

Cateter Venoso Profundo Recoberto com Antibiótico para Reduzir Infecção. Estudo Piloto*

Antibiotic Coated Catheter to Decrease Infection. Pilot Study

Pedro Kurtz¹, Paula Rosa¹, Guilherme Penna¹, Fabricio Braga², Jose Kezen³, Luis Eduardo Drumond¹, Márcia Freitas¹, Gustavo Almeida¹, Ronaldo Vegni¹, Marcelo Kalichsztein³, Gustavo Nobre³

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A bacteremia associada a cateter venoso central (CVC) aumenta a morbidade e mortalidade hospitalar em pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI). Os cateteres recobertos com rifampicina e minociclina (RM) reduzem a freqüência de colonização e bacteremia. No entanto, resultados de estudos recentes questionaram o seu impacto clínico. O objetivo deste estudo foi comparar a incidência de colonização e bacteremia associada à CVC recobertos com RM e não recobertos numa coorte de pacientes admitidos em UTI.

METODO: Estudo prospectivo, controlado em UTI mista clínico-cirúrgica. Os pacientes receberam um CVC recobertos com RM ou não recoberto. Após remoção do CVC, foi feita cultura de ponta do cateter e hemoculturas foram coletadas. Avaliou-se a freqüência de colonização e bacteremia.

RESULTADOS: Cento e vinte CVC foram inseridos e 100 puderam ser avaliados, 49 no grupo não recobertos e 51 no grupo recoberto. As características clínicas foram similares nos 2 grupos. Dois casos de bacteremia associada ao cateter (BAC) (3,9%) ocorreram em pacientes

que receberam CVC recobertos com RM comparado a 5 (10,2%) casos de BAC no grupo não recobertos ($p = 0,26$). Seis (11,8%) cateteres recobertos foram colonizados, comparados a 14 (28,6%) no grupo não recoberto ($p = 0,036$). A análise de Kaplan-Meier não demonstrou diferença no risco de colonização ou BAC entre os dois grupos estudados. A taxa de BAC foi de 4,7 por 1000 cateteres-dia no grupo com CVC recobertos e 11,4 por 1000 cateteres-dia no grupo que recebeu cateteres não recobertos ($p = 0,45$).

CONCLUSÕES: Neste estudo piloto, demonstrou-se menor freqüência de colonização em cateteres recobertos com RM, quando comparados a cateteres não recobertos. A freqüência de BAC não foi diferente entre os dois grupos.

Unitermos: Bacteremia associada à cateter, bacteremia, minociclina, rifampicina

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Nosocomial catheter related bloodstream infections (CR-BSI) increase morbidity and mortality in critically ill patients. Central venous catheters (CVC) coated with rifampin and minocycline (RM) decrease rates of colonization and CR-BSI. However, recent trials challenged the clinical impact of such catheters. We designed this trial to compare rates of colonization and CR-BSI in RM catheters and controls in a cohort of critically ill patients in Brazil.

METHODS: Prospective, controlled trial conducted in one medico-surgical ICU. Patients were assigned to receive a control or RM CVC. After removal, tips were cultured in association with blood cultures. Rates of colonization and CR-BSI were recorded.

RESULTS: Among 120 catheters inserted, 100 could be evaluated, 49 in the uncoated and 51 in the coated group. Clinical characteristics of patients were similar in the two groups. Two cases of CR-BSI (3.9%) occurred in patients who received RM catheters compared with 5 (10.2%) in

1. Médico da Unidade de Terapia Intensiva da Casa de Saúde São José
2. Médico da Unidade Coronariana da Casa de Saúde São José
3. Coordenador da Unidade de Terapia Intensiva da Casa de Saúde São José

*Recebido da Casa de Saúde São José, Rio de Janeiro, RJ.

Apresentado em 14 de dezembro, 2007
Aceito para publicação em 02 de maio de 2008

Endereço para correspondência
Dr. Pedro Kurtz
253W 91st street apt 4A
zip 10024 New York – NY – USA
E-mail: kurtzpedro@mac.com

©Associação de Medicina Intensiva Brasileira, 2008

the uncoated group ($p = 0.26$). Six RM catheters (11.8%) were colonized compared with 14 (28.6%) control catheters ($p = 0.036$). Kaplan-Meier analysis showed no significant differences in the risk of colonization or CR-BSI. Rates of CR-BSI were 4.7 per 1000 catheter-days in the RM coated group compared to 11.4 per 1000 catheter days in the uncoated group ($p = 0.45$).

CONCLUSIONS: In this pilot study, we showed lower rates of colonization in RM coated when compared with uncoated catheters. Incidence and rates of CR-BSI were similar in the two groups.

Key Words: Bacteremia, catheter-related blood stream infection, colonization, minocycline, rifampin.

INTRODUÇÃO

Os médicos inserem cateteres venosos centrais (CVC) para a mensuração de variáveis hemodinâmicas, administração de medicamentos e suporte nutricional. Mais de cinco milhões de cateteres são introduzidos a cada ano nos Estados Unidos e infelizmente este número crescente está associado a eventos adversos que podem ser danosos e de alto custo, tais como complicações infecciosas¹. Bacteremia associada ao cateter (BAC) foi relacionada a maior morbidade e possivelmente maior mortalidade em pacientes graves. BAC ocorre em 3% a 5% dos cateteres introduzidos^{2,3}. Estão associadas a uma mortalidade atribuída que varia de 3% a 35%^{2,4}, tempo excessivo de permanência na UTI até 20 dias mais longo e custos acrescidos em até US\$ 40.000 dólares por sobrevivente^{5,6}.

Propostas para prevenir BAC, incluindo seleção do local (uso da veia subclávia)^{3,8} barreira estéril máxima^{1,7,8} e mais recentemente CVC recobertos por antibióticos^{3,4,8-15}. CVC recobertos com rifampicina e minociclina (RM), tanto na superfície intraluminal quanto extraluminal, se mostraram em estudos clínicos aleatórios, capazes de reduzir taxas de colonização e BAC quando comparados aos controles e a cateteres com clorexidina e sulfadizina de prata (CSSD)^{3,11}.

Quando o cateter RM foi comparado ao do tipo CSSD, em ensaio clínico aleatório, o primeiro demonstrou ter uma probabilidade 12 vezes menor de ser associado com BAC do que o último³.

Todavia, ensaios clínicos aleatórios recentes questionaram o impacto clínico destes cateteres mostrando taxas mais baixas de colonização, mas não de BAC^{14,16}. Com base nestes resultados conflitantes, preocupações com o surgimento de microorganismos resistentes, custos potencialmente mais altos, e falta de dados regionais originais, médicos e hospitais no Brasil relutam em adotar o uso de

cateteres recobertos com antibiótico para reduzir as taxas de BAC. Este estudo piloto foi desenhado para comparar as taxas de colonização e de BAC em cateteres RM e controles em uma população de pacientes graves.

MÉTODO

Após aprovação pela Comissão de Ética em Pesquisa e pela diretoria da instituição, o estudo foi conduzido no período de junho de 2005 a maio de 2006 em UTI médico-cirúrgica com 20 leitos em hospital particular do Rio de Janeiro, Brasil. Todos os pacientes adultos admitidos na unidade de terapia Intensiva (UTI) que precisavam de um CVC de duplo ou triplo lúmen, que deveria permanecer inserido por três ou mais dias, foram elegíveis para o estudo. Pacientes com histórico de alergia a um dos agentes antimicrobianos que impregnavam os cateteres foram excluídos. Todos os pacientes ou seus representantes legais assinaram um termo de consentimento informado.

Os pacientes foram seqüencialmente distribuídos em grupos de 5, designados para receber a inserção de um cateter 7 Fr de lúmen duplo ou triplo medindo 15 a 20 cm não tunelizado recoberto com rifampicina e minociclina (Cook Spectrum, Cook Critical Care) ou não recoberto (Cook Critical Care) Os pacientes foram inicialmente alocados para grupos controle e tratamento em blocos seqüenciais de 20. Após inserção do quadragésimo cateter a equipe do estudo resolveu mudar para blocos alternativos menores de 5, para melhorar o pareamento dos grupos. Os médicos da UTI inseriram cateteres na veia subclávia, jugular ou femoral usando precauções de máxima barreira estéril. Os cateteres trocados ao longo de um fio-guia não foram considerados para o estudo. Os cateteres em estudo podiam ser introduzidos no mesmo paciente até três vezes, se o paciente tivesse apenas um cateter de estudo por vez. No momento da inserção e a cada troca de curativo o local era desinfetado com clorexidina a 2%. Usou-se curativos transparentes que eram trocados quando necessário. O local de inserção era inspecionado e os pacientes diariamente avaliados pelos coordenadores do estudo. A decisão de remover o cateter era tomada exclusivamente pelo médico do paciente que o mantinha no lugar até que não fosse mais necessário ou até haver complicações como infecção ou oclusão que precipitassem sua remoção. Dos segmentos de 2 cm das pontas dos cateteres removidos foram feitas culturas usando o método *roll-plate*. Uma ou mais amostras de sangue periférico foram coletadas para cultura antes da remoção do cateter. Organismos recuperados

foram identificados por métodos microbiológicos padrão. As definições adotadas foram as propostas pelo Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e usadas em experimentos clínicos anteriores. A colonização foi definida como crescimento de 15 ou mais unidades formadoras de colônia na cultura de segmentos do cateter preparados pelo método de *roll-plate*. BAC foi definida como o isolamento do mesmo organismo da ponta do cateter colonizada e do sangue periférico em um paciente com manifestações clínicas de sepse e nenhuma outra fonte de infecção da corrente sanguínea.

Análise Estatística

Variáveis contínuas foram expressas como médias ou medianas. As variáveis categóricas foram expressas como números absolutos ou percentís. A distribuição normal foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e as variáveis contínuas foram comparadas usando os testes *t* de Student e Mann-Whitney U. As variáveis categóricas foram comparadas usando o teste Qui-quadrado ou o teste Exato de Fisher. A análise de sobrevivência foi feita para avaliar a duração da cateterização sem colonização ou BAC usando os métodos Kaplan-Meier e as diferenças calculadas através do teste de *log-rank*. Um valor *p* bicaudal < ,05 foi considerado estatisticamente significativo. A análise estatística foi feita usando o *software Statistical Package for Social Sciences (SPSS-Chicago-IL-USA-2003)*.

RESULTADOS

Um total de 120 cateteres em estudo (60 recobertos com minociclina e rifampicina e 60 não recobertos foram introduzidos em 81 pacientes. Dados completos puderam ser avaliados para 100 cateteres (83%): 51 recobertos e 49 não recobertos. Vinte não foram submetidos a cultura ou acidentalmente removidos e foram excluídos. Sessenta e cinco por cento dos cateteres no grupo recobertos por antibióticos foram introduzidos enquanto outro cateter intravascular estava colocado, comparado com 31% do grupo não recobertos ($p = 0,001$). Em todas as demais características analisadas os dois grupos foram semelhantes (Tabela 1). Os cateteres em estudo ficaram colocados por um tempo médio de $8,2 \pm 2,9$ dias no grupo controle ($p = 0,595$) (Tabela 1) Seis dos 51 cateteres recobertos com minociclina e rifampina (11,8%) e 14 dos 49 cateteres do controle (28,6%) foram colonizados segundo o método *roll-plate* ($p = 0,036$). As análise das estimativas usando o método Kaplan-Meier, do risco de colonização segundo o tempo de permanência dos cateteres não

mostrou diferença significativa ($p = 0,14$ pelo teste *log-rank*). Organismos associados à colonização com cateteres recobertos foram *Escherichia coli*, *Staphylococcus coagulase-negativa*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida tropicalis*; enquanto colonização nos cateteres não recobertos incluiu quatro espécies Gram-negativas (*Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*), 3 espécies Gram-positivas (coagulase-negativa *Staphylococcus*, *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*) e um caso de *Candida albicans*. Durante o estudo, houve sete casos de BAC. Dois casos se desenvolveram no grupo dos cateteres recobertos por antibióticos (3,9%) e 5 casos entre o grupo controle (10,2%) ($p = 0,26$). As taxas de BAC por 1000 cateteres/dia foram de 4,7 para cateteres recobertos e de 11,4 para os não recobertos ($p = 0,45$). Estimativas para risco de BAC utilizando Kaplan-Meier de acordo com a duração de cateterização não mostraram diferenças significativas entre os dois grupos (teste *log-rank* $p = 0,43$). O único organismo associado à BAC no grupo dos cateteres recobertos foi *Candida tropicalis* em dois cateteres do mesmo paciente, enquanto CRBSI no grupo recobertos foi causada por uma espécie Gram-positiva (coagulase-negativa *Staphylococcus* – duas vezes), duas Gram-negativas (*Escherichia coli* e *Acinetobacter baumannii*) e uma levedura (*Candida albicans*).

Tabela 1 – Características dos Pacientes

| | Recobertos n = 51 (%) | Não Recobertos n = 49 (%) | Valor de p |
|--|--------------------------|------------------------------|---------------|
| Idade (anos) | 66,3 ± 15,6 | 71,9 ± 14,6 | 0,081 |
| Masculino | 34 (66,7) | 36 (73,5) | 0,458 |
| APACHE II | 21,5 ± 8,2 | 21,8 ± 10,8 | 0,817 |
| Dias com cateter | 8,3 ± 2,9 | 8,9 ± 4 | 0,595 |
| Diagnóstico clínico (não cirúrgico) | 25 (49) | 22 (44,9) | 0,48 |
| Culturas colhidas durante uso de antibiótico | 24 (47) | 32 (65,3) | 0,06 |
| Nutrição parenteral total | 5 (9,8) | 7 (14,3) | 0,491 |
| Local subclávia | 24 (47,1) | 25 (51) | 0,692 |
| Outros CVC presentes | 33 (64,7) | 15 (30,6) | 0,001 |
| Primeiro CVC | 18 (35,3) | 28 (59,6) | 0,016 |
| Tentativas múltiplas | 7 (13,7) | 7 (14,3) | 0,93 |

Valores expressos em Média ± DP ou Número (%)
ATB = antibiótico; CVC = cateter venoso central

Tabela 2 – Incidência de Infecção da Corrente Sanguínea Relativa ao Cateter (BAC) e à Colonização

| | Recobertos | Não Recobertos | Valor de p |
|---------------------------------------|------------|----------------|------------|
| Taxa de BAC - N /1000 dias de cateter | 4,7 | 11,4 | 0,45 |
| BAC - N (%) | 2 (3,9) | 5 (10,2) | 0,26 |
| Colonização - N (%) | 6 (11,8) | 14 (28,6) | 0,036 |

Tabela 3 – Microbiologia da Colonização e Infecção da Corrente Sanguínea Relacionada ao Cateter (BAC)

| | Recobertos | Não Recobertos |
|---------------------|------------|----------------|
| Colonização – n (%) | 6 (100) | 14 (100) |
| Gram-positiva | 2 (33) | 7 (50) |
| Gram-negativa | 2 (33) | 6 (43) |
| Candida | 2 (33) | 1 (7) |
| BAC – n (%) | 2 (100) | 5 (100) |
| Gram-positiva | - | 2 (40) |
| Gram-negativa | - | 2 (40) |
| Candida | 2 (100) | 1 (20) |

DISCUSSÃO

Infecções da corrente sanguínea relacionada a cateteres (BAC) continua sendo uma das maiores preocupações em pacientes na terapia intensiva, com alta morbidade e implicações de custo. Apesar dos esforços contínuos para reduzir esse ônus, como máxima barreira estéril e inserção por pessoas qualificadas e experientes, alguns centros continuam a ter elevadas taxas de sepse associadas a CVC^{8,11}.

Recentemente, os CVC recobertos por antibióticos foram incluídos no arsenal disponível para prevenir BAC, desde que emblemáticos estudos aleatórios realizados por Maki e col.⁹ Raad e col.¹¹ demonstraram redução das taxas de BAC com seu uso em comparação aos cateteres não recobertos. Mais tarde Darouiche e col.³ relataram a superioridade do uso de revestimento com RM em relação aos cateteres impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata. Em suas últimas diretrizes o Centro para Controle de Doenças dos Estados Unidos recomendou que o uso de qualquer um dos dois deveria ser implementado se as taxas de BAC permanecessem acima de 3,3 por 1000 cateteres/dia, apesar da adesão a outras estratégias preventivas⁸. No entanto, o uso disseminado desta tecnologia não é uma realidade em muitos países, sobretudo no Brasil. Isso pode ser explicado pela incerteza sobre as implicações de custos, aparecimento de resistência e até um verdadeiro impacto clínico. As implicações financeiras em potencial foram exploradas no estudo de Shorr e col.² onde os autores relataram que a implementação de cateteres recobertos por antibióticos para prevenir BAC deveria ser custo-efetivo e levar a economias significativas. Contudo estes resultados não podem ser extrapolados a outros ambientes, pois dados regionais não estão disponíveis na maioria dos países. Além disso, os resultados de estudo clínico aleatório feito na Espanha levantaram questões sobre a importância clínica de cateteres recobertos por antibióticos quando não conseguiram mostrar redução significativa na BAC, somente reduzir as taxas

de colonização. O aparecimento de resistência é outra importante preocupação e os dados continuam conflitantes sobre a questão. O presente estudo foi desenhado para um ensaio piloto para comparar taxas de colonização e BAC entre cateteres recobertos e não recobertos por antibiótico, numa população de pacientes graves, com o objetivo de desenvolver um estudo clínico aleatório de grande porte, visando esclarecer questões sobre desfecho clínico e custo-efetividade da implementação dessa tecnologia em nossa realidade. As taxas de colonização aceitas por alguns autores como indicadores do risco de BAC, foram mais baixas no grupo recoberto com antibiótico. A incidência de BAC não foi diferente entre os grupos estudados, mas nosso estudo não tinha poder estatístico suficiente para exibir tais diferenças. Houve sete casos de BAC e um total de 20 cateteres colonizado durante o estudo. Apesar do pequeno número absoluto, os únicos dois casos de BAC no grupo recoberto por RM foram causados por *Candida tropicalis* e aconteceram no mesmo paciente.

Ainda, por causa do pequeno tamanho da amostra houve poucos desequilíbrios entre os grupos estudados, incluindo mais pacientes com cateter recoberto no braço, com outro acesso profundo intravascular concomitante ao cateter em estudo; isto pode ter produzido um viés contra a eficácia dos cateteres recobertos. Os dois grupos tinham cateteres colonizados por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, com *Estafilococos coagulase-negativa* colonizando dois cateteres recobertos RM. Estes resultados induzem a preocupações sobre o aparecimento de BAC causados por cepas de leveduras e o papel protetor do cateter RM contra bactérias Gram-positivas. Há algumas limitações no presente estudo, tais como: (1) a principal limitação é o tamanho reduzido da amostra; (2) as culturas das pontas do cateteres não foram submetidas ao método de sonicação; (3) as bactérias responsáveis pela BAC não foram submetidas à eletroforese com pulso de campo; (4) permissão para usar mais de um cateter de estudo por paciente, mesmo se não fosse ao mesmo tempo; (5) e nenhuma estimativa das economias de custo com uso de um cateter recobertos por antibiótico.

Finalmente, como este foi um estudo clínico piloto de pequeno porte, não teve poder estatístico para acessar diferenças significativas nos resultados clínicos. Todavia, como ainda não houve relatos de estudos brasileiros anteriores para calcular a taxa de colonização e BAC em cateteres recobertos versus cateteres não recobertos por antimicrobianos, os resultados deste ensaio piloto vão permitir que seja desenhado um estudo clínico aleatório, multicêntrico, prospectivo em UTI brasileiras para confir-

mar a eficácia clínica e estimar a redução no custo associada ao uso de cateteres endovasculares recobertos por antibióticos.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Rabih Darouiche por sua revisão crítica do manuscrito

REFERÊNCIAS

01. McGee DC, Gould MK - Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med*, 2003;348:1123-1133.
02. Shorr AF, Humphreys CW, Helman DL, et al. New choices for central venous catheters: potential financial implications. *Chest*, 2003;124:275-284.
03. Darouiche RO, Raad II, Heard SO, et al. A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. *N Engl J Med*, 1999;340:1-8.
04. Rupp ME, Lisco SJ, Lipsett PA, et al. Effect of a second-generation venous catheter impregnated with chlorhexidine and silver sulfadiazine on central catheter-related infections: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 2005;143:570-580
05. Warren DK, Quadir WW, Hollenbeak CS, et al. Attributable cost of catheter-associated bloodstream infections among intensive care patients in a nonteaching hospital. *Crit Care Med*, 2006;34:2084-2089.
06. Rello J, Ochagavía A, Sabanes E, et al. Evaluation of outcome of intravenous catheter-related infections in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000;162:1027-1030.
07. Berenholtz SM, Pronovost PJ, Lipsett PA, et al. Eliminating catheter-related bloodstream infections in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 2004;32:2014-2020.
08. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *MMWR Recomm Rep*, 2002;51:(RR-10):1-29.
09. Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, et al. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. A randomized, controlled trial. *An Intern Med*, 1997;127:257-266.
10. Ranucci M, Isgro G, Giomarelli PP, et al. Impact of oligon central venous catheters on catheter colonization and catheter-related bloodstream infection. *Crit Care Med*, 2003;31:52-59.
11. Raad I, Darouiche R, Dupuis J, 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;127:267-274.
12. Falagas ME, Fragoulis K, Bliiziotis IA, et al. Rifampicin-impregnated central venous catheters: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*, 2007;59:359-369.
13. Marin MG, Lee JC, Skurnick JH - Prevention of nosocomial bloodstream infections: effectiveness of antimicrobial-impregnated and heparin-bonded central venous catheters. *Crit Care Med*, 2000;28:3332-3338
14. Fraenkel D, Rickard C, Thomas P, et al. A prospective, randomized trial of rifampicin-minocycline-coated and silver-platinum-carbon-impregnated central venous catheters. *Crit Care Med*, 2006;34:668-675.
15. Hanna HA, Raad II, Hackett B, et al. Antibiotic-impregnated catheters associated with significant decrease in nosocomial and multidrug-resistant bacteremias in critically ill patients. *Chest*, 2003;124:1030-1038.
16. León C, Ruiz-Santana S, Rello J, et al. Benefits of minocycline and rifampin-impregnated central venous catheters. A prospective, randomized, double-blind, controlled, multicenter trial. *Intensive Care Med* 2004;30:1891-1899.
17. Lorente L, Henry C, Martin MM, et al. Central venous catheter-related infection in a prospective and observational study of 2,595 catheters. *Crit Care*, 2005;9:R631-R635.