



imprimir

INFORMAÇÕES

Arrow Gard Blue - Prevenção de Infecção em CVC

Papel da Indústria

O investigador principal redigiu o protocolo original de estudo de forma totalmente independente. A Arrow International revisou e cooperou com o protocolo, porém a condução do estudo, a análise de dados, e o relatório dos resultados são totalmente independentes da Arrow International.

Resultados

Características do Paciente e do Cateter

Mais de 90% dos pacientes convidados a participar de nosso estudo concordaram em participar. Um total de 442 cateteres de estudo foi originalmente incluído no estudo; 20 cateteres de controle e 19 cateteres anti-sépticos foram considerados não passíveis de avaliação porque foram removidos no prazo de 8 horas ou porque não puderam ser cultivados. Dados completos foram obtidos de 403 cateteres (195 cateteres de controle e 208 cateteres anti-sépticos) em 158 pacientes.

Os pacientes e os cateteres nos dois grupos eram semelhantes no tocante a fatores de risco predispondo a infecção nosocomial [27], inclusive a experiência do médico ao inserir cateteres e a dificuldade de inserção (Tabela 1). A maioria dos cateteres de cada grupo foi usada em pacientes altamente vulneráveis a infecção nosocomial, conforme demonstrado pelos elevados escores do APACHE II (média 14 em cada grupo), numerosos dispositivos médicos invasivos, e hiperglicemia ou hipoalbuminemia freqüentes. A colonização cutânea do local de inserção antes da inserção do cateter, um potente fator de risco na infecção relacionada a cateteres [1], também foi análoga nos dois grupos.

Tabela 1. Características dos Pacientes e Cateteres*

Variável	Cateteres de Controle (n=195)	Cateteres anti-sépticos (n=208)
Pacientes, n	86	72
Idade média \pm SD, y	47 \pm 18	49 \pm 18
Fatores de risco do hospedeiro, %		
Trauma	33	39
Cirurgia recente	43	33
Azotemia	25	25
Diabetes	10	11
Fatores de risco terapêutico, %		
Outras linhas intravasculares	90	93
Cateteres urinários	91	94
Ventilação mecânica	82	82
Corticosteróides	22	20
Variáveis laboratoriais médias		
Hematócrito	0,29	0,29
Nível de glicose, mg/dl	210	199
Nível de albumina, g/L	28	29
Escore médio de APACHE \pm SD	13 \pm 5	14 \pm 5
% de Cateteres		
Colocados em novo local	59	47
Colocados em um local antigo por meio de um fio-guia	41	53 +
Inserção difícil	13	9
Localização		
Veia subclávia	61	60

Veia jugular interna	19	18
Veia femoral	20	22
Duração média da cateterização \pm SD, h	145 \pm 82	143 \pm 67
Colonização média do local de inserção \pm SD <i>log de unidades formadoras de colônias</i>		
Antes da desinfecção e inserção de cateteres	2,3 \pm 1,5	2,1 \pm 1,6
Na remoção de cateter	2,0 \pm 1,2	1,2 \pm 1,4 +/-

*APACHE II – Avaliação de Fisiologia Aguda ou Doença Crônica II

† P = 0,003

‡ P = 0,001

A maioria dos cateteres de cada grupo havia sido inserida na veia subclávia ou na veia jugular interna. Mais cateteres do grupo anti-séptico haviam sido colocados no antigo local por meio de um fio-guia (53% comparados a 42%; $P = 0,03$). Os cateteres permaneciam no local por 6 dias em média em cada grupo.

Atividade Antimicrobiana na Superfície do Cateter

Nenhuma atividade antimicrobiana na superfície foi detectável em cateteres de controle não utilizados, ao passo que cateteres anti-sépticos não utilizados demonstravam atividade contra todas as sete espécies testadas, incluindo *P. aeruginosa* e *C. albicans* (zonas de inibição: 4,5 a 8,5 mm).

Os cateteres de controle removidos de pacientes que estavam recebendo antibioticoterapia sistêmica eventualmente demonstraram nível reduzido de atividade de superfície que não estava relacionada ao tempo durante o qual os cateteres haviam permanecido no local (zona média de inibição, \pm SD, 1,7 \pm 2,8 mm); em oposição, os cateteres anti-sépticos demonstravam atividade residual de superfície uniforme (zona média de inibição: 5,4 \pm 2,2 mm; $P < 0,002$) que declinava após períodos prolongados *in situ*. Foi observada atividade antimicrobiana em cateteres anti-sépticos que haviam permanecido no local por até 15 dias.

Tolerância

Embora a ocorrência de eritema no local de inserção fosse mais freqüente no grupo de cateteres anti-sépticos do que no grupo de controle (54% comparado a 35%; $P < 0,01$) (Tabela 2), a maior parte dos casos de eritema era suave (pontuação 1 em uma escala de 0 a 2 [21]). Por outro lado, a sensibilidade era mais freqüente em cateteres de controle (49% comparada a 34% no grupo de cateteres anti-sépticos; $P < 0,01$). Quando se determinava a pontuação dos locais de inserção no tocante a todos marcadores inflamatórios [21], não se observava nenhuma diferença clínica expressiva entre os dois grupos. Nenhum paciente de qualquer grupo experimentou hipersensibilidade local ou sistêmica ou toxicidade atribuída a um cateter de estudo.

Tabela 2. Condição dos Locais de Inserção de Cateter mediante Remoção do Cateter

Variável	Locais de Avaliação	
	Cateteres de Controle (n=195)	Cateteres anti-sépticos (n=208)
Coceira, %	32	27
Dor, %	27	23
Eritema, %	35	54*
Sensibilidade, %	49	34*
Pontuação inflamatória média composta \pm SD1	1,4 \pm 1,2	1,4 \pm 1,2

* $P < 0,01$

†Ver referência 21

Foram detectadas concentrações muito reduzidas de clorexidina (60 a 215 ng/ml) e prata (45 a 73 ng/ml) no sangue de 1 entre 12 pacientes testados com um cateter anti-séptico; 6 pacientes demonstraram concentrações muito reduzidas de

sulfadiazina (0,3 a 8,9 µg/ml).

Apurações Microbiológicas

Colonização Cutânea dos Locais de Inserção

Culturas referenciais de pele realizadas antes da inserção do cateter demonstraram cerca de $10^{2,2}$ unidades formadoras de colônias por local em cada grupo (Tabela 1). A maior parte da colonização ocorria por estafilococos coagulase-negativos; todavia, foi encontrada colonização do local por *S. aureus*, enterococos, bacilos gram-negativos ou espécies de *Cândida* em cerca de 10% dos cateteres de cada grupo. No momento da remoção do cateter, a colonização cutânea foi inferior no grupo de cateteres anti-sépticos ($10^{1,2} \pm 1,4$ unidades formadoras de colônias comparadas a $10^{2,0} \pm 1,2$ unidades formadoras de colônias; $P < 0,001$).

Contaminação de Cubos e Infusões de Cateteres

A contaminação microbiana de um ou mais cubos de cateteres por mais de 10 unidades formadoras de colônia/ml ocorreu em 23,1% dos cateteres de controle e 26,4% dos cateteres anti-sépticos. Os patógenos mais freqüentes foram estafilococos coagulase-negativos. A infusão contaminada com mais de 10 unidades formadoras de colônia/ml no momento da remoção do cateter, novamente devida principalmente a estafilococos coagulase-negativos, foi verificada em 11,3% dos cateteres de controle e 5,8% dos cateteres anti-sépticos ($P = 0,03$).

Infecção Relacionada a Cateteres

Na remoção, verificou-se que 75 cateteres estavam colonizados por mais de 15 unidades formadoras de colônias; 11 cateteres usados em nove pacientes (sete com cateteres de controle, dois com cateteres anti-sépticos) provocaram bacteremia ou candidemia relacionada a cateteres [Tabela 3]. Estafilococos coagulase-negativos eram responsáveis pela maior proporção de cateteres colonizados em cada grupo e pela bacteremia causada por três cateteres. Espécies de *Cândida* estavam envolvidas em quatro infecções na corrente sanguínea; bacilos gram-negativos em duas; e *S. aureus* e enterococos um em cada uma.

Tabela 3. Resultado da Infecção Relacionada a Cateteres

Variável	Cateteres de Controle (n=195)	Cateteres anti-sépticos (n=208)	Risco Relativo (95% do CI)	Valor de P
Cateteres colonizados, n (n por 100 cateteres)	47 (24,1)	28 (13,5)	0,56 (0,36-0,89)	0,005
Cateteres conduzindo a uma infecção na corrente sanguínea relacionada a cateteres, n (n por 100 cateteres)	9 (4,6)	2 (1,0)	0,21 (0,03-0,95)	0,03
Infecção na corrente sanguínea por bacilos gram-negativos, <i>Staphylococcus aureus</i> , enterococos, ou espécies de <i>Cândida</i> n (n por 100 cateteres)	8 (4,1)	0 (-)	-(0,02-0,65)	0,003
Colonização, n (n causando infecção na corrente sanguínea)*				
Estafilococos coagulase-negativos	34 (1)	24 (2)		>0,05
Enterococos	4 (1)	3		>0,05
<i>S. aureus</i>	1 (1)	1		
Bacilos gram-negativos	7 (2)	3		>0,05
Espécies de <i>Cândida</i>	8 (4)	1		0,05
Outros	6	4		>0,05

*Onze cateteres de controle e 8 cateteres anti-sépticos foram infectados por mais de uma espécie

Cateteres anti-sépticos tinham menos possibilidade de serem colonizados em sua remoção do que cateteres de controle (13,5 comparados a 24,1 cateteres colonizados por 100 cateteres; risco relativo de 0,56 [CI 95%, 0,36 a 0,89]; $P = 0,005$). Nove casos de bacteremia ou candidemia relacionada a cateteres ocorreram no grupo de controle

(4,6 infecções por 100 cateteres; 7,6 infecções por 1000 cateteres-dias) comparados aos dois casos do grupo de cateteres anti-sépticos (1,0 infecção por 100 cateteres; 1,6 infecções por 1000 cateteres-dias; risco relativo de 0,21 [CI, 0,03 a 0,95]; $P = 0,03$). No grupo de controle, oito infecções na corrente sanguínea relacionadas a cateteres foram causadas por *S. aureus*, bacilos gram-negativos, enterococos, ou espécies de *Cândida*; nenhuma infecção por esses microorganismos ocorreu no grupo de cateteres anti-sépticos [$P = 0,03$]. Ambos os casos de bacteremia que se originaram de um cateter anti-séptico foram causados por estafilococos coagulase-negativos.

Cateteres anti-sépticos estavam associados a uma tendência voltada ao índice reduzido de infecção na corrente sanguínea relacionada a cateteres com um primeiro cateter de estudo do paciente (1,4 comparadas a 4,6 infecções por 100 cateteres; $P = 0,14$) assim como com cateteres subseqüentes (0,8 comparadas a 4,6 infecções por 100 cateteres; $P = 0,12$). Os cateteres anti-sépticos também demonstraram uma tendência semelhante voltada à prevenção da infecção na corrente sanguínea com cateteres iniciais em um local (0 comparada a 3,5 infecções por 100 cateteres; $P = 0,12$), assim como com cateteres secundários colocados em um local antigo por meio de fio-guia (2,0 comparadas a 6,1 infecções por 100 cateteres; $P = 0,14$).

Quando o paciente foi utilizado como a unidade de análise, constatou-se que o cateter anti-séptico conferia benefícios substanciais em termos de prevenção da colonização de cateter (pontuação média, 2,185; $P = 0,032$) e na prevenção de infecção na corrente sanguínea relacionada a cateteres (pontuação média, 0,975; $P = 0,019$). A comparação permaneceu significativa para valores de K na faixa de 1 a 35 para colonização de cateteres e de 5 a 65 para infecção na corrente sanguínea relacionada a cateteres. Isso indica que as conclusões da análise são sólidas.

Nenhum dos isolados de cateteres infectados de nenhum grupo demonstrou resistência à clorexidina-sulfadiazina de prata no ensaio *in vitro*. As zonas médias de inibição referentes a cepas da mesma espécie isoladas de cateteres colonizados e infectados nos dois grupos diferiam em menos de 25%. A [Figura 1](#) mostra as estimativas de Kaplan-Meier quanto ao risco acumulado de infecção na corrente sanguínea relacionada a cateteres, de acordo com o dia da colocação do cateter em cada grupo e mostra que os cateteres impregnados com clorexidina-sulfadiazina de prata promoviam proteção ($P = 0,01$ pelo teste de *log-rank*).

[Legenda:]

Risk for Catheter-Related... = Risco de Infecção na Corrente Sanguínea Relacionada a Cateteres por 100 cateteres

Control catheters – Cateteres de controle

Antiseptic catheters – Cateteres anti-sépticos

Days Catheters in place – Dias de Cateteres no local.

Catheters remaining – Cateteres permanecendo

Control – Controle

Antiseptic – Anti-séptico

Figura 1. Estimativa de Kaplan-Meier do risco acumulado de infecção na corrente sanguínea relacionada a cateteres. As diferenças entre os grupos são altamente significativas ($P = 0,01$, teste de *log-rank*)

Fontes de Organismos Causando Bacteremia Relacionada a Dispositivos

Cada uma das 11 infecções na corrente sanguínea relacionadas a cateteres e identificadas durante o estudo estava associada à colonização da porção intravascular do cateter. Esforços para identificar todas as possíveis fontes de organismos que colonizaram os cateteres e produziram infecção na corrente sanguínea (Tabela 4, Figura 2) demonstram que a pele ao redor do local de inserção e a contaminação de um cubo de cateter parecem ter sido a única fonte identificável de organismos infecciosos em duas infecções na corrente sanguínea relacionada a cateteres e uma fonte potencial em outras quatro. Infusão contaminada e colonização hematogênica do cateter foram a única fonte identificável em um caso cada e uma fonte potencial em dois outros. Ambos os casos de bacteremia relacionada a cateteres no grupo de cateteres anti-sépticos foram associados à contaminação correspondente de um cubo de cateter e de um cateter que havia sido colocado em um local antigo por meio de um fio-guia.

Tabela 4. Fontes de Infecção na Corrente Sanguínea Relacionada a Cateteres Determinadas Usando-se a Subtipagem de DNA

Variável	Somente Uma Fonte Identificada	Diversas Fontes Identificadas	Geral
Casos de bacteremia relacionados a cateteres, <i>n</i>	6	5	11
Correspondência microbiológica*			
Entre isolado de sangue e segmento de cateter	6	5	11
Entre isolado de sangue e pele	2	4	6
Entre isolado de sangue e cubo	2	4	6
Entre isolado de sangue e infusão	1	2	3
Entre isolado de sangue e disseminação hematogênica de fonte remota	1	2	3

*Por subtipagem de fragmento de restrição de DNA (26)

[legenda da Figura]

Controle
 Pele: Antes
 Pele: Final
 Cateter Proximal
 Ponta do Cateter
 Sangue

Figura 2. Eletroforese de campo pulsado de DNA genômico de isolados de *Staphylococcus aureus* a partir de fontes potenciais de infecção em um cateter infectado submetido a digestão de *Sma*I. As cepas cultivadas a partir do segmento proximal do cateter e da ponta do cateter e do sangue retirado percutaneamente mostram padrões de fragmento de restrição idênticos às cepas cultivadas a partir da pele do local de inserção antes da desinfecção e inserção do cateter (Pele: Antes) e no momento da remoção do cateter (Pele: Final). As cepas diferem da cepa de controle não relacionada. A patogênese presumida da infecção ocorre da pele para o cateter para o sangue.

Taxas Gerais de Infecção Nosocomial da Corrente Sanguínea

Um total de 12 infecções nosocomiais da corrente sanguínea ocorreu em pacientes

de estudo durante exposição a um cateter de controle; 9 dessas infecções foram causadas pelo cateter de controle de estudo. Sete infecções na corrente sanguínea ocorreram em pacientes expostos a um cateter anti-séptico de estudo, duas das quais causadas pelo cateter anti-séptico de estudo (Tabela 5). O cateter anti-séptico reduziu o risco geral de infecção nosocomial da corrente sanguínea em 45%.

Tabela 5. O Efeito de Cateter Venoso Central Anti-séptico sobre o Risco Geral de Infecção Nosocomial na Corrente Sanguínea

Infecção e Fonte	Infecções Nosocomiais na Corrente Sanguínea enquanto o Cateter estava no Local	
	Cateter de Controle (n=195)	Cateter anti-sépticos (n=208)
Infecções primárias da corrente sanguínea, <i>n</i>		
A partir de um cateter de estudo	9	2
A partir de um cateter vascular não pertencente ao estudo ou de fonte não identificada	2	2
Infecções secundárias da corrente sanguínea, <i>n</i>		
Pneumonia	1	2
Infecção do Local Cirúrgico		1
Geral, <i>n</i> (<i>n</i> por 1000 dias)	12 (10,2)	7 (5,6)

Considerações sobre Custo-Benefício

Além do índice de 10% a 25% de caso-fatalidade associado a bacteremia relacionada a cateteres [36-41], uma infecção nosocomial da corrente sanguínea prolonga a hospitalização em 7 a 14 dias [36, 40, 41] e acrescenta cerca de \$29.000 ao custo de hospitalização [41]. Um cateter anti-séptico novo custa aproximadamente \$25 a mais do que um cateter de triplo lúmen não tratado. Uma simples análise de custos hospitalares diretos sugere que se a taxa de infecção na corrente sanguínea relacionada a cateteres venosos centrais multilumen sem *cuff* na instituição for de no mínimo 2% (cerca de 3 infecções por 1000 cateteres-dias) e se o cateter anti-séptico reduzir o risco de infecção na corrente sanguínea relacionada a cateteres em no mínimo 50%, o uso desses cateteres deve comprovar ser vantajoso em termos de custo-benefício (Tabela 6).

Tabela 6. Avaliação Simples do Custo-Benefício do Cateter Anti-séptico, Restrito a Custos Hospitalares Diretos

Pressupostos, \$	
Custo de uma infecção na corrente sanguínea relacionada a cateter	29.000*
Custo acrescido de um cateter anti-séptico	25
Aumento dos custos hospitalares por 100 cateteres, \$	
Usando cateteres padrão	
Duas infecções na corrente sanguínea (3,3 infecções por 1000 cateteres-dias†)	58.000
Três infecções na corrente sanguínea (5,0 infecções por 1000 cateteres-dias†)	87.000
Usando cateteres anti-sépticos	
Custo acrescido dos cateteres	2500 +/ +
Uma infecção na corrente sanguínea (1,7 infecções por 1000 cateteres-dias†)	29.000
Total	31.500

*Baseado em estudos demonstrando que a infecção nosocomial da corrente sanguínea prolonga a hospitalização em 7-14 dias e acrescenta cerca de \$29.000 (dólares em 1995) ao custo hospitalar total [40, 41].

†Presumindo-se que os cateteres permaneçam no local por 6 dias em média.

‡Custo da prevenção de uma infecção relacionada a cateter: \$500 a \$2500 dependendo do índice referencial básico (3 a 8 infecções por 1000 cateteres-dias)

Discussão

Nas últimas duas décadas, os cateteres venosos centrais passaram a ter larga aplicação no mundo inteiro. Mais de 5 milhões de cateteres venosos centrais são vendidos nos Estados Unidos anualmente. A infecção na corrente sanguínea

relacionada a cateter é a complicação grave mais freqüente observada nesses cateteres; de acordo com experiências publicadas por numerosos centros, a infecção ocorre em 3% a 7% dos cateteres [1]. Estimamos que uma infecção na corrente sanguínea relacionada a cateter vascular se desenvolva em mais de 250.000 pacientes nos hospitais norte-americanos a cada ano.

Estratégias para evitar infecção na corrente sanguínea relacionada a cateteres venosos devem ser orientadas pela compreensão da patogênese da infecção [1], principalmente as fontes principais de microorganismos que colonizam cateteres inseridos por via percutânea. Em nosso estudo, até 6 de 11 casos de bacteremia e candidemia relacionadas a cateteres podem ter-se originado da pele ao redor do local de inserção (Tabela 4, Figura 2). Todavia, 2 a 6 casos podem ter-se originado de contaminação de um cubo do cateter, e 1 a 3 casos podem ter-se originado de infusão contaminada ou disseminação hematogênica de uma fonte de infecção remota. Esses achados indicam que, para alcançar o máximo benefício, estratégias preventivas devem ser concebidas de modo a bloquear a invasão microbiana de todas as possíveis fontes.

Conforme mencionado em outro estudo [27], "o desenvolvimento e aplicação de uma nova tecnologia poderá abrigar a maior promessa para uma redução quantitativa na incidência de infecção provocada por dispositivos intravasculares." Inovações que evitem implicitamente que microorganismos venham a colonizar o cateter implantado poderão auxiliar a reduzir o efeito de técnicas assépticas inadequadas. Devido às numerosas fontes potenciais de infecção de dispositivos intravasculares e à importância da aderência microbiana na superfície do cateter na patogênese da infecção [42, 43], a estratégia mais promissora parece ser tornar a superfície do cateter intrinsecamente mais resistente à colonização. Estudos de infecções relacionadas a cateteres em modelos animais sugerem que o revestimento ou impregnação de um cateter com um antibiótico ou anti-séptico deve mostrar-se benéfica [44, 45].

A clorexidina e sulfadiazina de prata incorporadas à superfície externa do cateter anti-séptico que estudamos são liberadas lentamente nos tecidos circundantes e na pele e exercem uma atividade inibitória contra a ampla gama de microorganismos transmitidos por via nosocomial encontrados em infecções relacionadas a cateteres vasculares. Isso reduz em sete vezes a colonização cutânea do local de inserção observada na remoção do cateter (Tabela 1). O cateter reduziu em quase cinco vezes o risco de complicação na infecção na corrente sanguínea (risco relativo de 0,21; $P = 0,03$); o maior benefício foi observado na prevenção das infecções na corrente sanguínea causadas por *S. aureus*, bacilos gram-negativos; enterococos, e espécies de *Candida* (Tabela 3). Nenhum dos isolados clínicos de cateteres infectados mostrou resistência *in vitro* à clorexidina e sulfadiazina de prata. Foi possível demonstrar atividade antimicrobiana persistente de superfície após 15 dias *in situ*. Acreditamos que para um benefício profilático ótimo, os agentes microbianos fixados ou incorporados a materiais protéticos devem ser liberados e alcançar níveis terapêuticos nos tecidos hospedeiros contíguos à superfície (Maki DG. Observações não publicadas).

A clorexidina, uma biguanida catiônica, constitui-se em potente germicida de largo espectro com concentrações inibitórias mínimas inferiores a 50 µg/ml contra quase todas as bactérias e leveduras transmitidas por via nosocomial, como por exemplo, espécies de *Candida* [46, 47]. A resistência bacteriana primária à clorexidina é incomum, e a resistência nosocomial adquirida, que também é rara, foi detectada na

prática clínica principalmente ao se utilizar soluções aquosas diluídas [48-50]. Quando a clorexidina é usada em concentrações de no mínimo 2% (20.000 µg/mL) para desinfecção cutânea, foi muito rara a infecção nosocomial proveniente de contaminação extrínseca por organismos resistentes. Não houve relato de colonização por bactérias ou leveduras resistentes ao usar clorexidina repetidamente na pele de pacientes hospitalizados [47, 51]. Além disso, foi relatada toxicidade ou sensibilidade [52, 53], mas é extremamente rara, e a segurança da clorexidina parece estar bem estabelecida [3, 6, 15]. Mesmo quando a clorexidina foi aplicada repetidamente na pele de adultos [54] ou usada em banho de imersão de recém-nascidos [55-57], não se observou nenhuma toxicidade discernível em órgãos.

A sulfadiazina de prata também tem sido usada de forma tópica no mundo inteiro por vários anos, principalmente em queimaduras, onde retarda a colonização e reduz substancialmente a incidência de infecções importantes [17-19]. Embora tenha ocorrido resistência bacteriana [18], a sulfadiazina de prata manteve sua eficácia apesar do uso prolongado em centros de queimaduras no mundo inteiro [17-19]. Além disso, embora a prata e a sulfadiazina sejam absorvidas pela corrente sanguínea através do ferimento da queimadura [58, 59], a sulfadiazina de prata foi associada a pouca hipersensibilidade (mesmo em pacientes com alergia putativa a sulfonamidas [17-19, 59-61] ou toxicidade outra que não uma leucopenia transitória rara [62].

As quantidades de clorhexidina e sulfadiazina de prata em um cateter anti-séptico são bem inferiores à quantidade à qual um paciente ficaria exposto se um creme de sulfadiazina de prata fosse aplicado em uma queimadura grande ou se a clorexidina fosse usada como solução de higiene bucal ou para irrigar um ferimento cirúrgico ou a vagina. Em nosso estudo, a clorexidina e a prata não foram detectadas no sangue de 10 dos 12 pacientes testados expostos a um cateter anti-séptico. Quando a clorexidina e a prata foram detectadas, seus níveis eram de várias ordens de magnitude inferiores aos níveis conhecidos como sendo citotóxicos às células humanas *in vitro* e bem inferiores aos níveis observados quando esses compostos eram usados de forma tópica [54-57]. As concentrações de sulfadiazina detectadas em metade dos pacientes testados que ficaram expostos a um cateter anti-séptico ficaram bem abaixo daquelas observadas ao se usar a sulfadiazina de prata de forma tópica [58, 59]. Embora o cateter de estudo estivesse associado a um número ligeiramente maior de eritemas ao redor do local de inserção (Tabela 2), possivelmente refletindo a irritação química, as diferenças entre os grupos foram pequenas. Nenhum paciente apresentou inflamação grave ou demonstrou evidências de hipersensibilidade ou toxicidade; a sensibilidade reduzida ao redor do local de inserção dos cateteres anti-sépticos podem ter sido resultantes de um número inferior de infecções relacionadas a cateteres. Cateteres anti-sépticos foram inseridos em três pacientes, constatando-se depois que estes haviam apresentado putativamente uma erupção cutânea após exposição prévia a sulfonamidas; nenhum desses pacientes mostrou sinais de hipersensibilidade.

Ensaio clínico aleatório recente demonstraram que o revestimento de cateteres vasculares com cefazolina [63] ou minociclina e rifamicina [64, 65] reduziu a incidência de infecções relacionadas a cateteres, uma constatação que reafirma a estratégia de revestir cateteres e demais dispositivos implantados com um agente anti-infeccioso. As potenciais desvantagens de se usar antibióticos no tratamento da superfície de cateteres vasculares, todavia, residem na ineficácia desses agentes contra bactérias e fungos nosocomiais resistentes a antibióticos, no risco do surgimento de resistência bacteriana durante o uso prolongado, e no potencial de hipersensibilização do paciente.

Embora as bactérias também se tornem resistentes a agentes anti-sépticos, isso ocorre em frequência bem inferior à resistência a antibióticos. Além disso, a combinação de clorexidina anti-séptica com a associação anti-séptico-antibiótico de sulfadiazina de prata, que tem efeito sinérgico *in vitro* [65], tem mais probabilidade de ser ativa contra patógenos transmitidos nosocomialmente. Ao ser utilizada topicamente em ferimentos ocasionados por queimaduras, a combinação mostra-se mais eficaz na prevenção da colonização do que o uso de sulfadiazina de prata isoladamente [14, 15]. A combinação também parece ter menos possibilidade de selecionar resistência na prática clínica, principalmente devido à população

relativamente pequena de organismos que colonizam cateteres.

Para evitar complicações mecânicas, os cateteres venosos centrais são freqüentemente inseridos no local de um cateter antigo por meio de um fio-guia [28-34]. Em um estudo prospectivo de um *cuff* impregnado com prata (Vitacuff, Integra Life Sciences, Plainsboro, New Jersey), o *cuff* não mostrou proteção contra infecção em cateteres inseridos por meio de um fio-guia em um local antigo [5], presumivelmente porque o trato abaixo do *cuff* já se encontrava colonizado no momento em que o segundo cateter foi inserido por meio do fio-guia. Em nosso estudo, o cateter anti-séptico mostrou benefício comparável nos cateteres colocados em um novo local (0 comparado às 3,5 infecções na corrente sanguínea por 100 cateteres) e nos cateteres colocados em um local antigo por meio de um fio-guia (2,1 comparadas a 6,1 infecções na corrente sanguínea por 100 cateteres).

O risco acumulado de infecções relacionadas a cateteres venosos centrais aumenta proporcionalmente ao tempo em que o cateter permanece no local [1]. Em diversas unidades de tratamento intensivo, o espaço de tempo que se permite que cateteres permaneçam inseridos em pacientes que necessitam de acesso central prolongado acha-se limitado arbitrariamente ao intervalo de 3 a 7 dias, após o que um novo cateter é inserido por via percutânea em um novo local (o que aumenta o risco de pneumotórax e demais complicações mecânicas) ou um novo (segundo) cateter é inserido no mesmo local por meio de um fio-guia [3, 5, 28-34]. Ensaios aleatórios não foram capazes de demonstrar conclusivamente que rodízios rotineiros de local ou a troca periódica de cateteres por meio de um fio-guia sejam benéficos [31-34]; contudo, cada um desses estudos possui força estatística limitada. Em nosso estudo, 8 das 11 infecções na corrente sanguínea relacionadas a cateteres originaram-se de cateteres inseridos por meio de um fio-guia em um local antigo. O uso de novas tecnologias que venham a evitar a colonização da superfície e, no processo, as infecções na corrente sanguínea relacionadas a cateteres podem permitir que cateteres venosos centrais permaneçam inseridos de forma segura por períodos prolongados e afastam a necessidade de trocas por meio de fios-guia. A análise atuarial do risco acumulado de infecções na corrente sanguínea relacionadas a cateteres (Figura 1) sugere que um cateter venoso central anti-séptico inserido em um novo local pode permanecer ali por 10 dias no mínimo com risco reduzido de desenvolvimento de uma complicação em infecção na corrente sanguínea.

Embora o cateter anti-séptico reduza a incidência de infecções relacionadas a cateteres, é pertinente questionar se o uso desse cateter apresenta vantagem em termos de custo-benefício, no mínimo no que se refere a custos diretos de hospitalização. Se o índice referencial básico de infecções na corrente sanguínea relacionadas a cateteres venosos centrais na instituição for de no mínimo 2% (cerca de 3 infecções por 1000 cateteres-dias) e o novo cateter reduzir em 50% o risco de infecção na corrente sanguínea, então o uso de um cateter anti-séptico deve mostrar-se vantajoso em termos de custo-benefício [Tabela 5]. Se além disso o cateter anti-séptico reduzir o risco (como sugerido em nosso estudo [Tabela 3]), o uso do cateter deve apresentar ainda mais vantagens em termos de custo-benefício. Dependendo do índice referencial básico da instituição, o custo da prevenção de uma infecção na corrente sanguínea relacionada a cateteres usando-se o cateter anti-séptico não deve exceder \$2500 (se o índice referencial básico for de 3 a 5 infecções por 1000 cateteres-dias) e deve ser de somente \$500 (índice referencial básico >8 infecções por 1000 cateteres-dias). Permitindo-se que cateteres venosos centrais permaneçam *in situ* de forma segura por períodos mais longos deve trazer um benefício econômico ainda maior. Não se sabe se a combinação de um *cuff* impregnado com prata [5] junto com o cateter anti-séptico produz um benefício adicional.

Embora o cateter anti-séptico pareça reduzir substancialmente o risco de infecções na corrente sanguínea relacionadas a cateteres venosos centrais, ele não deve ser considerado como sendo a resposta definitiva na busca de uma nova tecnologia concebida para prevenção. Deve-se buscar ativamente outros agentes antimicrobianos ou novos biomateriais que confirmam resistência à colonização microbiana. Todavia, é essencial que as novas e promissoras tecnologias sejam avaliadas em amplos ensaios clínicos aleatórios. Esses ensaios devem utilizar preferencialmente os índices de infecções na corrente sanguínea relacionadas a

cateteres, ao invés dos níveis de colonização de cateteres, como árbitros da eficácia preventiva devendo-se também investigar a relação entre custo e benefício. Além disso, o uso de uma nova tecnologia não deve nunca comprometer os esforços na busca do método asséptico mais adequado, inclusive o uso de barreiras totalmente estéreis durante a inserção do cateter [20, 66] e a conformidade com outras estratégias preventivas conhecidas como sendo eficazes [1, 67].

Apresentado parcialmente no 20º Simpósio Científico Anual da *Society for Critical Care Medicine*, em maio de 1992, Washington, D.C.; publicado como resumo (*Critical Care Medicine*. 1991; 19:59); e apresentado parcialmente na 32ª Conferência de Interciência sobre Agentes Antimicrobianos e Quimioterapia, outubro de 1992, Anaheim, Califórnia.

Agradecimentos: Os autores agradecem os médicos e enfermeiras do Centro de Trauma e Apoio à Vida da University of Wisconsin por sua generosa cooperação e permissão para estudar pacientes utilizando cateteres venosos centrais, e as enfermeiras pesquisadoras Mary Meisch, Elizabeth Buckley, Mary Cullera, Josephine Krueger, e Yda Pack; Donald A Berry, PhD, pela assistência estatística; e Gail Maki, Peggy Barden, e Rachael Mikkelson pelo apoio secretarial.

Concessão de Apoio: Parcialmente, por uma subvenção da Arrow International, Reading, Pensilvânia. Nenhum dos autores possui qualquer interesse financeiro pessoal no novo cateter estudado neste ensaio ou atuou como consultor da Arrow International.

Solicitações de Reimpressões: Dennis G. Maki, MD, Hospital e Clínica da University of Wisconsin -H4/574, Madison, WI 53792.

Endereços Atuais dos Autores: Dr. Maki: Hospital e Clínica da University of Wisconsin -H4/574, Madison, WI 53792.

Sra. Stolz: Laboratório de Microbiologia, Hospital e Clínica da University of Wisconsin -CS/250, Madison, WI 53704.

Sra. Wheeler: 2103 Ryanwood Avenue, Schofield, WI 54476.

Dr. Mermel: Divisão de Doenças Infecciosas, Rhode Island Hospital, 593 Eddy Street, Providence, RI 02903.

Referências

1. **Maki DG.** Infections caused by intravascular devices used for infusion therapy: pathogenesis, prevention, and management. In: Bistrot AI, Waldvogel FA, eds. *Infections Associated with Indwelling Medical Devices*. 2d ed Washington, DC: ASM Pr; 1994:155-205.

2. **Peters G, Locci R, Pulverer G.** Microbial colonization of prosthetic devices. II. Scanning electron microscopy of naturally infected intravenous catheters. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [B]*. 1981; 173:293-9.

3. **Maki DG, Ringer M, Alvarado CJ.** Prospective random sed trial of povidone-iodine, alcohol, and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. *Lancet*. 1991; 338:339-43.

4. **Levin A, Mason AJ, Jindal KK, Fong IW, Golstein MB.** Prevention of hemodialysis subclavian vein catheter infections by topical povidone-iodine. *Kidney Int*. 1991; 40:934-8.

5. **Maki DG, Cobb L, Garman JK, Shapiro JM, Ringer M, Helgerson RB.** An attachable silver-impregnated cuff for prevention of infection with central venous catheters: a prospective randomized multi-center trial. *Am J Med*. 1988; 85:307-14.

6. **Lowbury EJ, Lilly HA.** Use of 4 per cent chlorhexidine detergent solution (Hibiscrub) and other methods of skin disinfection. *Br Med J*. 1973; 1:510-5.

7. **Maki DG, Hecht J.** Antiseptic-containing handwashing agents reduce nosocomial

infectors-a prospective study [Abstract]. In: Program and Abstracts of the Twenty-second Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, October 1982, Miami Beach, FL. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1982:699.

8. Doebbeling BN, Stanley GL, Sheetz CT, Pfaller MA, Houston AK, Annis L, et al. Comparative efficacy of alternative hand-washing agents in reducing nosocomial infections in intensive care units. *N Engl J Med.* 1992; 327:88-93.

9. Loe H. Chlorhexidine in the prophylaxis of dental diseases. Introduction. *J Periodontal Res.* 1973; 8(Suppl 12):5-6.

10. Crosfill M, Hall R, London D. The use of chlorhexidine antiseptics in contaminated surgical wounds. *Br J Surg.* 1969; 56:906-8.

11. Fabbri L, Grimaldi C, Zucchelli P. Peritonitis in CAPD: treatment with chlorhexidine. *Dialysis Transplant.* 1982; 11:483-6.

12. Ball AJ, Carr TW, Gillespie WA, Kelly M, Simpson RA, Smith PJ. Bladder irrigation with chlorhexidine for the prevention of urinary infection after transurethral operations: a prospective controlled study. *J Urol.* 1987; 138:491-4.

13. Christensen KK, Christensen P, Dykes AK, Kahlmeter G. Chlorhexidine for prevention of neonatal colonization with group B streptococci. III. Effect of vaginal washing with chlorhexidine before rupture of the membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1985; 19:231-6.

14. Clarke AM. Topical use of silver sulfadiazine and chlorhexidine in the prevention of infection in thermal injuries. *Med J Aust.* 1975; 1:413-9.

15. Inman RJ, Snelling CF, Roberts FJ, Shaw K, Boyle JC. Prospective comparison of silver sulfadiazine 1 per cent plus chlorhexidine digluconate 0.2 per cent (Silvazine) and silver sulfadiazine 1 per cent (Flamazine) as prophylaxis against burn wound infection. *Burns Incl Therm Inj.* 1984; 11:35-40.

16. Carr HS, Wlodkowski TJ, Rozenkranz HS. Silver sulfadiazine: in vitro antibacterial activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 1973; 4:585-90.

17. Hoffmann S. Silver sulfadiazine: an antibacterial agent for topical use in burns. A review of the literature. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1984; 18:119-26.

18. Sawhney CP, Sharma RK, Rao KR, Kaushish R. Long-term experience with 1 per cent topical silver sulphadiazine cream in the management of burn wounds. *Burns.* 1989; 15:403-6.

19. Koo DS, Zhen S, Zhen ZD, Shi XW, Xiang SJ. Assessment of topical therapy of the burn wound with silver sulphadiazine after its use for 15 years in a burn unit. *Burns.* 1989; 15:193-6.

20. Mermel LA, McCormick RD, Springman SR, Maki DG. The pathogenesis and epidemiology of catheter-related infection with pulmonary artery Swan-Ganz catheters: a prospective study utilizing molecular subtyping. *Am J Med.* 1991; 91:197S-205S.

21. Maki DG, Ringer M. Risk factors for infusion-related phlebitis with small peripheral venous catheters. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1991; 114:845-54.

22. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985; 13:818-29.

23. **Mermel LA, Stolz SM, Maki DG.** Surface antimicrobial activity of heparin-bonded and antiseptic-impregnated vascular catheters. *J Infect Dis.* 1993; 165:920-4.
24. **Maki DG, Weise CE, Sarafin HW.** A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med.* 1977; 296:1305-9.
25. **Lennette E, Balows A, Hausler W, Shadomy H, eds.** Manual of Clinical Microbiology. 3d ed. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1980.
26. **Alvarado CJ, Stolz SM, Maki DG.** Nosocomial infections from contaminated endoscopes: a flawed automated endoscope washer. An investigation using molecular epidemiology. *Am J Med.* 1991; 91(Suppl 3B):272S-80S.
27. **Maki DG.** Risk factors for nosocomial infection in intensive care. "Devices vs nature" and goals for the next decade. *Arch Intern Med.* 1989; 149:30-5.
28. **Bozzetti F, Terno G, Bonfanti G, Scarpar D, Scotti A, Ammatuna M, et al.** Prevention and treatment of central venous catheter sepsis by exchange via a guidewire. A prospective controlled trial. *Ann Surg.* 1983; 198:48-52.
29. **Gregory JA, Schiller WR.** Subclavian catheter changes every third day in high risk patients. *Am Surg.* 1985; 51:534-6.
30. **Hagley MT, Martin B, Gast P, Traeger SM.** Infectious and mechanical complications of central venous catheters placed by percutaneous venipuncture and over guidewires. *Crit Care Med.* 1992; 20:1426-30.
31. **Michel LA, Bradpiece HA, Randour P, Pouthier F.** Safety of central venous catheter change over guidewire for suspected catheter-related sepsis. A prospective randomized trial. *Int Surg.* 1988; 73:180-6.
32. **Snyder RH, Archer FJ, Endy T, Allen TW, Condon B, Kaiser J, et al.** Catheter infection. A comparison of two catheter maintenance techniques. *Ann Surg.* 1988; 208:651-3.
33. **Eyer S, Brummit C, Crossley K, Siegel R, Cerra F.** Catheter-related sepsis: prospective, randomized study of three methods of long-term catheter maintenance. *Crit Care Med.* 1990; 18:1073-9.
34. **Cobb DK, High KP, Sawyer RG, Sable CA, Adams RB, Lindley DA, et al.** A controlled trial of scheduled replacement of central venous and pulmonaryartery catheters. *N Engl J Med.* 1992; 327:1062-8.
35. **Snedecor GW, Cochran WG.** Statistical Methods. Ames, IA: Iowa State Univ Pr; 1978:593.
36. **Maki DG.** Nosocomial bacteremia. An epidemiologic overview. *Am J Med.* 1981; 70:719-32.
37. **Collignon PJ, Munro R, Sorrell TC.** Systemic sepsis and intravenous devices. A prospective survey. *Med J Aust.* 1984; 141:345-8.
38. **Velez LA, Maki DG.** Analysis of risk factors for mortality in nosocomial bloodstream infection. A case-control study [Abstract]. In: Program and Abstracts of the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, October 1992, Anaheim, CA. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1992:1164.
39. **Gatell JM, Trilla A, Latorre X, Almela M, Mensa J, Moreno A, et al.** Nosocomial bacteremia in a large Spanish teaching hospital: analysis of factors influencing

prognosis. *Rev Infect Dis*. 1988; 10:203-10.

40. 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.

41. Pittet D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in the critically ill. [Letter]. *JAMA*. 1995; 91:1819-20.

42. Gristina AG. Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration. *Science*. 1987; 237:1588-95.

43. Vaudaux P, Pittet D, Haeberli A, Huggler E, Nydegger UE, Lew DP, et al. Host factors selectively increase staphylococcal adherence on inserted catheters: a role for fibronectin and fibrinogen or fibrin. *J Infect Dis*. 1989; 160:865-75.

44. Trooskin SZ, Donetz AP, Harvey RA, Greco RS. Prevention of catheter sepsis by antibiotic bonding. *Surgery*. 1985; 97:547-51.

45. Sheretz RJ, Carruth WA, Hampton AA, Byron MP, Solomon DD. Efficacy of antibiotic-coated catheters in preventing subcutaneous *Staphylococcus aureus* infection in rabbits. *J Infect Dis*. 1993; 167:98-106.

46. Gardner JF, Gray KG. Chlorhexidine. In: Block SS, ed. *Disinfection, Sterilization and Preservation*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1983:251-70.

47. Freney J, Husson MO, Gavini F, Madier S, Martra A, Izard D, et al. Susceptibilities to antibiotics and antiseptics of new species of the family Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 1988; 32:873-6.

48. Kahan A, Philippon A, Paul G, Weber S, Richard C, Hazebroucq G, et al. Nosocomia infections by chlorhexidine solution contaminated with *Pseudomonas pickettii* (Biovar VA-I). *J Infect*. 1983; 7:256-63.

49. Stickler DJ, Thomas B, Clayton CL, Chawla JC. Studies of the genetic basis of chlorhexidine resistance. *Br J Clin Pract*. 1983; 25:23-30.

50. Marrie TJ, Costerton JW. Prolonged survival of *Serratia marcescens* in chlorhexidine. *Appl Environ Microbiol*. 1981; 42:1093-102.

51. Aly R, Maibach HI. Effect of antimicrobial soap containing chlorhexidine on the microbial flora of skin. *Appl Environ Microbiol*. 1976; 31:931-5.

52. Okano M, Nomura M, Hata S, Okada N, Sato K, Kitano Y, et al. Anaphylactic symptoms due to chlorhexidine gluconate. *Arch Dermatol*. 1989; 125:50-2.

53. Reynolds NJ, Haman RR. Allergic contact dermatitis from chlorhexidine diacetate in a skin swab. *Contact Dermatitis*. 1990; 22:103-28.

54. Case DE, McAinsh J, Rushton A, Winrow MJ. Chlorhexidine: attempts to detect percutaneous absorption in man. *Chemotherapy*. 1976; 3:367-74.

55. Cowen J, Ellis SH, McAinsh J. Absorption of chlorhexidine from the intact skin of newborn infants. *Arch Dis Child*. 1979; 54:379-83.

56. O'Neill J, Hosmer M, Challop R, Driscoll J, Speck W, Sprunt K. Percutaneous absorption potential of chlorhexidine in neonates. *Current Therapeutic Research*. 1982; 31:485-9.

57. O'Brien CA, Blumer JL, Speck WT, Carr H. Effect of bathing with a 4 percent

chlorhexidine gluconate solution on neonatal bacterial colonization [Abstract]. *J Hosp Infect.* 1984; 5(Suppl A):141.

58. Aoyama H, Yokoo K, Fujii K. Systemic absorption of sulphadiazine, silver sulphadiazine and sodium sulphadiazine through human burn wounds. *Burns.* 1990; 16:163-5.

59. Kulik MI, Wong R, Okarma TB, Falces E, Berkowitz RL. Prospective study of side effects associated with the use of silver sulfadiazine in severely burned patients. *Ann Plast Surg.* 1985; 14:407-19.

60. Degreef H, Dooms-Goossens A. Patch testing with silver sulfadiazine cream. *Contact Dermatitis.* 1985; 12:33-7.

61. Valsecchi R, Foiadelli L, Cainelli T. Is silver sulfadiazine a sensitizer? *Contact Dermatitis.* 1986; 15:45-6.

62. Fuller FW, Engler PE. Leukopenia in non-septic burn patients receiving topical 1% silver sulfadiazine cream therapy: a survey. *J Burn Care Rehabil.* 1988; 9:606-9.

63. Kamal GD, Pfaller MA, Rempe LE, Jebson PJ. Reduced intravascular catheter infection by antibiotic bonding. A prospective, randomized, controlled trial. *JAMA.* 1991; 265:2364-8.

64. Raad I, Darouiche R. Central venous catheters coated with minocycline and rifampin for the prevention of catheter-related bacteremia [Abstract]. In: Program and Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, October 1995, San Francisco, CA. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1995. [Published as 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. *Ann Intern Med.* 1997; 127:267-74.].

65. Quesnel LB, Al-Najjar AR, Buddhavudhikrai P. Synergism between chlorhexidine and sulphadiazine. *J Appl Bacteriol.* 1978; 45:397-403.

66. 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; 15:231-6.

67. Pearson ML. Guidelines for prevention of intravascular-device-related infections. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1996; 17:438-73.