suspeita de infecção associada a cateter. Os sinais e sintomas de uma infecção associada a cateter incluíam febre (temperatura > 38°C) sem outra fonte óbvia e sinais locais de infecção, tais como por exemplo eritema, celulite, drenagem purulenta ou sensibilidade excessiva. Todos os micróbios recuperados de culturas do sangue, cateter, pele ou outros locais do paciente eram remetidos para um laboratório central (University of Iowa, Cidade de Iowa, Iowa) para confirmação da identificação e teste de suscetibilidade.

Os cateteres foram definidos como colonizados caso as culturas revelassem no mínimo 15 unidades formadoras de colônias por segmento pelo método da placa cilíndrica ou no mínimo 100 unidades formadoras de colônias por segmento pelo método de sonicação. A infecção na corrente sanguínea relacionada a cateteres foi definida como a colonização de cateteres com hemoculturas positivas provenientes da corrente sanguínea periférica do mesmo organismo. A tipagem molecular por análise de ribotipo foi realizada em isolados da mesma espécie quando estes eram recuperados de locais múltiplos no mesmo paciente com um cateter colonizado (13). Se 2 ou mais isolados tivessem ribotipos idênticos, realizava-se a diferenciação molecular subsequente com eletroforese em gel de campo pulsado. O teste de suscetibilidade antimicrobiana à clorexidina e sulfadiazina de prata foi realizado utilizando-se uma técnica de Kirby-Bauer modificada em todas as cepas bacterianas recuperadas de cateteres colonizados (14). Resumidamente, os isolados microbianos foram inoculados em placas de ágar Mueller-Hinton (BBL Microbiology Systems, Cockeysville, Maryland) para obter crescimento confluyente. Um segmento de cateter de 0,5cm impregnado com clorexidina-sulfadiazina de prata foi inserido no ágar em posição perpendicular à superfície. As placas foram incubadas a 37°C por 24 horas, medindo-se a zona de inibição ao redor do segmento do cateter.

Figura 1. Distribuição dos cateteres de estudo inicial por tipo e método de inserção.



Os números de Cateteres não cultivados também são mostrados

[Legendas Figura 1]

Patients randomly assigned – Pacientes designados aleatoriamente

3 randomly assigned patients... - 3 pacientes designados aleatoriamente não receberam um cateter de estudo

Control catheters – Cateteres de controle

Antiseptic catheters – Cateteres anti-sépticos

De novo insertion – inserção nova

Guidewire exchange – troca de fio-guia

X catheters not cultured – X cateteres não cultivados

Análise Estatística

Uma análise modificada com intenção de tratar foi conduzida em todos os pacientes que receberam um cateter de estudo e tinham uma cultura de cateter. Análises de sensibilidade foram executadas para avaliar o impacto de pressupostos referentes a falta de dados de resultado. Foram construídas curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier para comparar grupos com referência ao tempo de colonização microbiana. O acompanhamento foi censurado na remoção do cateter. As comparações estatísticas foram realizadas utilizando uma estatística de *log-rank*. Um modelo de regressão de Cox estratificado no centro foi usado para estimar índices de risco com 95% de CIs, o que refletia proporção do índice de risco de colonização microbiana entre grupos, controle de aglomeração em pacientes nos centros e o ajuste de fatores potencialmente ambíguos nas estimativas de efeitos do tratamento. Somente cateteres iniciais de estudo foram considerados no teste principal de eficácia. O modelo de regressão de Cox incluiu testar variáveis de projeto como tipo de cateter, situação da inserção do cateter e variáveis possivelmente ambíguas. A comparação de índices de colonização e bacteremia, expressos como o número de eventos relatados por 1000 cateteres-dias foram analisado assumindo-se um modelo de Poisson, utilizando um teste exato de homogeneidade. Utilizamos o STATA, versão 8 (Stata Corp., Bryan, Texas) para a análise de regressão de Cox e o SAS, versão 8.2 (SAS Institute, Inc., Cary, Carolina do Norte) para as demais análises.

Adjudicação

Todos os casos de possível colonização de cateter ou bacteremia foram avaliados por 2 especialistas em doenças infecciosas, cegos no tocante aos grupos de estudo. Cada um dos médicos adjudicou os dados cegos separadamente. Casos discrepantes foram novamente revisados e um consenso alcançado.

Papel da Fonte de Financiamento

Este estudo foi financiado pela empresa Arrow International, Inc., por meio de contratos de pesquisa individual com instituições participantes. Diversos autores formularam o projeto de estudo em conjunto com a equipe da Arrow International. Os investigadores realizaram o estudo independentemente, porém a patrocinadora coletou e analisou inicialmente os dados. Todos os dados do estudo foram documentados por fontes. A preparação e aprovação deste manuscrito foi realizada independentemente pelos autores. Os autores tiveram plena autonomia nas decisões referentes à comunicação dos resultados e conteúdo deste ensaio.

RESULTADOS

Características do Paciente

Setecentos e oitenta pessoas foram inscritas no estudo (**Figura 1**). Três pacientes foram designados aleatoriamente mas não receberam um cateter de estudo e foram excluídos da análise complementar. Trezentos e noventa e três pacientes e 384 pacientes receberam cateteres de controle e cateteres anti-sépticos, respectivamente. A **Tabela 1** relaciona as condições mais freqüentemente observadas que aceleravam a internação na unidade de terapia intensiva, os fatores médicos de risco, as intervenções terapêuticas, variáveis laboratoriais, gravidade da doença, e dias de internação na unidade de terapia intensiva. Os dois grupos eram semelhantes com referência a todos os fatores registrados.

*Tabela 1. Características dos Pacientes**

Característica	Grupo de Cateteres de Controle	Grupo de Cateteres Anti-sépticos
Pacientes, <i>n</i>	393	384
Idade média (SD), <i>y</i>	61 (15.5)	60 (16.4)
Homens, %	60	61
Grupo étnico, %		
Branco	86	87
Afro-americano	7	8
Hispânico	4	4
Asiático	1	0.3
Americano Nativo	1	0.3
Outros	1	1
Disfunção principal do sistema orgânico no momento da internação na UTI, n (%)		
Cardiovascular	70 (18)	58 (15)
Neurológica	28 (7)	16 (4)
Respiratória	151 (38)	132 (34)
Gastrointestinal	75 (19)	103 (27)
Renal	12 (3)	17 (4)
Metabólica	4 (1)	3 (1)
Hematológica	10 (3)	6 (2)
Outras	12 (3)	10 (3)
Fator principal que acelerou a internação na UTI, n (%)		
Neoplasma	78 (20)	68 (18)
Infecção	50 (13)	42 (11)
Cardíaco (IM, angina, DCV, arritmia, ICC, parada cardíaca)	49 (12)	37 (10)
Necessidade pós-operatória de ventilação mecânica	30 (8)	17 (4)
Sepsis	28 (7)	27 (7)
Trauma	21 (5)	19 (5)
Hemorragia ou hipovolemia	14 (4)	17 (4)
Fatores médicos de risco, n (%)		
DAC ou ICC	196 (50)	159 (41)
Hemodiálise	42 (11)	41 (11)
Neoplasma	119 (30)	124 (32)
Diabete Tipo 1	62 (16)	62 (16)
DPOC	103 (26)	83 (22)
Hemorragia gastrointestinal	47 (12)	61 (16)
Infecção	248 (63)	222 (58)
Desnutrição	214 (55)	212 (56)

Intervenção terapêutica, n (%)		
NPT	124 (32)	131 (34)
Ventilação Mecânica	305 (78)	288 (75)
Produtos hematológicos	144 (37)	153 (40)
Antibióticos	359 (91)	353 (92)
Esteróides	116 (30)	118 (31)
Vasoconstritores	107 (27)	99 (26)
Tubo torácico	93 (24)	83 (22)
Tubo naso-gástrico	294 (75)	279 (73)
Cateter urinário	379 (96)	368 (96)
Cateter arterial	279 (71)	255 (66)
Variáveis laboratoriais médias (SD)		
Hematócrito	0.31 (0.053)	0.31 (0.05)
Contagem de Leucócitos, $\times 10^9$ células/l	13.8 (9.1)	13.6 (8.4)
Nível de nitrogênio uréico		
mmol/L	11.4 (8.9)	11.8 (9.3)
mg/dL	319 (24)	330 (26)
Nível de glicose		
mmol/L	9.6 (4.8)	9.2 (4.9)
mg/dL	173 (87)	167 (89)
Nível de albumina $\mu\text{mol/l}$	393 (212)	303 (136)
Escore médio de APACHE II (SD)	17 (7.3)	17 (7.5)
Tempo médio na UTI antes da inserção do CVC, d		
Inserção nova	4.5	4.0
Troca de fio-guia	4.8	6.5

* APACHE II - Avaliação da Fisiologia Aguda e Doença Crônica II; DAC – doença arterial coronariana; ICC – insuficiência cardíaca congestiva; DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica; CVC – cateter venoso central; UTI- Unidade de Terapia Intensiva; IM – infarto do miocárdio; TPN – nutrição parenteral total; DCV - doença cardíaca valvular.

Características dos Cateteres

A **Tabela 2** resume as características dos cateteres. Os dois grupos eram semelhantes com referência ao local de inserção do cateter e dificuldade de inserção. Os cateteres eram classificados como de difícil inserção se fosse necessário efetuar mais de 1 punctura percutânea e o operador considerasse o procedimento de inserção difícil. O número de cateteres inseridos por meio de troca do fio-guia versus nova inserção era análogo (**Figura 1**). Vinte e dois dos 252 (8,7%) cateteres que foram inseridos por meio de troca do fio-guia exibiram colonização do cateter original (não estudado). Doze pacientes estavam no grupo de cateteres anti-sépticos, e 10 pacientes estavam no grupo de cateteres de controle. Quinze dos cateteres de estudo (9 cateteres anti-sépticos e 6 cateteres de controle) foram removidos prontamente quando os dados da cultura do cateter original se tornaram disponíveis, e 7 dos cateteres de estudo permaneceram no local. Quarenta e três pacientes (19 com cateteres anti-sépticos e 24 com cateteres de controle) receberam 58 cateteres subsequentes por meio de troca de fio-guia (a randomização e sigilo ficaram protegidos). O cateter de estudo inicial foi considerado para avaliação de pontos finais principais. Todos os cateteres foram incluídos na análise de segurança. Trinta pacientes (12 com cateteres anti-sépticos e 18 com cateteres de controle) receberam 1 cateter subsequente; 11 pacientes (6 com cateteres anti-sépticos e 5 com cateteres de controle) receberam 2 cateteres subsequentes; e 2 pacientes (1 com um cateter anti-séptico e 1 com um cateter de controle) receberam 3 cateteres de estudo por meio de troca de fio-guia. Não houve diferença substancial na duração da cateterização entre os 2 grupos e entre os tipos de inserção (inserção nova vs troca de fio-guia). As razões para a remoção do cateter e aparência do local de inserção no momento da remoção do cateter foram análogos entre os grupos (**Tabela 2**).

Tabela 2. Características dos Cateteres de Estudo*

Característica	Grupo de Cateter de Controle	Grupo de Cateteres Anti-sépticos
Localização do CVC, n (%)		

Jugular interna	234 (60)	220 (57)
Subclávia	136 (35)	141 (37)
Femoral	23 (6)	22 (6)
Inserção difícil	46 (12)	42 (11)
Duração média de cateterização (faixa), h		
Inserção nova	142 (2-790)	123 (0.1-764)
Troca de fio-guia	120 (0.1-719)	124 (0.1-1109)
Razão da remoção do CVC, n (%)		
CVC não mais necessário	219 (55)	193 (51)
Óbito	28 (7)	35 (9)
Suspeita de infecção com sinais locais	26 (7)	25 (7)
Suspeita de infecção sem sinais locais	57 (14)	44 (12)
Oclusão do CVC ou trombose	9 (2)	10 (3)
Funcionamento inadequado do CVC	3 (1)	6 (1.8)
Outras	54 (14)	64 (17)
Aparência do local de inserção no momento da remoção do CVC, n (%)		
Eritema	54 (14)	61 (16)
Purulência	5 (1)	5 (1)
Sensibilidade	20 (5)	14 (4)
Edema ou endurecimento	12 (3)	14 (4)

- CVC – cateter venoso central

Colonização Microbiana de Cateteres e Bacteremia

Dos 780 pacientes inscritos no ensaio, 3 foram excluídos da análise porque não receberam um cateter de estudo. Setenta pacientes adicionais (9%) foram excluídos porque as culturas não foram retiradas no momento da remoção do cateter e os pontos finais do estudo não puderam ser avaliados. Cateteres não cultivados foram distribuídos proporcionalmente entre os 2 grupos (31 cateteres de controle e 39 cateteres anti-sépticos (**Figura 1**). Cinquenta e nove (16,3%) dos cateteres de controle e 32 (9,3%) dos cateteres anti-sépticos foram colonizados conforme determinado pelas técnicas de placa giratória ou de sonicação ($P = 0,01$). A **Tabela 3** resume o índice de colonização e a causa microbiana, e a **Figura 2** mostra o risco de colonização de cateter em cateteres iniciais de estudo. O modelo de regressão de Cox estratificado no centro resultou em um quociente de risco no grupo de cateteres revestidos de 0,45 (CI, 0,28 a 0,75) ($P < 0,01$) quando comparado ao grupo de cateteres de controle. Nenhuma outra variável além do tipo de cateter forneceu prognóstico significativo de colonização. Os potenciais fatores ambíguos incluídos no modelo foram a disfunção gastrointestinal no momento da internação na unidade de terapia intensiva, doença arterial coronariana subjacente, e dias de internação na UTI antes da inserção do cateter. Esses fatores foram escolhidos da lista de variáveis potenciais (**Tabela 1**) porque constituíram os únicos fatores com diferenças relevantes no grupo. Devido à falta de valores, o nível de albumina foi avaliado separadamente e não constituiu um importante fator ambíguo. Seiscentos e noventa e um pacientes foram incluídos na análise de regressão estratificada de Cox. As razões para a exclusão de pacientes foram as seguintes: 3 pacientes nunca receberam um cateter de estudo, 70 pacientes não tiveram medição de resultado, e 16 pacientes não possuíam dados sobre possíveis variáveis ambíguas potenciais. Para avaliar o impacto de pressupostos referentes aos 70 pacientes que não possuíam variáveis de resultados, o modelo de regressão estratificada de Cox foi re-estimado primeiramente presumindo-se que todos os 70 cateteres ausentes estavam colonizados e depois presumindo-se que todos aqueles cateteres estavam estéreis. Os quocientes estimados de risco nessas 2 análises foram de 0,70 (CI, 0,5 a 0,98) ($P = 0,04$) e 0,44 (CI, 0,28 a 0,71) ($P < 0,01$), respectivamente, fornecendo segurança de que os resultados principais eram sólidos no tocante a variáveis de resultados ausentes. O potencial de aglomeração de pacientes nos centros foi avaliado em um modelo que incluiu somente centro, tipo de cateter, situação da troca de cateter, e interação de centro por tratamento. Embora o quociente de risco de colonização de cateter variasse de 0,45 a 0,96 nos 6 centros com pelo menos 5 cateteres colonizados em cada grupo de paciente, não houve modificação estatisticamente significativa do efeito do tratamento por centro ($P = 0,91$).

Dos 15 cateteres de estudo que foram inseridos por meio de troca de fio-guia e removidos devido à colonização do cateter original não pertencente ao estudo, 6 foram colonizados (4 cateteres anti-sépticos e 2 cateteres de controle). Dos 7 cateteres de estudo que permaneceram no local apesar da colonização do cateter original não pertencente ao estudo, 2 foram colonizados no momento da remoção do cateter (1 cateter anti-séptico e 1 cateter de controle). Nenhum dos pacientes que teve uma inserção de fio-guia em um cateter de estudo em um local com colonização pré-existente de cateter apresentou bacteremia associada a cateter. Estafilococos coagulase-negativos foram os micróbios mais freqüentemente recuperados dos cateteres de controle e anti-sépticos (**Tabela 3**). O local de inserção femoral foi associado ao índice mais elevado de colonização microbiana de cateteres de controle (30%), seguido da veia jugular interna (19%) e subclávia (5%). O índice de colonização de cateteres anti-sépticos foi de 4,5% na localização femoral, 11% no local da veia jugular interna, e 4% na subclávia.

Nos centros que obtiveram cateteres de troca, 43 pacientes receberam 58 cateteres subseqüentes. Somente os cateteres iniciais de estudo foram incluídos na avaliação dos pontos finais principais (colonização ou bacteremia). Três dos cateteres de controle subseqüentes (9,7%) e nenhum dos cateteres anti-sépticos (0%) foram colonizados. Nenhum desses pacientes apresentou uma infecção na corrente sanguínea relacionada a cateteres.

Três casos de bacteremia definitivamente relacionadas a cateteres ocorreram no grupo de controle (1,24 por 1000 cateteres-dias; [CI, 0,26 a 3,62 por 1000 cateteres-dias]), comparados a 1 caso no grupo de cateteres anti-sépticos (0,42 por 1000 cateteres-dias; [CI, 0,01 a 2,34 por cateteres-dias]) (P = 0,6). A diferença na infecção na corrente sanguínea entre os grupo foi de 0,82 [CI, -1,71 a 3,34]. Dez casos de bacteremia foram considerados como possivelmente relacionados a cateteres (5 casos em cada grupo). Geralmente esses pacientes apresentaram bacteremia atribuível possivelmente a fontes secundárias outras que não o cateter, resultando em designações equivocadas. A inclusão de 10 possíveis casos resultou em índices de bacteremia de 3,27 por 1000 cateteres-dias (CI, 1,41 a 6,44 infecções na corrente sanguínea por 1000 cateteres-dias) e 2,48 por 1000 cateteres-dias (CI, 0,91 a 5,4 infecções na corrente sanguínea por 1000 cateteres-dias) no grupo de cateteres de controle e de cateteres anti-sépticos, respectivamente (P = 0,79). A diferença na infecção da corrente sanguínea entre os grupos foi de 0,79 (CI, 3,91 a 5,49). Não houve diferenças substancial quando novas inserções foram comparadas a inserções por troca de fios-guia. O número de infecções na corrente sanguínea impediu a análise por ambigüidade. A **Tabela 3** resume os índices de bacteremia e a causa microbiana.

Estudos da Colonização da Pele e do Cubo do Cateter e Tipagem Molecular

Foram realizadas culturas de pele em 330 pacientes com cateteres de controle e 349 pacientes com cateteres anti-sépticos no momento da remoção do cateter. Sessenta por cento dos pacientes com cateteres de controle tiveram culturas de pele positivas quando comparados a 51% dos pacientes com cateteres anti-sépticos (P = 0,01). Houve uma estreita associação entre micróbios recuperados da pele e aqueles recuperados dos cateteres colonizados. A tipagem molecular por análise de ribotipo demonstrou correspondência entre pelo menos 1 cepa recuperada da pele e 1 cepa recuperada do cateter em 61 de 77 (79,2%) cateteres avaliáveis. A correspondência foi observada em 43 de 53 (81%) dos cateteres de controle avaliáveis e em 18 de 24 (75%) dos cateteres anti-sépticos avaliáveis. Isolados microbianos estavam indisponíveis para ribotipagem em 6 dos 59 (10%) dos cateteres de controle que foram colonizados e em 8 dos 32 (25%) dos cateteres anti-sépticos que foram colonizados. Culturas de cubos foram realizadas somente em um pequeno número de pacientes (87 de 393 pacientes [22%] com cateteres de controle e 81 de 384 pacientes [21%] com cateteres anti-sépticos) e foram positivos em 1 paciente com um cateter de controle e em 1 paciente com um cateter anti-séptico .

Tabela 3. Colonização de Cateteres e Infecção na Corrente Sanguínea Associada ao Cateter Venoso Central Inicial de Estudo

Variável	Grupo de Cateter de	Grupo de Cateteres Anti-
----------	---------------------	--------------------------

	Controle	sépticos
Colonização definitiva e possível do cateter†, n (%)	59 (16.3)	32 (9.3)
Colonização/1000 catereres-dias	24.1	13.3
Inserção nova, n (%); índice/1000 d	42 (17.3); 23.8	17 (7.4); 10.4
Troca de fio-guia, n (%); índice/1000 d	17 (14.3); 24.9	15 (13); 19.1
Características microbiológicas, n		
Estafilococos coagulase-negativos	42	22
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	4
<i>Enterococcus sp.</i>	6	6
Difteroides	12	3
Bacilos gram-negativos	9	1
<i>Candida sp.</i>	2	4
Outros	1	2
Polimicrobiana	19	9
ICS definitivamente associada a CVC, n (%)	3 (0.8)	1 (0.3)
ICS/1000 catereres-dias	1.24	0.42
Inserção nova, n (%); índice/1000 d	3 (1.25); 1.7	1 (0.4); 0.6
Troca de fio-guia, n (%); índice/1000 d	0	0
Características microbiológicas, n		
<i>S. aureus</i>	2	0
<i>Enterococcus sp.</i>	0	1
Bacilos gram-negativos	1	0
<i>Candida sp.</i>	0	1
Polimicrobiana	0	1
ICS definitivamente e possivelmente associada a CVC, n (%)‡	8 (2.2)	6 (1.7)
ICS/1000 catereres-dias	3.27	2.48
Inserção nova, n (%); índice/1000 d	6 (2.5); 3.4	2 (0.9); 1.2
Troca de fio-guia, n (%); índice/1000 d	2 (1.7); 2.9	4 (3.5); 5.1
Características microbiológicas, n		
Estafilococos coagulase-negativos	2	1
<i>S. aureus</i>	3	1
<i>Enterococcus sp.</i>	2	2
Bacilos gram-negativos	1	0
<i>Candida sp.</i>	0	3
Outros	1	0
Polimicrobiana	1	2

*ICS – infecção da corrente sanguínea; CVC – cateter venoso central

† 3 possíveis colonizações foram adjudicadas: 2 em cateteres de controle e 1 em cateter anti-séptico.

‡ 10 possíveis bacteremias foram adjudicadas: 5 em cateteres de controle e 5 em cateteres anti-sépticos.

Testes de Suscetibilidade *In Vitro*

Isolados microbianos recuperados de cateteres colonizados ou da corrente sanguínea de pacientes com bacteremia associada a cateteres foram submetidos a testes de suscetibilidade à clorexidina e sulfadiazina de prata (**Tabela 4**). Em geral, as zonas de inibição foram análogas em organismos recuperados de cateteres anti-sépticos e de controle.

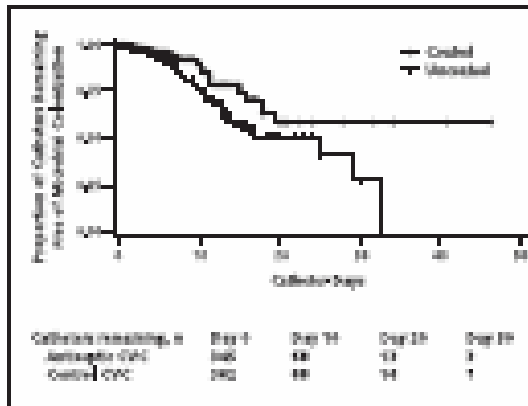
Eventos Adversos Não Infeciosos Relacionados a Cateteres

Todos os cateteres (iniciais e subseqüentes) foram incluídos na análise de segurança. Índices comparáveis de eventos adversos foram observados entre os 2 grupos. Quarenta e três pacientes (10,9%) com cateteres de controle e 41 pacientes (10,7%) com cateteres anti-sépticos faleceram. Os investigadores atribuíram todos os falecimentos a condições subjacentes. Nove (2,3%) eventos adversos associados a cateteres (classificados pelos investigadores como definitivamente relacionados ou possivelmente relacionados), que consistiram de pneumotórax, trombose, hematoma, hemotórax, reação alérgica, e embolia pulmonar, foram descritos em pacientes com os cateteres de controle. Analogamente, 7 (1,8%) eventos adversos associados a cateteres, que consistiram de pneumotórax, trombose, embolia aérea, hematoma, e reação alérgica, foram observados entre pacientes com cateteres anti-sépticos. Um paciente no grupo de controle e 2

pacientes no grupo de cateteres anti-sépticos tiveram uma reação dermatológica alérgica (não anafilática) considerada pelos investigadores como sendo possivelmente atribuível aos cateteres de estudo. Cada um desses pacientes estava recebendo diversos agentes farmacológicos que podem ter sido responsáveis pela condição dermatológica observada.

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier demonstrando os cateteres iniciais de estudo livres de colonização microbiana versus tempo

[legendas da figura:]
 Coated – revestido
 Uncoated – não revestido
 Proportion of catheters remaining... – Proporção de cateteres que permaneceram isentos de colonização microbiana
 Catheters remaining - Cateteres permanecendo
 Antiseptic CVC – CVC anti-séptico
 Control CVC – CVC de controle



O círculo aberto indica o ponto em que o cateter foi censurado. Cateteres venosos centrais de clorexidina-sulfadiazina de prata tinham possibilidade substancialmente menor de serem colonizados por micróbios durante seu período de uso clínico do que os cateteres de controle não revestidos ($P \leq 0,01$, teste de *log-rank*). O percentual de cateteres isentos de colonização (e o erro padrão) no 10º, 20º e 30º dia em cateteres de controle e anti-sépticos revestidos, respectivamente, são os seguintes: 10º dia: 75,7% (3,6%) e 87,6% (3,00%); 20º dia: 51,5% (6,4%) e 58,8%(8,0%); e 30º dia: 27,5% (13,2%) e 58,8% (8,0%). CVC = Cateter venoso central

Tabela 4. Suscetibilidade *In Vitro* à Clorexidina e Sulfadiazina de Prata de Organismos Colonizando e Infectando Cateteres Anti-sépticos e de Controle Determinada por Teste de Difusão em Ágar*

Categoria do Cateter	Organismo	Testado, n	Zona de inibição do crescimento, mmt		
			Faixa	50%	Média
Anti-séptico	<i>Candida spp.</i>	9	12-16	13	14
	Estafilococos coagulase-negativos	35	14-25	19	19
	<i>Enterococcus spp.</i>	8	10-14	10	11
	BHS	3	16-18	17	17
	<i>Corynebacterium spp.</i>	2	18-24	18	21
	<i>Micrococcus sp.</i>	1	19	-	-
	<i>Enterobacter sp.</i>	1	14	-	-
	<i>Serratia sp.</i>	1	8	-	-
	<i>Staphylococcus aureus</i>	2	16-19	17	17
	Todos revestidos	62	8-25	17	17
Controle	<i>Candida spp.</i>	2	14-18	14	16
	Estafilococos coagulase-negativos	70	14-21	18	18
	<i>Enterococcus spp.</i>	12	10-15	13	13
	BHS	13	13-21	14	15
	<i>Corynebacterium spp.</i>	11	17-26	23	20
	<i>Micrococcus sp.</i>	1	18	-	-
	<i>Aerococcus sp.</i>	1	15	-	-
	<i>Acinetobacter sp.</i>	1	8	-	-

<i>Citrobacter</i> sp.	1	10	-	-
<i>Escherichia coli</i>	2	14	14	14
<i>Enterobacter</i> sp.	2	9-10	9	10
<i>Neisseria</i> sp.	1	17	-	-
<i>Proteus</i> sp.	1	8	-	-
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	9	-	-
<i>Serratia</i> sp.	1	8	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	13	16-19	14	15
Todos não revestidos	133	8-26	16	17

*BHS – *Streptococcus beta-hemolítico*

† Zona de inibição circundando o cateter revestido com clorexidina e sulfadiazina de prata em teste de difusão de ágar. 50% = o tamanho das zonas (em milímetros) englobando 50% dos isolados testados.

DISCUSSÃO

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) relata que cerca de 53% dos pacientes adultos em unidades de terapia intensiva recebem um cateter venoso central em determinado dia (15). Infecções relacionadas a cateteres venosos centrais acham-se associadas a uma expressiva mortalidade, morbidade e custo excedente, tornando-as particularmente merecedoras de medidas preventivas. O CDC estabeleceu a meta de reduzir eventos adversos associados a cateteres em 50% como um de seus principais desafios para a segurança dos pacientes (16). Estudos anteriores indicam que cerca de 50% das infecções resultam de micróbios que obtêm acesso aos cateteres a partir da superfície cutânea, ao passo que 50% das infecções remanescentes resultam de contaminação do cubo e do sistema de infusão (9, 10). Nosso estudo apóia a premissa de que a colonização de cateteres de curta permanência, não tunelados, resulta amplamente da flora da pele do paciente e envolve inicialmente a superfície externa do cateter. Uma vez que os organismos (principalmente estafilococos coagulase-negativos) obtêm acesso ao dispositivo, a infecção deriva de sua capacidade de aderir, proliferar e elaborar um biofilme (17, 18). Portanto, para evitar a infecção, os cateteres foram modificados de modo a reduzir a aderência e proliferação microbiana.

Este ensaio examinou a eficácia de um cateter anti-séptico de segunda geração com maior concentração de clorexidina na superfície externa e clorexidina na superfície luminal para impedir a infecção. O cateter anti-séptico de segunda geração pareceu ter mais eficácia do que o cateter de primeira geração, tanto nos modelos *in vitro* como *in vivo* (19). A produção e comercialização do cateter anti-séptico de primeira geração está sendo excluída gradualmente pelo fabricante. A clorexidina é um agente anti-séptico eficaz e ativo contra quase todos patógenos nosocomiais (20). Raramente se observa resistência. A sulfadiazina de prata, há muito tempo usada de forma tópica e ativa contra um amplo espectro de patógenos potenciais, é bem tolerada; todavia, a resistência bacteriana foi descrita em diversos patógenos (21).

O cateter anti-séptico demonstrou um efeito protetor na prevenção da colonização bacteriana (9,3% [13,3 cateteres colonizados por 1000 cateteres-dias] vs. 16,3% [24,1 cateteres colonizados por 1000 cateteres-dias]; $P < 0,01$). Houve um número menor de infecções definitivas na corrente sanguínea relacionadas a cateteres em pacientes no grupo de cateteres anti-sépticos (0,42 infecção na corrente sanguínea por 1000 cateteres-dias versus 1,24 infecções na corrente sanguínea por 1000 cateteres-dias); todavia, essa diferença não foi estatisticamente significativa e não se pode atingir nenhuma conclusão no tocante à prevenção da infecção na corrente sanguínea. Em retrospecto, nosso estudo teve menos impacto neste aspecto devido a uma superestimativa da prevalência de infecções da corrente sanguínea relacionadas a cateteres. Ainda assim, o primeiro passo na patogênese da infecção relacionada a cateteres é a colonização do dispositivo, que pode servir de marcador indireto de infecção na corrente sanguínea (22). O reduzido índice de infecção na corrente sanguínea no grupo de controle (1,24 infecções na corrente sanguínea por 1000 cateteres-dias) não é digno de nota e pode ter sido influenciado por diversos fatores. A atenção cuidadosa às práticas assépticas na inserção e o cuidado dos cateteres foi obrigatório. Foram usadas as precauções de uma barreira totalmente estéril durante a inserção dos cateteres, utilizando-se kits e procedimentos padronizados para trocar os curativos

dos cateteres. Essas medidas demonstraram reduzir substancialmente o risco de infecções associadas a cateteres (1, 23). Além disso, o uso de definições precisas e tipagem molecular pode ter evitado o superdiagnóstico. Uma limitação do estudo é que as culturas não foram realizadas no momento da remoção do cateter em 70 pacientes, impossibilitando a avaliação do estado de colonização do cateter nesses casos. Esses pacientes foram excluídos da consideração na análise modificada de intenção-de-tratar. É improvável que isso tenha causado um desvio substancial porque as culturas ausentes foram distribuídas uniformemente entre os grupos e pareceram ser aleatórias. Além disso, nas análises de sensibilidade, nas quais se presumiu que cateteres ausentes estavam colonizados ou estéreis, as diferenças estatisticamente significativas no grupo permaneceram abaixo de cada conjunto de pressupostos, fornecendo garantia adicional de que os resultados principais foram sólidos.

Embora nosso estudo não tenha sido um ensaio comparativo com o cateter de minociclina-rifamicina (antibiótico), os índices de colonização e infecção observados nos pacientes no grupo do cateter anti-séptico são semelhantes aos índices observados em pacientes com cateteres de minociclina-rifamicina em 2 estudos publicados anteriormente (a colonização foi de 8% e 7,9%, e o índice de infecção na corrente sanguínea foi de 0 e 0,3 por 1000 cateteres-dias, respectivamente) (10, 24). Embora se devesse conduzir um ensaio aleatório comparando esses dispositivos, seria logisticamente difícil executá-lo, uma vez que uma grande amostra seria necessária para demonstrar uma diferença estatisticamente significativa entre os 2 tipos de cateteres.

Este estudo apóia a recomendação de que um cateter deve ser prontamente removido se for inserido por meio de uma troca de fio-guia mediante surgimento de uma infecção relacionada a cateter ou em condições emergentes, não assépticas (2, 25). Constatou-se que 6 dos 15 (40%) cateteres de estudo (6 cateteres de controle e 9 cateteres anti-sépticos) inseridos por meio de troca de fio-guia e removidos prontamente devido à colonização do cateter original foram colonizados (2 cateteres de controle e 4 cateteres anti-sépticos). Igualmente, dos 7 cateteres (4 cateteres de controle e 3 cateteres anti-sépticos) que permaneceram no local apesar da colonização do cateter original, 2 (29%) foram colonizados no momento da remoção (1 cateter de controle e 1 cateter anti-séptico). Embora o tamanho de nossa amostra fosse pequeno, parece que o risco de colonização de um cateter inserido em um local contaminado (36%) é maior do que o índice geral de colonização (12%) quando se mantém a assepsia na inserção. O revestimento antimicrobiano não parece oferecer um efeito protetor na instalação de uma contaminação do local de inserção (índice de colonização, 5 de 12 [42%] em cateteres anti-sépticos vs. 3 de 10 [30%] em cateteres de controle).

Um dos objetivos desse estudo foi avaliar a segurança do dispositivo devido ao aumento da concentração de clorexidina incorporada ao cateter. Não se observou nenhum caso de reação alérgica definitivamente relacionada ao cateter. No momento da remoção, os cateteres anti-sépticos não apresentaram um grau superior de eritema ou de outros sinais de inflamação no local de inserção do que os cateteres de controle. Deve-se observar que alguns dados vinculam a ascendência japonesa à sensibilidade à clorexidina (26) e que somente 0,3% dos pacientes que receberam cateteres anti-sépticos em nosso estudo eram de origem asiática. É duvidoso que uma amostra tão pequena pudesse levar à distinção de alguma preocupação com segurança nesse subgrupo populacional.

Teoricamente, o uso prolongado de agentes anti-sépticos pode levar ao surgimento de resistência microbiana. Pequenas quantidades de agentes anti-sépticos usados para revestir o cateter de clorexidina-sulfadiazina de prata difundem-se do cateter e podem ser detectados na corrente sanguínea. Portanto, a flora residente poderá ficar exposta aos agentes anti-sépticos, sendo possível o surgimento de resistência (27). É tranquilizador verificar que as zonas de inibição à clorexidina e sulfadiazina de prata foram análogas em micróbios recuperados de pacientes que receberam o cateter de controle ou o cateter anti-séptico. A duração média de cateterização foi de 5,1 dias em pacientes com cateteres anti-sépticos, e uma experiência maior com a cateterização de duração mais prolongada será necessária para avaliar de forma mais completa a propensão para surgimento de resistência.

A infecção da corrente sanguínea relacionada a cateteres em pacientes nas unidades de terapia intensiva custa cerca de \$30.000 por episódio (2, 5, 6, 28). Uma meta-análise anterior indica que quando os índices referenciais básicos da infecção relacionada a cateteres são de aproximadamente 5%, o uso do cateter anti-séptico de primeira geração apresenta eficiência de custo (29). **O CDC recomenda considerar os cateteres revestidos com anti-sépticos ou antibiótico nas populações onde o índice de infecção exceder 3,3 por 1000 cateteres-dias apesar da aderência a outras estratégias preventivas (2). No estudo atual, alcançou-se um índice referencial básico de infecções na corrente sanguínea de 3,3 por 1000 cateteres-dias (tanto uma bacteremia definitiva quanto possível) quando precauções de barreira totalmente estéril e um protocolo de troca padronizada de curativos foram seguidos. O uso de clorexidina para preparação do local de inserção poderá reduzir ainda mais a infecção associada a cateteres (28, 30). Todavia, no estudo atual, o reduzido índice de infecção não parece refletir a experiência padrão nas unidades de terapia intensiva nos Estados Unidos.** O CDC relatou que os índices de infecção na corrente sanguínea associadas a cateteres encontram-se na faixa de 2,9 a 8,5 por 1000 cateteres-dias (índice médio, 4,9 por 1000 cateteres-dias) dependendo do tipo de unidade de terapia intensiva estudada (31). Claramente, deve-se dar mais ênfase à inserção e cuidado adequados do cateter. A aderência a diretrizes que enfatizem técnicas assépticas parece reduzir a taxa de infecções na corrente sanguínea relacionadas a cateteres a um nível inferior ao limiar de custo-eficácia demonstrado em estudos anteriores com cateteres assépticos de primeira-geração (2, 29). Todavia, em situações nas quais a taxa de infecção relacionada a cateteres permanecer abaixo desse limiar, o cateter de clorexidina-sulfadiazina de prata poderá ser uma opção viável para reduzir os índices de infecção.

Concluindo, este estudo demonstra que o **cateter anti-séptico de segunda geração revestido com clorexidina e sulfadiazina de prata nas superfícies internas e externas é eficaz na prevenção da colonização microbiana e, no grupo estudado, não está associado a excesso de eventos adversos, hipersensibilidade, ou surgimento de resistência anti-séptica microbiana.** A diminuição da colonização bacteriana, um passo crucial na patogênese da infecção associada a cateteres, poderá ser correlacionada à prevenção da bacteremia relacionada a cateteres. Os clínicos devem observar que **o reduzido índice de bacteremia no grupo de controle poderá ter sido atribuível à atenção cuidadosa a técnicas inserção asséptica e cuidados do cateter.** Este estudo apóia a recomendação de que cateteres inseridos em locais colonizados por meio de troca de fio-guia ou sob condições emergentes, não assépticas, devem ser removidos. **O estudo adicional se justifica para demonstrar a eficácia do cateter anti-séptico em comparação a cateteres revestidos com antibiótico, para monitorar o surgimento da resistência antimicrobiana, e para avaliar a eficiência de custo.**

Da University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska; Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; Hartford Hospital, Hartford, e University of Connecticut, Farmington, Connecticut; Rhode Island Hospital e Brown Medical School, Providence, Rhode Island; Rochester General Hospital, Rochester, Nova York; University of Washington, Seattle, Washington; University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pensilvânia; University of Iowa, Iowa City, Iowa; University of Wisconsin, Madison, Wisconsin; e Wake Forest University, Winston-Salem, Carolina do Norte.

Observação: Este estudo foi apresentado na forma de resumo (Resumo K-2047) na 41ª Conferência de Interciência sobre Agentes Antimicrobianos e Quimioterapia, Chicago, Illinois, 16–19 de dezembro de 2001.

Agradecimentos: Os autores agradecem às numerosas pessoas em cada um dos centros participantes que auxiliaram na condução deste ensaio, inclusive os coordenadores do estudo, enfermeiras pesquisadoras e equipe de laboratório. Eles agradecem igualmente ao Dr. Orlando Morejon por iniciar o ensaio na University of Connecticut Health Center; e Alison Nelson, Mindy Liss, Greg Maislin, e Michael Feldstein pela análise estatística de dados.

Concessão de Apoio: Pela Arrow International, Inc.

Potenciais Conflitos Financeiros de Interesse: *Consultorias:* J.M. Civetta (Arrow International), L.A. Mermel (3M); *Honorários:* M.E. Rupp (Arrow International), T.M. Perl (Edwards Life Science), L.A. Mermel (3M); *Recebimento de Subvenções:* M.E. Rupp (Arrow International), S.J. Lisco (Arrow International), T.M. Perl (Arrow International), K. Keating (Arrow International), J.M. Civetta (Arrow International), L.A. Mermel (3M, Johnson & Johnson, Micrologix), D. Lee (Arrow International), E.P. Dellinger (Arrow International), M. Donahoe (Arrow International), D. Giles (Arrow International), M.A. Pfaller (Arrow International), R. Sherertz (Arrow International).

Solicitações de Reimpressões Simples: Dr. Mark E. Rupp, 984031 Nebraska Medical Center, Omaha, NE 68198-4031; e-mail, merupp@unmc.edu.

REFERÊNCIAS

1. **Mermel LA.** Prevention of intravascular catheter-related infections. *Ann Intern Med.* 2000;132:391-402. [PMID: 10691590]
2. **Centers for Disease Control and Prevention.** Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51:1-32.
3. **Byers K, Adal K, Anglim AM, Farr B.** Case fatality rate for catheter-related bloodstream infections (CRBSI): a meta-analysis [Abstract]. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1995;16(2 Suppl):23.
4. **Farr BM.** Nosocomial infections related to use of intravascular devices inserted for short-term vascular access. In: Mayhall CG, ed. *Hospital Epidemiology and Infection Control.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999:157-64.
5. **Pittet D, Tarara D, Wenzel RP.** Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA.* 1994;271:1598-601. [PMID: 8182812]
6. **Heiselman D.** Nosocomial bloodstream infections in the critically ill. *JAMA.* 1994;272:1819-20. [PMID: 7990208]
7. **Rello J, Ochagavia A, Sabanes E, Roque M, Mariscal D, Reynaga E, et al.** Evaluation of outcome of intravenous catheter-related infections in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1027-30. [PMID: 10988125].
8. **Dimick JB, Pelz RK, Consunji R, Swoboda SM, Hendrix CW, Lipsett PA.** Increased resource use associated with catheter-related bloodstream infection in the surgical intensive care unit. *Arch Surg.* 2001;136:229-34. [PMID:11177147].
9. **Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA.** Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1997;127:257-66. [PMID: 9265424].
10. **Darouiche RO, Raad II, Heard SO, Thornby JI, Wenker OC, Gabrielli A, et al.** A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. Catheter Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340:1-8. [PMID: 9878638].
11. **Maki DG, Weise CE, Sarafin HW.** A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med.* 1977;296:1305-9. [PMID: 323710].
12. **Sherertz RJ, Raad II, Belani A, Koo LC, Rand KH, Pickett DL, et al.** Three-year experience with sonicated vascular catheter cultures in a clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol.* 1990;28:76-82. [PMID: 2405016].

13. **Pfaller MA, Hollis RJ.** Automated ribotyping. In: Persing DH, ed. *Molecular Microbiology: Diagnostic Principles and Practice*. Washington, DC: ASM Pr; 2004:245-58.
14. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. Approved Standard. 7th ed. NCCLS document M2-A7. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2000.
15. **National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS)** system report, data summary from January 1992-April 2000, issued June 2000. *Am J Infect Control*. 2000;28:429-48. [PMID: 11114613].
16. **Centers for Disease Control and Prevention. Division of Healthcare Quality Promotion (DHQP).** CDC's Seven Healthcare Safety Challenges. Posted 23 August 2001. Accessed at www.cdc.gov/ncidod/hip/challenges.htm on 22 August 2005.
17. **Götz F.** *Staphylococcus* and biofilms. *Mol Microbiol*. 2002;43:1367-78. [PMID: 11952892].
18. **Rupp ME, Archer GL.** Coagulase-negative staphylococci: pathogens associated with medical progress. *Clin Infect Dis*. 1994;19:231-43. [PMID: 7986894]
19. **Bassetti S, Hu J, D'Agostino RB Jr, Sherertz RJ.** Prolonged antimicrobial activity of a catheter containing chlorhexidine-silver sulfadiazine extends protection against catheter infections in vivo. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:1535-8. [PMID: 11302823].
20. **Denton GW.** Chlorhexidine. In: Block SS, ed. *Disinfection, Sterilization, and Preservation*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:321-36.
21. **Weber DJ, Rutala WA.** In: Block SS, ed. *Disinfection, Sterilization, and Preservation*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:415-30.
22. **Rijnders BJ, Van Wijngaerden E, Peetermans WE.** Catheter-tip colonization as a surrogate end point in clinical studies on catheter-related bloodstream infection: how strong is the evidence? *Clin Infect Dis*. 2002;35:1053-8. [PMID:12384838].
23. **Raad II, Hohn DC, Gilbreath BJ, Suleiman N, Hill LA, Brusio PA, et al.** Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1994;15: 231-8. [PMID: 8207189].
24. **Raad I, Darouiche R, Dupuis J, Abi-Said D, Gabrielli A, Hachem R, et al.** Central venous catheters coated with minocycline and rifampin for the prevention of catheter-related colonization and bloodstream infections. A randomized, double-blind trial. The Texas Medical Center Catheter Study Group. *Ann Intern Med*. 1997;127:267-74. [PMID: 9265425].
25. **Armstrong CW, Mayhall CG, Miller KB, Newsome HH Jr, Sugerman HJ, Dalton HP, et al.** Prospective study of catheter replacement and other risk factors for infection of hyperalimentation catheters. *J Infect Dis*. 1986;154:808-16.[PMID: 3095437].
26. Potential hypersensitivity reactions to chlorhexidine-impregnated medical devices. Food and Drug Administration Public Health Notice. Posted 11 March 1998. Available from the U.S. Food and Drug Administration. Accessed at www.fda.gov/cdrh/chlorhex.html on 17 October 2004.
27. **Tambe SM, Sampath L, Modak SM.** In vitro evaluation of the risk of developing bacterial resistance to antiseptics and antibiotics used in medical devices. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47:589-98. [PMID: 11328769].

28. Crnich CJ, Maki DG. The promise of novel technology for the prevention of intravascular device-related bloodstream infection. I. Pathogenesis and short-term devices. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1232-42. [PMID: 11941550]

29. Veenstra DL, Saint S, Sullivan SD. Cost-effectiveness of antiseptic-impregnated central venous catheters for the prevention of catheter-related bloodstream infection. *JAMA.* 1999;282:554-60. [PMID: 10999983].

30. Chaiyakunapruk N, Veenstra DL, Lipsky BA, Saint S. Chlorhexidine compared with povidone-iodine solution for vascular catheter-site care: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2002;136:792-801. [PMID: 12044127].

31. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003. *Am J Infect Control.* 2003;31:481-98. [PMID: 14647111].