MARCUS VINICIUS DE SOUZA JOÃO LUIZ

**COMPARAÇÃO DA EFETIVIDADE E SEGURANÇA DE
SOLUÇÕES DE MANUTENÇÃO INTERMITENTE DE
CATETER VENOSO CENTRAL DE LONGA
PERMANÊNCIA EM PACIENTES SUBMETIDOS À
HEMODIÁLISE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação
em Farmacologia do Instituto de Ciências
Biomédicas da Universidade de São Paulo, para
obtenção do Título Doutor em Ciências.

São Paulo
2016

MARCUS VINICIUS DE SOUZA JOÃO LUIZ

**COMPARAÇÃO DA EFETIVIDADE E SEGURANÇA DE
SOLUÇÕES DE MANUTENÇÃO INTERMITENTE DE
CATETER VENOSO CENTRAL DE LONGA
PERMANÊNCIA EM PACIENTES SUBMETIDOS À
HEMODIÁLISE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação
em Farmacologia do Instituto de Ciências
Biomédicas da Universidade de São Paulo, para
obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Farmacologia

Orientador: Prof. Dr. Cristoforo Scavone

Coorientadora: Dra. Carmen Tzanno Branco Martins

Versão corrigida. A versão original eletrônica,
encontra-se disponível tanto na Biblioteca do ICB
quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações
da USP (BDTD)

São Paulo
2016

CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
Serviço de Biblioteca e informação Biomédica
do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo

Ficha Catalográfica elaborada pelo(a) autor(a)

João Luiz, Marcus Vinicius de Souza
COMPARAÇÃO DA EFETIVIDADE E SEGURANÇA DE SOLUÇÕES
DE MANUTENÇÃO INTERMITENTE DE CATETER VENOSO
CENTRAL DE LONGA PERMANÊNCIA EM PACIENTES
SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE / Marcus Vinicius de Souza
João Luiz; orientador Cristoforo Scavone;
coorientador Carmen Tzanno Branco Martins. -- São
Paulo, 2016.
129 p.

Tese (Doutorado) -- Universidade de São Paulo,
Instituto de Ciências Biomédicas.

1. Hemodiálise. 2. Infecção. 3. Mau funcionamento
de cateter. I. Scavone, Cristoforo, orientador.
II. Martins, Carmen Tzanno Branco, coorientador.
III. Título.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

Candidato: Marcus Vinicius de Souza João Luiz

Título da Tese: Comparação da Efetividade e Segurança de Soluções de Manutenção Intermitente de Cateter Venoso Central de Longa Permanência em Pacientes submetidos à Hemodiálise

Orientador: Prof. Dr. Cristoforo Scavone

Coorientadora: Dra Carmen Tzanno Branco Martins

A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa da Tese de Doutorado, em sessão pública realizada a/...../....., considerou

() Aprovado(a)

() Reprovado(a)

Examinador(a): Assinatura:.....
Nome:.....
Instituição:.....

Examinador(a): Assinatura:.....
Nome:.....
Instituição:.....

Examinador(a): Assinatura:.....
Nome:.....
Instituição:.....

Examinador(a): Assinatura:.....
Nome:.....
Instituição:.....

Presidente: Assinatura:
Nome:.....
Instituição:.....

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA DO INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"
Av. Prof. Lineu Prestes, 2415 - cep. 05508-000 São Paulo, SP - Brasil
Telefone : (55) (11) 3091.7733 telefax : (55) (11) 3091-8405
e-mail: cep@icb.usp.br

São Paulo, 20 de junho de 2013.

PARECER 1120/CEP

A Comissão de *Ética em Pesquisas em Seres Humanos* do ICB, nesta data **APROVOU** o projeto intitulado: "*Comparação da Efetividade e Segurança de Soluções de Bloqueio de Cateter em Pacientes submetidos à Hemodiálise*" do pesquisador CRISTOFORO SCAVONE e o aluno MARCUS VINICIUS DE SOUZA JOÃO LUIZ.

Cabe aos Pesquisadores executantes elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios anuais (parciais ou final), de acordo com a resolução 196/06 do Conselho Nacional da Saúde, item IX. 2 letra c., conforme modelo constante no site.icb.usp.br.

Ao pesquisador cabe também finalizar o processo junto à Plataforma Brasil quando do encerramento deste.

O primeiro relatório deverá ser encaminhado à Secretaria deste CEP em **12.06.2014**.

Atenciosamente,

Prof. Dra. PAOLO M.A. ZANOTTO
Coordenador da Comissão de Ética em
Pesquisas com Seres Humanos - ICB/USP

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer ao Grande Arquiteto do Universo pelas experiências vividas na realização deste trabalho, que espero que contribua para melhoria das condições de atendimento à saúde de pacientes portadores de Doença Renal Crônica e que realizam hemodiálise.

A realização deste trabalho foi possível graças à colaboração de pessoas e instituições as quais presto sinceros agradecimentos:

À minha Família, Souza João Luiz, que me ofereceu sólida formação como indivíduo.

Ao ilustre Com. Prof. Dr. Irani Pereira da Silva, e família, responsável pelo cuidado à minha saúde e com quem aprendi muitos dos princípios utilizados em terapia.

Ao grande e esforçado amigo Daniel Manguiera dos Santos, excelente profissional formado pela Escola Politécnica da Universidade de São Paulo.

Aos meus antigos orientadores, Prof. Dr. Sandro Roberto Valentini, Profa. Dra. Mariana Carina Frigieri, que me iniciaram na Ciência.

Ao Prof. Dr. Moacyr Luiz Aizenstein, que me orientou no Curso de Mestrado.

Ao meu atual orientador Prof. Dr. Cristóforo Scavone, de quem recebi grande incentivo diário na realização deste e de outros projetos.

À médica nefrologista Dra. Carmen Tzanno Branco Martins, cuja generosidade me auxiliou no desenvolvimento deste estudo clínico.

Ao Gerente Geral do Centro Integrado de Nefrologia Alzeni Rocha com quem aprendi muito sobre gestão em hemodiálise.

Ao enfermeiro Itanilton Queiroz cuja postura profissional é louvável por sempre estar preocupado em melhorar as condições dos pacientes e processos a eles relacionados.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo fomento a esse trabalho.

À Comissão de Ética em Pesquisa do Instituto de Ciências Biomédicas por ter percebido a relevância deste trabalho.

Aos colaboradores do Centro Integrado de Nefrologia (CINE).

Ao Dr. Luiz Cordeiro e ao Laboratório Soares de Araujo, responsável pela realização dos exames deste estudo.

Aos pacientes desse estudo, que ofereceram informações valiosas para a melhoria do estado de saúde de outros pacientes que serão atendidos no CINE e for a dele.

Às secretárias do Departamento de Farmacologia do ICB pela atenção: Selma Regina Rigonati, Julieta Santos e Camila Gonçalves Trindade.

Ao Serviço de Biblioteca do ICB pela atenção prestada no desenvolvimento desta dissertação.

À Profa. Dra. Cleópatra da Silva Planeta pela iniciação nos Princípios de Farmacoterapia.

À Profa. Dra. Patrícia de Carvalho Mastroianni pela iniciação na área de Farmácia Hospitalar.

À Dra. Helaine Carneiro Capucho, com quem aprendi vários princípios utilizados em Farmacovigilância.

Aos colegas farmacêuticos do Serviço de Farmácia do Hospital Universitário do USP, que me ensinaram muito sobre Farmácia Clínica.

Ao amigo farmacêutico Dr. Marcos Chu e *staff* do *New York Methodist Hospital* (USA) com os quais aprendi sobre a cultura da profissão farmacêutica.

Aos amigos farmacêuticos Amy BartonPai (University of Michigan), Amit Pai, Ben Lomaestro, Tom Lodise e Joseph Careno (Albany, USA) com os quais aprendi e aprendo constantemente sobre a profissão farmacêutica.

Aos amigos farmacêuticos Viviane Pereira Hengles, Anderson Julio Cherobino e Wagner da Silva Silveira que também me auxiliaram no decurso da profissão.

Este trabalho contou com o apoio financeiro do Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo número 2013/07878-1.

“As Grandes Verdades do Universo são Simples, A combinação destas Verdades culminam na Multiplicidade do Universo, que mesmo assim, não deixa de ser Simples em sua Essência. Por isso, não busque a Apoteose, buscando o pensamento mais complexo, pois o Universo deriva do mais simples”

(Marcus Vinicius de Souza João Luiz)

RESUMO

João Luiz MVS. Comparação da Efetividade e Segurança de Soluções de Manutenção Intermitente de Cateter Venoso Central de Longa Permanência em Pacientes submetidos à Hemodiálise. [tese (Doutorado em Farmacologia)]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2016.

Resistência hidráulica é altamente prevalente em cateteres venosos centrais de longa permanência. Selos de heparina são comumente utilizados para manter evitar o problema, mas mostram pouca efetividade. O objetivo do presente estudo foi avaliar a efetividade e segurança de dois selos quanto à redução de ocorrência de incidência de baixo fluxo. Setenta e cinco pacientes com doença renal crônica no estágio 5D em hemodiálise de alta eficiência no Centro Integrado de Nefrologia (Guarulhos, Brasil) foram randomizados na proporção de 1:1:1 para receber selo contendo a combinação de minociclina 3 mg/ml com o anticoagulante/quelante EDTA 30 mg/ml (M-EDTA), heparina 1.000 U/mL (Heparina) ou citrato trissódico 30% (Citrato) por 15 semanas. Sessenta e oito participantes terminaram o estudo no qual ambos participantes e investigadores foram cegos quanto à alocação do tratamento. O desfecho primário de efetividade foi ocorrência de resistência hidráulica e o desfecho secundário de segurança foi ocorrência de reações adversas a selos. A incidência de resistência hidráulica foi significativamente maior em cateteres selados com Heparina (18/23) comparado com os selos Citrato (4/22) e M-EDTA (2/23) ($p < 0.001$). O estudo clínico sugere que o Citrato e M-EDTA mantêm a patência de cateteres melhor que a heparina 1.000 UI/ml, sendo altamente custo-efetivos em comparação com heparina 1.000 UI/ml. Ainda, o Citrato pode ser a melhor opção de selo por não se associar com resistência antimicrobiana a longo prazo.

Palavras-chave: Hemodiálise. Cateter venoso central de longa permanência. Solução para manutenção intermitente de cateter. Resistência hidráulica. Biofime.

ABSTRACT

João Luiz MVS. The Comparison of Effectiveness and Safety of Lock Solutions for Long-Term Central Venous Catheter of Patients on Hemodialysis. [thesis (Ph.D. thesis in Pharmacology)]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2016.

Hydraulic Resistance is highly prevalent among long-term central venous catheters. Heparin catheter lock solutions are commonly used to maintain catheter patency, however this problem remains high. The purpose of the CLOCK Trial was to evaluate two catheter lock solutions as to their effectiveness and safety. Seventy-five CKD 5D patients on high-efficiency hemodialysis at the Integrated Centre of Nephrology (Guarulhos, Brazil) were randomized 1:1:1 to receive a lock solution combining minocycline 3 mg/ml with the anticoagulant/chelation agent EDTA 30 mg/ml (M-EDTA) or heparin 1,000 IU/ml (Heparin) or trisodium citrate 30% (Citrate) versus Heparin for 15 weeks. A total of 68 patients completed the trial in which both investigators and patients were blinded to treatment allocation. The primary end-point was the occurrence of hydraulic resistance and secondary safety end-point was adverse drug reactions related to the lock solutions. The incidence of hydraulic resistance was significantly higher among patients on Heparin (18/23) compared to Citrate (4/22) and M-EDTA (2/23) lock solutions, ($p < 0.001$). The trial suggests Citrate and M-EDTA may preserve catheter patency better than Heparin and they may show higher cost-effectiveness when compared to heparin. Citrate may be a better option due the lack of association with long-term antimicrobial resistance.

Keywords: Hemodialysis. Long-term central venous catheter. Lock solution. Hydraulic resistance. Biofilm.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Hierarquia no Nível de Confiança de Estudos em Saúde.....	19
Figura 2 –	Ilustração mostrando a capa de fibrina (fibrin sheath) obstruindo a ponta de um cateter e região próxima a sua ponta.....	23
Figura 3 –	Ilustração mostrando a cauda de fibrina (fibrin tail) obstruindo parcialmente a ponta de um cateter.....	24
Figura 4 –	Fases do Ciclo de Biofilme.....	26
Figura 5 –	Diagrama de Fluxo de Participantes do estudo CLOCK Trial.....	61
Figura 6 –	Incidência de Resistência Hidráulica por grupo.....	80
Figura 7 –	Curvas de Manutenção de Patência em PermC por grupo.....	83

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Perfil Biodemográfico e Clínico dos Participantes.....	75
Tabela 2 –	Eletrólitos plasmáticos nos grupos no tempo.....	76
Tabela 3 –	Resultados de Hemograma Completo e Razão de Normalidade Internacional (INR) considerando os Grupos no Tempo.....	77
Tabela 4a –	Resistência Hidráulica (RH _{dr}) em Cateter Venoso Central de Longa Permanência para Hemodiálise (PermC).....	78
Tabela 4b –	Taxa de Resistência Hidráulica em Cateter Venoso Central de Longa Permanência para Hemodiálise (PermC).....	79
Tabela 4c –	Relação entre Solução de selo e Incidência de Resistência Hidráulica em PermC.....	81
Tabela 4d –	Redução de Risco Absoluto (RRA) e Número Necessário para Tratar (NNT).....	84
Tabela 5a –	Infecção Relacionada a Cateter Venoso Central de Longa Permanência para Hemodiálise (PermC).....	85
Tabela 5b –	Temperatura Média nos lados direito e esquerdo.....	86
Tabela 6 –	Reação Adversa a Selo - RAM em Pacientes com Cateter Venoso Central de Longa Permanência (PermC).....	87
Tabela 7 –	Avaliação de Custo-Efetividade.....	89

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATS – Avaliação de Tecnologia em Saúde

CDC – *Center of Disease Control and Prevention*

CRBSI – *Catheter-related Blood Stream Infection*, Infecção de Corrente Sanguínea relacionada a Cateter

CNPq – Conselho Nacional para o Desenvolvimento Científico e Tecnológico

CVC – Cateter Venoso Central

EDTA – ácido etilenodiamino tetracético

FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

IBGE – Instituto Brasileiro de geografia e Estatística

ICB-USP – Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo

PermC – Cateter Venoso Central de Longa Permanência para Hemodiálise

M-EDTA – minociclina-EDTA

NNT – Número Necessário para Tratar

RAM – Reação Adversa a Medicamentos

RAMs – Reações Adversas a Medicamentos

SBE – Saúde Baseada em Evidências

The CLOCK Trial – *The Comparison of Effectiveness and Safety of Three Lock Solutions for Long-Term Central Venous Catheter for Hemodialysis (CLOCK) Trial*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
1.1 Avaliação de Tecnologia em Saúde	17
1.2 Saúde Baseada em Evidências na Adoção de Tecnologias em Saúde	18
1.3 Ensaios Clínicos na Doença Renal Crônica no estágio 5D	21
1.4 Complicações relacionadas ao PermC e seus Impactos	21
1.5 Fisiopatologia do Mau Funcionamento de PermC	22
1.6 Profilaxia para Ocorrência de Obstrução em PermC	24
1.7 Fisiopatologia de Formação de Biofilme	25
1.8 Diagnóstico de Infecção de Corrente Sanguínea Relacionada a Cateter (CRBSI)	26
1.9 Profilaxia para Infecção de Corrente Sanguínea Relacionada a Cateter (CRBSI)	27
2 OBJETIVO GERAL	32
2.1 Objetivos Específicos	32
2.1.1 <i>Determinação de Desfechos de Efetividade</i>	32
2.1.2 <i>Determinação de Desfechos de Segurança</i>	33
2.1.3 <i>Determinação do Custo de Tratamento de Manutenção Intermitente de Cateter Venoso Central de Longa Permanência para Hemodiálise (PermC)</i>	33
2.1.4 <i>Estudo comparativo da Efetividade e Segurança das Soluções de Manutenção Intermitente de Cateter Venoso Central de Longa Permanência para Hemodiálise (PermC)</i>	33
2.1.5 <i>Avaliação Econômica de Custo-Efetividade</i>	34
3 MATERIAIS E MÉTODOS	35
3.1 Materiais	35
3.1.1 <i>Soluções de Manutenção Intermitente de PermC utilizadas no Estudo</i>	35
3.1.2 <i>Diluentes utilizados no Estudo</i>	35
3.1.3 <i>Solução Alcoólica de Clorexidina 0,5%</i>	36
3.1.4 <i>Produtos Estéreis para Saúde</i>	36
3.1.5 <i>Máquina para Hemodiálise</i>	36
3.1.6 <i>Termômetro Digital</i>	37
3.1.7 <i>Balança Digital</i>	37
3.2 Métodos	38

3.2.1 Delineamento Do Estudo.....	38
3.2.2 Participantes do Estudo.....	38
3.2.3 Processo de Recrutamento e Seleção.....	39
3.2.3.1 População da qual “Participantes” foram recrutados.....	39
3.2.3.2 Critérios de Inclusão.....	40
3.2.3.3 Critérios de Exclusão.....	40
3.2.3.4 Geração de Sequência Randômica.....	41
3.2.3.5 Alocação.....	41
3.2.3.6 Matrícula no Estudo Clínico.....	41
3.2.3.7 Cegamento.....	42
3.3 Técnica de Manipulação Asséptica de PermC.....	42
3.3.1 Instalação da PermC à linha da máquina de hemodiálise.....	43
3.3.2 Desinstalação do PermC da linha da máquina de hemodiálise.....	44
3.4 Técnica de Preparo de Soluções de Manutenção Intermitente de PermC.....	45
3.4.1 Solução de Heparina 1.000 U/ml.....	46
3.4.2 Citra-Lock®.....	46
3.4.3 Cath-Safe®.....	47
3.5 Técnica e Parâmetros de Hemodiálise.....	47
3.6 Caracterização Clínica, Demográfica e Laboratorial da População.....	48
3.7 Tratamento de Manutenção Intermitente de PermC.....	49
3.8 Determinação de Desfechos do Estudo Clínico.....	50
3.8.1 Desfecho Primário de Efetividade: aumento de Resistência Hidráulica (RH _{dr}).....	50
3.8.2 Desfecho Secundário de Efetividade: Ocorrência de CRBSI.....	52
3.8.3 Número Necessário para Tratar (NNT).....	54
3.8.4 Cálculo de Taxas de Resistência Hidráulica em PermC e de CRBSI.....	54
3.8.5 Desfechos Secundários de Segurança.....	55
3.8.5.1 Citrato Trissódico.....	55
3.8.5.2 Heparina.....	56
3.8.5.3 Minociclina-EDTA.....	56
3.9 Análise Estatística.....	56
3.9.1 Análise Descritiva.....	56
3.9.2 Análise Comparativa.....	57
3.9.3 Análise de Patência de PermC pelo Método de Kaplan-Meier.....	58

3.9.4 Avaliação de Custo-Efetividade.....	58
3.9.5 Avaliação de Gastos com Ocorrência de Resistência Hidráulica.....	59
4 RESULTADOS.....	60
4.1 Recrutamento e Seleção de Participantes.....	60
4.2 Caracterização Clínica e Demográfica.....	62
4.3 Caracterização Laboratorial.....	63
4.4 Desfecho Primário: Incidência de Resistência Hidráulica.....	78
4.5 Análise de Manutenção de Patência de PermC.....	81
4.6 Redução de Risco Absoluto (RRA) e Número Necessário para Tratar (NNT).....	82
4.7 Desfecho Secundário: Incidência de Infecção Relacionada a Cateter (CRBSI).....	84
4.8 Desfecho Secundário: Incidência de Reações Adversas a Selo.....	86
4.9 Avaliação de Custo-Efetividade.....	87
4.9.1 Avaliação de Gastos com Ocorrência de Resistência Hidráulica por grupo.....	89
5 DISCUSSÃO.....	91
5.1 Caracterização Clínica, Biodemográfica e Laboratorial dos Participantes.....	91
5.2 Monitoramento de Temperatura Corpórea na Região Axilar.....	96
5.3 Desfechos de Efetividade.....	98
5.3.1 Prevenção de Resistência Hidráulica.....	98
5.3.2 Prevenção de Infecção de Corrente Sanguínea Relacionada a Cateter (CRBSI).....	101
5.3.3 Sugestões de Projetos a partir desta Tese.....	105
6 CONCLUSÕES.....	109
REFERÊNCIAS.....	110
APÊNDICES.....	116
APÊNDICE A – Orientações para seguimento Farmacoterapêutico.....	117
APÊNDICE B - Estimativa do Risco de CRBSI.....	123
APÊNDICE C – Protocolos Terapêuticos Alterados.....	124

1 INTRODUÇÃO

Tecnologias em Saúde correspondem a “todas as formas de conhecimento que podem ser aplicadas para a solução ou a redução dos problemas de saúde de indivíduos ou populações”¹. Estas formas de conhecimento podem dar origem a produtos, como medicamentos e equipamentos, mas também pode resultar na criação de procedimentos, protocolos, políticas e serviços usados na assistência à saúde².

Um conjunto crescente de tecnologias em saúde é disponibilizado ao sistema de saúde, a cada ano. A ampliação continua do arsenal terapêutico, aliada às pressões sobre os sistemas de saúde (aumento de custos, capacitação de recursos humanos, gastos com infra-estrutura, atualização de ferramentas regulatórias e de certificação e interesses comerciais), dificultam o processo de adoção da tecnologia em saúde mais eficaz. Por este motivo, torna-se imperativo avaliar as tecnologias em saúde com o objetivo de subsidiar as decisões políticas quanto ao impacto destas tecnologias².

1.1 Avaliação de Tecnologia em Saúde

A Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) consiste em um processo multidisciplinar de análise de políticas em saúde, que estuda as implicações clínicas, sociais, econômicas e éticas relacionadas ao desenvolvimento, difusão e uso de tecnologias em saúde³.

ATS se constitui numa ferramenta para garantir esses três princípios básicos preconizados pelo Sistema Único de Saúde presentes na Constituição da República Federativa do Brasil (descentralização, atendimento integral e a participação da

comunidade). A descentralização se caracteriza pela redistribuição do poder e da responsabilidade entre os diferentes níveis de gestão (federal, estadual e municipal). Neste processo, a incorporação de uma tecnologia no setor Saúde é regulamentada por diferentes atores. Um destes atores é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que depende de dados confiáveis provenientes de estudos científicos sobre eficácia, segurança, benefício, indicação de uso e preço para realizar a regulação do setor de modo efetivos das tecnologias em saúde no país².

Outro ator, situado estrategicamente no processo de ATS, é a universidade pública. Além de contribuir ao desenvolvimento de novas tecnologias em saúde, as universidades públicas atuam com o a utilização de uma abordagem denominada Saúde Baseada em Evidências (SBE), colaborando com a condução de estudos bem delineados e com a proposição de mudanças embasadas nos resultados destes estudos.

1.2 Saúde Baseada em Evidências na Adoção de Tecnologias em Saúde

A primeira etapa no processo da ATS é a avaliação do impacto clínico da tecnologia em saúde. Para isso, utiliza-se a Saúde Baseada em Evidências. A Saúde Baseada em Evidências é uma abordagem que utiliza as ferramentas da Epidemiologia Clínica; da Estatística; da Metodologia Científica; e da Informática para trabalhar a pesquisa; o conhecimento; e a atuação em Saúde, com o objetivo de oferecer a melhor informação disponível para a tomada de decisão nesse campo⁴.

O uso da SBE tem contribuído muito para orientar a padronização e despadronização de tecnologias em saúde no SUS. Há uma hierarquia no nível de

confiança de estudos em saúde⁴. A Figura 1 ilustra esta hierarquia na confiança dos estudos que servem como base para tomada de decisão clínica.

Figura 1 – Hierarquia no Nível de Confiança de Estudos em Saúde

Nota: RSM – Revisão Sistemática com Metanálise. O nível de confiança do estudo em saúde aumenta no sentido da base (menor confiança) ao ápice (maior confiança) da pirâmide. Neste sentido, os estudos de revisão sistemática com metanálise (RSM) possuem maior nível de confiança.

A adoção de práticas clínicas baseadas em evidências é altamente recomendada pelos organismos de acreditação de estabelecimentos em saúde ao redor do mundo pelo fato de que estas práticas estão associadas à qualidade do cuidado à saúde prestado e ao aumento da segurança do paciente⁵.

Nos países desenvolvidos, a adoção de práticas clínicas baseadas em evidências nos estabelecimentos de saúde é relativamente antigo e, atualmente, se encontra bem consolidada em países como Estados Unidos da América, Japão, Austrália e países europeus. Por outro lado, nos países em desenvolvimento como o Brasil, a adoção de práticas baseadas em evidências é relativamente nova e provém

da maior atuação da ANVISA e da necessidade crescente dos estabelecimentos de saúde por benefícios provenientes da acreditação de organismos como *Joint Commission International*⁵. Neste sentido, a longo prazo, espera-se que a cultura da adoção de práticas clínicas baseadas em evidências esteja amplamente difundida no Brasil.

1.3 Ensaios Clínicos na Doença Renal Crônica no estágio 5D

Pacientes portadores de Doença Renal Crônica no estágio 5D, dependentes de hemodiálise, estão sujeitos alguns tipos de complicações responsáveis por elevada morbi-mortalidade nesta população: complicações cardiovasculares, infecções e complicações com acesso vascular para hemodiálise⁶.

Devido ao impacto clínico e sócio-econômico destas complicações, torna-se imperativo a realização de ensaios clínicos controlados e randomizados com o objetivo de comparar a efetividade e segurança das tecnologias em saúde (intervenções) disponíveis no mercado além da avaliação dos aspectos éticos destas tecnologias.

No que concerne ao tipo de acesso vascular denominado cateter (termo derivado do verbo grego, *καθίεμαι*, que significa “enviar para baixo”), é importante mencionar seu amplo uso. O Cateter Venoso Central (CVC) é o acesso vascular mais utilizado em hemodiálise⁷.

Nos Estados Unidos, há cerca de 340 mil pacientes com doença renal crônica no estágio 5, são dependentes de hemodiálise. Em 80% dos pacientes que iniciam hemodiálise, o acesso é o Cateter Venoso Central (CVC)^{7,8}. Por outro lado, no Brasil, estima-se que 91.314 pacientes em programa de diálise. Entretanto, como apenas 54,9% das unidades de diálise do país responderam ao censo da Sociedade

Brasileira de Nefrologia, torna-se difícil estimar quantos pacientes no Brasil estão em hemodiálise e possuem CVC como acesso vascular, além de ser difícil determinar se estes cateteres são de curta ou longa permanência (PermC)⁹.

1.4 Complicações relacionadas ao PermC e seus Impactos

Apesar das vantagens (facilidade de inserção e disponibilidade imediata ao uso), o CVC de longa permanência utilizado em hemodiálise (PermC) está relacionado à significativa morbimortalidade⁸⁻¹¹. Os dois principais problemas associados ao PermC são mau funcionamento (baixo fluxo) e infecções¹².

O mau funcionamento do PermC é definido como falha para atingir e manter um fluxo sanguíneo extracorpóreo suficiente para realização da hemodiálise sem aumento do tempo de tratamento dialítico¹³. A maior parte dos casos de mau funcionamento do PermC está associado a causas mecânicas, que podem conduzir a trombose e infecções¹².

Mau funcionamento de cateter, trombose e infecções coduzem a prejuízos clínicos, sociais e também econômicos ao sistema de saúde. Por exemplo, o mau funcionamento do cateter faz com que a sessão de hemodiálise não extraia de modo efetivo moléculas como uréia e a quantidade de água em excesso no organismo do paciente. Neste sentido, torna-se necessário o uso de substâncias denominadas fibrinolíticas, como alteplase e uroquinase (substâncias de preço elevado, em torno de R\$ 300,00 a R\$ 700,00) e o agendamento de sessão de hemodiálise adicional.

Em alguns casos, o trombo não pode ser removido e a troca de PermC se faz necessária. Procedimentos de troca de PermC também são custosos. Estima-se que a troca de PermC em R\$ 2.000,00, considerando custos materiais e humanos.

Infecções de Corrente Sanguínea Relacionada a Cateter também exigem alto

custo para serem resolvidas. Além do tratamento com antimicrobianos (em média, R\$ 700,00), a troca de PermC (R\$ 2.000,00) se faz necessária pois estão associadas ao desenvolvimento de biofilme nestes acessos vasculares. Dependendo do patógeno em questão (*Staphylococcus aureus* metilicina resistente - MRSA, mais prevalente) e da gravidade de infecção, internação hospitalar é necessária, o que aumenta significativamente os gastos para resolução do problema. Além disso, estas infecções estão correlacionadas com aumento da mortalidade nestes pacientes¹².

Diante do exposto, nota-se que o mau funcionamento de PermC, trombose e infecções causam impactos clínicos, sociais e econômicos tangíveis e intangíveis.

1.5 Fisiopatologia do Mau Funcionamento de PermC

Quando o PermC lesa o endotélio vascular, as cascatas de coagulação e inflamação podem ser ativadas e propagadas conduzindo a agregação plaquetária e formação de trombo na porção intralúmen da ponta do catéter^{14,25}.

Cinco minutos após a passagem de sangue pela primeira vez no cateter, proteínas se ligam à superfície do cateter. Dentro de 24 horas, uma camada (1 mm) de plaquetas e leucócitos se aderem às proteínas. Em uma semana, células musculares lisas provenientes da veia lesada migram para cobrir o sítio de punctura e a camada de fibrina. Em duas semanas após a inserção do cateter, mais células musculares lisas e colágeno estabilizam a camada de fibrina^{14,25}.

Estruturas contendo fibrina pode ocluir o cateter por diversas formas. Quatro tipos de estruturas estão bem documentadas na literatura: a cauda de fibrina, a capa de fibrina, trombo intra-luminal e trombo mural^{14,25}. As Figuras 2 e 3 ilustram os dois principais tipos de estruturas contendo fibrina (capa e cauda de fibrina).

Figura 2 – Ilustração mostrando a capa de fibrina (*fibrin sheath*) obstruindo a ponta de um cateter e região próxima a sua ponta

A Figura 2 ilustra a capa de fibrina na ponta de um cateter. Ao se formar, a capa de fibrina oclui a ponta do cateter , impedindo a passagem do sangue

Figura 3 – Ilustração mostrando a cauda de fibrina (*fibrin tail*) ocluindo parcialmente a ponta de um cateter

1.6 Profilaxia para Ocorrência de Obstrução em PermC

A fim de se evitar a formação de trombos no período interdialítico, o PermC é preenchido com solução contendo anticoagulante. O anticoagulante mais empregado para esse fim é a heparina^{12,25}. Atualmente, uso de outros anticoagulantes tem sido proposto, como por exemplo, o uso de citrato trissódico¹⁷⁻¹⁹.

Na literatura, alguns estudos comparam o uso de heparina com citrato trissódico¹⁰⁻¹². Em um estudo retrospectivo, comparou-se heparina 5.000 U/ml com heparina 1.000 U/ml e heparina 5.000 U/ml com citrato trissódico 4%. Verificou-se que a ocorrência de sangramento associado ao uso de heparina 5.000 U/ml foi de 7,7% enquanto heparina 1.000 U/ml foi de 0%, assim como a ocorrência de sangramento associado ao citrato trissódico 4% foi de 0%¹⁷⁻²⁵. Em razão dos dados relacionados à segurança, a solução de heparina 1.000 U/ml e a solução de citrato trissódico 4% foram fortemente recomendadas¹⁶⁻²⁰. Embora o citrato trissódico 4% seja considerado mais seguro por esta associação americana, a eficácia do citrato trissódico 4% é questionada, pois este tem sido associado à ocorrência de

infecções²⁵.

1.7 Fisiologia da Formação de Biofilme

Em razão de sua estrutura, as bactérias em biofilmes se reproduzem menos rapidamente quando comparadas com bactérias livres¹⁵. A alta organização do biofilme o concede grande vantagem evolutiva, permitindo que espécies possam sobreviver às pressões ambientais, por meio da criação de matriz polissacarídea que impede as bactérias de identificação eficaz pelo sistema imune além da ação de antimicrobianos comumente utilizados no tratamento destas bactérias¹⁵.

Diante do exposto, infere-se que as curvas de crescimento de células bacterianas em biofilmes (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*). Por este motivo, as estratégias para identificação de biofilme, estratégia para o diagnóstico de infecções de corrente sanguínea relacionada a cateter, estratégia de prevenção de formação de biofilme e também a estratégia para tratamento de infecções de corrente sanguínea relacionada a cateter¹⁵.

Figura 4 – Fases do Ciclo de Biofilme

Nota: Fase 1 – Adesão: adesão da célula bacteriana à superfície (reta vermelha). Fase 2 – Crescimento Bacteriano: multiplicação de bactérias na superfície. Fase 3 – Formação de Biofilme: produção de matriz polissacarídica rica em cálcio que confere resistência mecânica e proteção às bactérias do biofilme. Fase 4 – Desprendimento: desprendimento de células bacterianas da matriz do biofilme, células capazes de aderir a outras superfícies (bactérias livres).

1.8 Diagnóstico de Infecção de Corrente Sanguínea Relacionada a Cateter (CRBSI)

O segundo problema relacionado ao PermC é a infecção. Infecção de Corrente Sanguínea relacionada a Cateter (*Catheter-Related Blood Stream Infection* – CRBSI) é uma definição clínica, usada no diagnóstico e tratamento de pacientes, que requer testes laboratoriais específicos para a identificação do cateter como fonte de infecção de corrente sanguínea²³⁻⁴⁰.

O diagnóstico de CRBSI não é realizado como comumente se realiza exame de cultura e antibiograma para identificação de infecção de corrente sanguínea. Para identificação simples de infecção de corrente sanguínea, torna-se necessária a coleta de apenas uma amostra de sangue que deve ser submetida a cultura e antibiograma.

Entretanto, quando a suspeita de infecção de corrente sanguínea está

relacionada a fonte denominada cateter, o procedimento diagnóstico muda. Há algumas recomendações gerais para diagnóstico de CRBSI. Este diagnóstico é baseado em exames de culturas de amostras de sangue e culturas de cateteres. Para a cultura de amostras de sangue, são necessários dois grupos de amostras de sangue, com pelo menos uma amostra coletada percutaneamente, sendo que elas devem ser obtidas de todos os pacientes com suspeita de infecção de corrente sanguínea relacionada ao cateter. Hemoculturas quantitativas pareadas ou hemoculturas qualitativas pareadas com tempo diferencial monitorado continuamente para positividade são recomendadas para o diagnóstico de infecção relacionada ao cateter. Para a cultura de cateter, recomenda-se cultura quantitativa ou semiquantitativa. O diagnóstico de CRBSI é confirmado se houver positividade em ambas hemoculturas (periférica e de cateter) para o mesmo microrganismo com igual antibiograma⁵⁷.

Este tipo de infecção é a maior causa de morbi-mortalidade em pacientes em hemodiálise. A ocorrência deste tipo de infecção está relacionada à formação de biofilme, que consiste em um denso agregado de microrganismos embebidos em uma fina matriz polissacarídea que se adere a uma superfície. Os microrganismos dentro desta matriz são capazes de se proteger da ação de antimicrobianos e da resposta imune do hospedeiro. Em razão disso, a presença de microrganismos na superfície do cateter pode atuar como uma fonte de infecção e bacteremia. A formação de biofilme intraluminal do cateter é considerado o maior fator de risco na patogênese de infecção relacionada a catéter⁵⁷.

1.9 Profilaxia para Infecção de Corrente Sanguínea Relacionada a Cateter (CRBSI)

O uso profilático de solução antimicrobiana para manutenção intermitente de cateteres utilizados por um longo período, em pacientes com história prévia de

CRBSI, é recomendado pelo *Center of Disease Control and Prevention* (CDC), dos Estados Unidos²⁵.

Na prevenção de CRBSI, uma ampla variedade de antibióticos e soluções antissépticas pode ser utilizada²⁵. A manutenção intermitente do cateter consiste na utilização de uma solução de antimicrobiano ou de antibiótico para preencher as luzes (arterial e venosa) do cateter e permanecer ali por um período enquanto o cateter não é usado, até a próxima sessão de hemodiálise²⁵. Essa solução é denominada selo de antibiótico. São exemplos de antimicrobianos/antibióticos usados para manutenção intermitente de cateter: vancomicina, gentamicina, ciprofloxacino, minociclina, amicacina, cefazolina, cefotaxima e ceftazidima. Estes agentes são combinados com anticoagulantes (heparina ou EDTA²⁵).

Nem toda a estratégia de utilização de antimicrobianos na prevenção de formação de biofilme e de ocorrência de CRBSI é racional. Antimicrobianos comumente utilizados na prática clínica, como vancomicina, amicacina, gentamicina, ceftazidima e ciprofloxacina devem ser reservados ao tratamento de infecções sistêmicas por microrganismos a eles sensíveis. O uso destes antimicrobianos como soluções para manutenção intermitente de cateter (selos), embora efetivos na prevenção de CRBSI, podem estar associados ao desenvolvimento de resistência bacteriana.

Num cenário de escassez de antimicrobianos como alternativa terapêutica e crescente aparecimento de cepas multiresistentes, o uso de antimicrobianos amplamente utilizados na prática clínica como selos se mostra uma opção irracional. Primeiramente, em função de seus mecanismos de ação antimicrobiana. Antimicrobianos como vancomicina e betalactâmicos impedem a síntese de parede celular, sendo efetivos contra microrganismos com elevada taxa de duplicação.

Entretanto, em um biofilme, a taxa de duplicação bacteriana se reduz muito. Consequentemente, estes antimicrobianos não são efetivos na prevenção de formação de biofilmes. Além disso, a exposição de microrganismos à baixas concentrações de antimicrobianos, como o *Staphylococcus aureus*, está associada ao desenvolvimento de resistência bacteriana^{15-42,57}.

Antimicrobianos como amicacina e gentamicina, inibidores de síntese protéica, e ciprofloxacina (inibidor de replicação de DNA) também estão associados ao desenvolvimento de resistência bacteriana quando mal utilizados²⁵.

A utilização de antimicrobianos amplamente utilizados na prática clínica tem sido muito questionada na literatura em função de seus aspectos éticos. Pesquisadores renomados têm questionado se é ético utilizar um antimicrobiano como selo e contribuir ao desenvolvimento de resistência bacteriana²⁵.

Diante do exposto, a utilização de antimicrobianos pouco utilizados na prática clínica (minociclina) e de soluções antissépticas (etanol, taurolidina, citrato 20%, citrato 30% e citrato 46,7%) se mostram opções de selo mais racionais⁵⁹⁻⁶¹.

A maioria dos estudos envolvendo antimicrobianos/antibióticos/antissépticos para manutenção intermitente de cateteres são conduzidos em um pequeno número de pacientes considerados com alto risco para infecções (pacientes em hemodiálise, neonatos ou pacientes oncológicos com neutropenia)¹⁶. Embora esses estudos indiquem benefícios, algumas reações adversas a medicamentos (RAMs) podem ocorrer²⁵.

Três estudos de meta-análise demonstraram a redução do risco para CRBSI em pacientes em hemodiálise^{39,41-42}. Em outro estudo prospectivo com 291 pacientes, comparou-se citrato trissódico 30% e heparina⁴⁰. A taxa de CRBSI foi

significativamente menor no grupo de pacientes com cateter selado com citrato trissódico 30% (heparina: 4.1 CRBSI/1.000 CVC-dias; citrato trissódico 30%: 1.1 CRBSI/1.000 CVC-dias, p valor $< .001$). Não houve diferença significativa na ocorrência de trombose ou oclusão de cateter entre os dois grupos⁴⁰.

Em razão de o citrato trissódico 4% estar associado à manutenção do fluxo do cateter, mas ter desempenho questionável na prevenção de infecções^{18,25}, o citrato trissódico 30% parece ser a melhor opção comparado com a solução 4%²⁵ e com heparina 5.000 U/mL^{37,61} na prevenção de CRBSI.

De acordo com análises de duas revisões sistemáticas com metanálise⁴¹⁻⁴², realizadas pelo Centro Cochrane do Brasil, a manutenção intermitente de cateteres se mostra benéfico aos pacientes em hemodiálise. Entretanto, a comparação entre soluções de citrato trissódico 30% e minociclina-EDTA não foi realizada em um mesmo estudo, a fim de se verificar se a associação de um antimicrobiano a um anticoagulante possa oferecer maior efetividade e segurança aos pacientes.

A efetividade das soluções de manutenção intermitente de cateter está associada ao seu mecanismo de ação. A heparina possui ação sobre a cascata de coagulação, através da ligação aos fatores IIa e Xa, inibindo a ação destes fatores e, com isso, evitando a trombose⁴³. Entretanto, seu uso é questionável na prevenção de CRBSI²⁵⁻⁴².

A ação do citrato trissódico na prevenção de trombose e infecções se deve à ação quelante desta substância sobre cátions divalentes, incluindo o íon cálcio que participa da cascata de coagulação (evitando trombose e redução do fluxo do cateter) e a formação de uma matriz polissacaródea rígida do biofilme. A ação antimicrobiana do citrato trissódico também se deve à concentração hiperosmolar⁴⁴.

O EDTA também é um agente quelante e sequestra os íons cálcio, essenciais no processo de coagulação, evitando assim a ocorrência de trombose. Os íons cálcio são também importantes para a manutenção da rigidez da matriz polissacarídea do biofilme⁴⁵⁻⁴⁶.

A associação entre EDTA e minociclina oferece maior poder antimicrobiano à formulação. A minociclina age inibindo a síntese proteica bacteriana e assim seu crescimento. Esse antimicrobiano se liga à subunidade 30S ribossomal, impedindo a síntese de proteínas⁴³. O uso de antimicrobianos que atuam na síntese de proteínas é uma abordagem relevante, pois os microrganismos dentro do biofilme se multiplicam com menor velocidade do que os microrganismos fora do biofilme^{47.60}.

A fim de aumentar a segurança dos pacientes adultos portadores de doença renal crônica no estágio 5 e a qualidade do cuidado à saúde, torna-se fundamental investimentos em estratégias para redução de riscos a este tipo de paciente, erros de medicação e uso equivocado de medicamentos. Para isso, o uso de práticas baseada em evidências merece ser considerado no processo de gerenciamento de medicamentos⁴⁸.

Embora haja alguns estudos comparando heparina com citrato trissódico, não há estudos comparando heparina 1.000 U/ml, citrato trissódico 30% e minociclina-EDTA em um mesmo estudo. Uma vez que heparina 1.000 U/ml é considerada opção mais segura que a heparina 5.000 U/ml, o citrato trissódico 30% é considerado eficaz e o antimicrobiano minociclina 3 mg/mL, associada ao EDTA 30 mg/ml, ter se mostrado uma opção prática e barata, propomos um estudo clínico prospectivo, randomizado e controlado para comparação da efetividade e segurança das três soluções de manutenção de PermC.

2 OBJETIVO GERAL

O presente estudo teve o objetivo de comparar a efetividade e segurança de três estratégias de manutenção intermitente de cateter venoso central de longa permanência utilizado em hemodiálise (PermC) de pacientes adultos portadores de doença renal crônica no estágio 5D, em hemodiálise: Heparina 1.000 U/ml (Heparina sódica 5.000 U/ml, Laboratório Cristália, Itapira (SP), Brasil), citrato trissódico 30% (Citra-Lock[®], Fresenius Medical Care, Jaquariuna (SP), Brasil) e minociclina 3 mg/mL associado a EDTA 30 mg/mL (Cath-Safe[®], Laboratório Lebon, Porto Alegre (RS), Brasil).

2.1 Objetivos Específicos

Os objetivos específicos do estudo são informados abaixo.

2.1.1 Determinação de Desfechos de Efetividade

A efetividade da manutenção intermitente de PermC foi avaliada por meio de duas variáveis: tempo até a detecção de resistência hidráulica no PermC (T_{RHdr}) e tempo para o aparecimento de Infecção de Corrente Sanguínea relacionada a Cateter – CRBSI (T_{CRBSI}). Esses tempos estão medidos em cada grupo de pacientes.

O número absoluto de ocorrência/não ocorrência de cada fenômeno (resistência hidráulica e CRBSI) foi contabilizado em cada grupo. A partir destes dados foram calculados os riscos absoluto e relativo para cada grupo na população estudada.

Considerando a redução de risco absoluto entre os grupos estudados, foi calculado o número necessário para tratar (NNT) no estudo.

2.1.2 Determinação de Desfechos de Segurança

A segurança da manutenção intermitente de PermC foi avaliada por meio das variáveis: tempo para aparecimento de sangramento (T_s) e tempo para o desenvolvimento de reações adversas ao selo (T_{RAM}), específicas para cada fármaco (heparina, citrato trissódico ou minociclina-EDTA). Outras reações adversas a medicamentos utilizados de modo sistêmico também foram pesquisadas.

O número absoluto de ocorrência/não ocorrência de cada fenômeno (sangramento e reação adversa a medicamento) foi contabilizado em cada grupo. A partir destes dados foram calculados os riscos absolutos para cada grupo na população estudada.

2.1.3 Determinação do Custo de Tratamento de Manutenção Intermitente de Cateter Venoso Central de Longa Permanência para Hemodiálise (PermC)

O custo de cada estratégia de para manutenção intermitente de cateter foi avaliado e obtido a fim de se comparar qual medicamento oferece a relação custo-efetividade maior.

2.1.4 Estudo comparativo da Efetividade e Segurança das Soluções de Manutenção Intermitente de Cateter Venoso Central de Longa Permanência para Hemodiálise (PermC)

A efetividade e segurança das soluções para manutenção intermitente de PermC utilizadas neste estudo foram comparadas a fim de se determinar qual opção de selo antibiótico oferece o maior benefício ao paciente. As soluções de citrato trissódico 30% (Citra-Lock[®]) e minociclina-EDTA (Cath-Safe[®]) foram comparadas ao padrão heparina 1.000 U/ml (grupo controle).

2.1.5 Avaliação Econômica de Custo-Efetividade

Este tipo de avaliação visou relacionar os custos de cada tratamento para manutenção de cateter com os resultados de efetividade obtidos ao longo do estudo e será realizada após a conclusão do estudo clínico.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Os materiais e métodos utilizados no estudo são apresentados nesta seção.

3.1 Materiais

Nesta seção, são apresentados os materiais (estéreis e não estéreis) e equipamentos utilizados ao longo do estudo.

3.1.1 *Soluções de Manutenção Intermitente de PermC utilizadas no Estudo*

As soluções de manutenção intermitente de cateter que estão sendo utilizadas no estudo:

- a) **heparina 1.000 U/ml**, preparada a partir do medicamento Hemofol[®] (Laboratório Cristália, Itapira, SP, Brasil)- heparina sódica 5.000 U/ml, frasco de 5 ml;
- b) **Citra-Lock[®]** (Laboratório Fresenius Medical Care, Jaqueriuna, SP, Brasil), solução de citrato trissódico 30%, solução pronta para uso, frasco de 5 ml;
- c) **Cath-Safe[®]** (Laboratório Lebon, Porto Alegre, RS, Brasil), seringa de 3 ml contendo pó liofilizado para preparo de solução de minociclina 3 mg/ml associada ao EDTA 30 mg/ml.

3.1.2 *Diluentes utilizados no Estudo*

- a) **soro fisiológico 0,9%, ampola de 10 ml** (Laboratório Isofarma, Eusébio, CE, Brasil), utilizado no preparo da solução de Heparina 1.000 U/ml, a partir de heparina 5.000 U/ml;

- b) **água para injeção, ampola de 10 ml** (Laboratório Isofarma, Eusébio, CE, Brasil), utilizada para preparação de solução de minociclina-EDTA 3 mg/ml/30 mg/ml a partir do produto Cath-Safe®.

3.1.3 Solução Alcoólica de Clorexidina 0,5%

Riohex®, frasco de 1 litro, solução alcoólica de clorexidina 0,5%, produzido pela empresa Rioquímica (Rioquímica, indústria farmacêutica, São José do Rio Preto, SP, Brasil).

3.1.4 Produtos Estéreis para Saúde

- a) **luva cirúrgica estéril**: luva cirúrgica de látex de borracha natural® (fábrica de artefatos de látex Sanro, São Roque, SP, Brasil).
- b) **compressa de gaze estéril**: compressa de gaze estéril, 11 fios, com dimensões de 7,5 cm (dobrada), produzida pela empresa Descarpack (Descarpack, São Paulo, SP, Brasil).
- c) **tampa para fechamento de cateter**: tampa Luer Med lock® (Medsonda, PR, Brasil).
- d) **seringa descartável 3 ml**: seringa descartável, com volume de 3 ml, com bico slip (Descarpack, São Paulo, SP, Brasil).
- e) **seringa descartável 10 ml**: seringa descartável, com volume de 10 ml, com bico slip (Descarpack, São Paulo, SP, Brasil).
- f) **seringa descartável 20 ml**: seringa descartável, com volume de 20 ml, com bico slip (Descarpack, São Paulo, SP, Brasil).
- g) **agulha 40 x12**: agulha hipodérmica descartável Descarpack® (Descarpack, São Paulo, SP, Brasil) com dimensões de 40 mm x 1,2 mm

- h) **cateter venoso central de longa permanência para hemodiálise (PermC)**: cateter venoso central duplo lúmen de longa permanência para hemodiálise MAHURKAR® 14,5 Fr (4,8 mm) Covidien® (Mansfield, MA, USA), composto por material biocompatível carbotano. Possui tamanho de 19 cm, de uma ponta a outra, com volume de lúmen arterial de 1,6 ml e venoso de 1,7 ml.
- i) **linhas de sangue arterial e venosa**: as linhas de sangue arterial e venosa para Hemodiálise utilizadas neste estudo (Laboratório *Fresenius Medical Care*, Jaguariuna, SP, Brasil).
- j) **dialisador**: dialisador Hemoflow® HPS F10 (Laboratório *Fresenius Medical Care*, Jaguariuna, SP, Brasil), composto por fibras capilares em polisulfona para uso em hemodiálise crônica.

3.1.5 Máquina para Hemodiálise

As máquinas para hemodiálise utilizadas neste estudo são do modelo 408 B® (Laboratório *Fresenius Medical Care AG & KGaA*, Hochtaunuskreis, Hesse, Alemanha).

3.1.6 Termômetro Digital

O termômetro digital utilizado neste estudo é o termômetro digital modelo TS-101®, produzido pela empresa *Mesure Technology*® (Dongping, Hiran, China).

3.1.7 Balança Digital

O peso habitual foi aferido por meio de balança digital modelo W200® (Welmy, Santa Bárbara do Oeste, SP, Brasil).

3.2 Métodos

Os métodos experimentais utilizados no estudo são apresentados abaixo.

3.2.1 Delineamento Do Estudo

O Estudo **Comparação da Efetividade e Segurança de Soluções de Manutenção Intermitente de Cateter Venoso Central de Longa Permanência em Pacientes Submetidos à Hemodiálise**, registrado, em inglês, como *The Comparison of Effectiveness and Safety of Three Lock Solutions for Long-Term Central Venous Catheter for Hemodialysis (CLOCK) Trial*, na base ClinicalTrials.gov, foi um estudo clínico randomizado controlado e evento dirigido, conduzido na Cidade de Guarulhos, estado de São Paulo, no Brasil.

Este estudo foi fomentado pelo Conselho Nacional para o Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP), além do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP).

3.2.2 Participantes do Estudo

CLOCK Trial recrutou 75 participantes (25 participantes por grupo), baseando-se em um coeficiente alfa de 5% e poder do teste de 90%. Considerou-se que a proporção de incidência de obstruções em cateter de 70% no grupo Controle (HEP, Heparina 1.000 UI/ml) e incidências de obstruções de 30% nos grupos experimentais Citrato Trissódico 30% (grupo TSC) e Minociclina 3 mg/ml/EDTA 30 mg/ml (grupo M-EDTA).

Com base nestas informações, estimou-se um tamanho de amostra de 25 participantes por grupo.

3.2.3 Processo de Recrutamento e Seleção

Os processos realizados no recrutamento e seleção de participantes do estudo são apresentados a seguir.

3.2.3.1 População da qual “Participantes” foram recrutados:

Pacientes com Doença Renal Crônica no estágio 5D em programa de hemodiálise crônica (hemodiálise de alto fluxo, em sessões de 4 horas, realizadas três vezes por semana) que necessitavam de PermC devido a problemas prévios com cateter venoso central de curta permanência para hemodiálise inserido na veia jugular interna ou pacientes que perderam o acesso vascular denominado fistula arterio-venosa (FAV) ou ainda, pacientes com impossibilidade de confecção de FAV. Por isso, estes pacientes necessitavam de PermC para realização de hemodiálise.

Em face da necessidade de preservar este tipo de acesso (o único do qual o paciente dispunha), era imperativo o uso de soluções efetivas e seguras para a manutenção intermente deste PermC.

À época do recrutamento, havia 280 pacientes em hemodiálise no Centro Integrado de Nefrologia (CINE): 120 pacientes com cateter venoso central (20 pacientes com cateter venoso central de curta permanência para hemodiálise; 100 pacientes com cateter venoso central de longa permanência para hemodiálise – PermC) e 160 pacientes com fistula arterio-venosa como acesso vascular (FAV). Deste total de 280 pacientes, 90 pacientes que preenchiam os critérios de necessidade de PermC (impossibilidade de confecção de fistula, perda do acesso vascular fistulas, problemas com o cateter venoso central de curta permanência, problemas com cateter venoso central de longa permanência) foram considerados elegíveis para o estudo.

Por meio de uso de tabela randômica, 75 participantes foram selecionados e,

então, convidados a participar do estudo clínico. Nenhum dos convidados se recusou a participar do estudo

3.2.3.2 Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão para participação no estudo CLOCK Trial são mencionados a seguir:

- a) participantes que dessem o consentimento livre, voluntário e esclarecido, por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
- b) pacientes portadores de Doença Renal Crônica no estágio 5D matriculados em programa de hemodiálise;
- c) participantes de ambos os sexos;
- d) participantes com idade entre 18 e 75 anos;
- e) participantes submetidos à hemodiálise de alta eficiência;
- f) participantes com cateter venoso central de longa permanência para hemodiálise inserido na veia subclávia direita ou esquerda.

3.2.3.3 Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão para o estudo CLOCK Trial foram:

- a) pacientes que não oferecessem consentimento livre, voluntário e esclarecido por meio de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
- b) pacientes grávidas;
- c) participantes em uso de anticoagulantes orais;
- d) pacientes com sinais de infecção ao início do protocolo do estudo (à primeira sessão de hemodiálise após a inserção do PermC: febre, tremores e clafrios, assim como contagem leucocitária acima de 10.000 células por mililitro, hemocultura inicial positiva após a inserção do PermC;

- e) pacientes com baixo cuidado com o PermC. As seguintes situações foram consideradas como baixo cuidado com o PermC: curativo molhado, curativo sujo, PermC dobrado ou tracionado, manipulação do PermC pelo paciente, baixo nível de higiene.

3.2.3.4 Geração de Sequência Randômica

Tabela de sequência randômica foi gerada para os 75 participantes do estudo através de programa estatístico (IBM, *Statistical Product and Service Solutions for Windows*, 2016) e mantida em segurança a fim de garantir o duplo cegamento ao participante e aos investigadores do estudo.

3.2.3.5 Alocação

A implementação da alocação randômica foi realizada por meio o uso de containers numerados. Cada kit numerado para preparo de dose de selo foi dispensada ao participante por um técnico de farmácia responsável pela dispensação do kit para a sala de diálise.

Cada kit para preparo de dose de selo foi identificado por sequência numérica (etiqueta contendo número). Após o preparo da dose do selo pelo técnico de enfermagem independente, o técnico de enfermagem responsável registrou a administração da dose do selo.

3.2.3.6 Matrícula no Estudo Clínico

A matrícula de participantes no estudo foi feita após a avaliação médica quanto à necessidade de PermC como acesso vascular e quanto aos critérios de inclusão do estudo clínico. Quando estes aspectos foram satisfeitos, o participante

foi convidado a participar do estudo. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi lido e as dúvidas dos participantes foram repondidas

A atribuição do participante a um braço do estudo foi realizado por meio de tabela randômica, conforme mencionado anteriormente. Cada kit para preparo de dose de selo foi realizada por um técnico em farmácia com base nas tabelas randômicas.

3.2.3.7 Cegamento

O presente estudo clínico é considerado duplo-cego na qual participantes e investigadores são cegos quanto aos procedimentos experimentais.

Após entrega do kit numerado na sala de diálise, um técnico de enfermagem independente foi responsável pela preparação da dose de selo em uma seringa mascarada em amarelo. Assim, a aparência da seringa foi mascarada. Ainda, o técnico de enfermagem responsável pela preparação do selo colocava a dose na bandeja do participante na ausência do técnico de enfermagem responsável pela administração selo a fim de garantir que participante e técnico de enfermagem não soubessem o conteúdo da seringa.

3.3 Técnica de Manipulação Asséptica de PermC

Trinta técnicos de enfermagem do Centro Integrado de Nefrologia foram capacitados na técnica de manipulação asséptica de PermC, de acordo com protocolo apresentado no item 3.5 da sessão de Métodos. Esta iniciativa visou garantir a segurança biológica do paciente, colaborador e também assegurar que os resultados do estudo sejam decorrentes a efetividade e segurança das soluções de manutenção intermitente de PermC.

Os 30 colaboradores da empresa receberam sessão de educação com duração de uma hora, seguida de duas avaliações: uma avaliação teórica e uma avaliação prática. Os colaboradores foram aprovados nas avaliações quando demonstraram domínio do conhecimento e da prática da técnica (recebimento de nota 10 nas avaliações).

A técnica de manipulação asséptica de PermC foi realizada de acordo com as boas práticas preconizadas pelo *Center of Disease Control and Prevention* (CDC, MA, USA). As boas práticas de manipulação de cateter podem ser consultadas em vídeo disponibilizado por este Centro⁵¹.

3.3.1 Instalação da PermC à linha da máquina de hemodiálise

Inicialmente, o técnico de enfermagem separou o material utilizado para manipulação asséptica do cateter: bandeja de aço inoxidável previamente submetida a limpeza com solução alcoólica (álcool etílico) a 70%; luva cirúrgica estéril, compressa de gaze estéril, seringa descartável de 3 ml, seringa descartável de 10 ml, solução fisiológica 0,9% estéril, solução alcoólica de clorexedina a 0,5%.

Posteriormente, o técnico em enfermagem realizou a higienização das mãos, de acordo com técnica preconizada pelas autoridades sanitárias e preparou o campo estéril para a manipulação do PermC.

Neste procedimento, a parte externa do PermC passou por processo de higienização antisséptica com solução alcoólica de clorexidina a 0,5% por 2 min com a finalidade de se evitar que sujidades e microrganismos entrassem em contato com a parte interna do PermC. As pontas de conexão do PermC também foram higienizadas com clorexidina 0,5%.

Após higienização do PermC, 5 ml de sangue do paciente foi aspirado com seringa de 10 ml de cada via e o lúmen do PermC foi lavado com solução fisiológica a 0,9%, utilizando seringa descartável de 3 ml. Em seguida, com uma nova seringa estéril de 10 ml para cada lúmen, o técnico em enfermagem verificou se as vias do PermC apresentam condições de serem utilizadas. Nesta etapa, é verificado se há obstrução do fluxo sanguíneo no PermC. Após garantir que não havia obstrução de fluxo sanguíneo, cada lúmen do PermC foi conectado às linhas da máquina de hemodiálise e a sessão de hemodiálise pôde ser realizada.

3.3.2 Desinstalação do PermC da linha da máquina de hemodiálise

Inicialmente, o técnico de enfermagem separou o material utilizado para manipulação asséptica do cateter: bandeja de aço inoxidável previamente submetida a limpeza com solução alcoólica (álcool etílico) a 70%; luva cirúrgica estéril, compressa de gaze estéril, seringa descartável de 3 ml, seringa descartável de 20 ml, solução fisiológica 0,9% estéril, solução alcoólica de clorexidina a 0,5%.

Posteriormente, o técnico em enfermagem realizou a higienização das mãos, de acordo com técnica preconizada pelas autoridades sanitárias e preparou o campo estéril para a manipulação do PermC.

Neste procedimento, a parte externa do PermC passou por processo de higienização anti-séptica com solução alcoólica de clorexidina a 0,5% por 2 min com a finalidade de se evitar que partículas de sujeira e microrganismos entrassem em contato com a parte interna do PermC. As ponta de conexão do PermC também foram higienizadas com clorexidina 0,5%.

Após higienização do PermC, 20 ml de solução fisiológica 0,9% foram aspiradas para a lavagem do lúmen do PermC. Rapidamente, a solução foi infundida pelo lúmen do PermC a fim de se evitar a presença de sangue acumulado no lúmen.

A seguir, o técnico de enfermagem iniciou o selamento do PermC com solução adequada (heparina, citrato trissódico ou M-EDTA). A solução de manutenção intermitente de PermC foi infundida **lentamente** com movimento circular do êmbolo (período de tempo maior que 10 segundos), a fim de se evitar administração da solução em bolus.

3.4 Técnica de Preparo de Soluções de Manutenção Intermitente de PermC

Trinta técnicos de enfermagem do Centro Integrado de Nefrologia foram capacitados na técnica de preparo estéril de soluções de manutenção intermitente de PermC, de acordo com protocolo apresentado no item 3.2.4 da sessão Métodos deste relatório. Esta iniciativa visou garantir a segurança biológica do paciente, colaborador e também assegurar que os resultados do estudo sejam decorrentes a efetividade e segurança das soluções de manutenção intermitente de PermC.

Os 30 colaboradores da empresa receberam sessão de educação com duração de uma hora, seguida de duas avaliações: uma avaliação teórica e uma avaliação prática. Os colaboradores foram aprovados nas avaliações quando demonstraram domínio do conhecimento e da prática da técnica (recebimento de nota 10 nas avaliações).

As soluções de manutenção intermitente de PermC foram preparadas no momento do uso, sob a supervisão do doutorando e farmacêutico-bioquímico Marcus Vinicius de Souza João Luiz, durante a fase de capacitação dos colaboradores do Centro Integrado de Nefrologia.

Com o campo estéril previamente preparado, o técnico em enfermagem distribuía nele o material estéril a ser utilizado no preparo das soluções de manutenção intermitente de PermC: seringa descartável de 3 ml/seringa de Cath-Safe de 3 ml, tampa de PermC Luer lock, agulha descartável 40 x 12 mm.

As ampolas de solução fisiológica 10 ml, de água para injeção 10 ml, frasco-ampola lacrado de 5 ml de heparina sódica 5.000 U/ml, frasco ampola de Citra-Lock[®] foram mantidos fora do campo estéril, sendo abertas após higienização de sua superfície externa com clorexidina 0,5%. A abertura das ampolas e frascos-ampola foi realizada com auxílio de compressa de gaze embebida em clorexidina 0,5%. O técnico de enfermagem iniciou o preparo da solução de selo de PermC (heparina 1.000 U/ml, Citra-Lock[®], ou Cath-Safe[®]).

3.4.1 Solução de Heparina 1.000 U/ml

A solução de heparina 1.000 U/ml foi preparada a partir de 0,6 ml de heparina 5.000 U/ml e 2,4 ml de solução fisiológica. As duas partes foram misturadas em seringa de 3 ml, seguida de homogeneização cuidadosa. Para cada lúmen, o técnico de enfermagem preparou uma seringa contendo heparina 1.000 U/ml.

3.4.2 Citra-Lock[®]

A solução de citrato trissódico a 30% (Citra-Lock[®]) já vem pronta para uso, não necessitando de diluição. Por isso, o técnico de enfermagem aspirou o volume de solução suficiente para o preenchimento exato de cada úmen do PermC (1,6 ml para o lúmen arterial e 1,7 ml para o volume do lúmen venoso). Para cada lúmen, o técnico de enfermagem o usou uma seringa contendo Citra-Lock[®].

3.4.3 Cath-Safe®

Cath-safe®, solução de M-EDTA 3 mg/ml-30mg/ml foi preparada aspirando-se 3 ml de água para injeção da ampola. Em seguida, foi feita a diluição do pó liofilizado cuidadosamente até obter uma solução transparente amarela clara. Para cada lúmen, o técnico de enfermagem preparou uma seringa contendo Cath-sSafe®.

Após administração de solução intermitente de PermC, cada lúmen foi fechado com uma Tampa de Fechamento de PermC Luer Lock. A solução permanece no PermC por um período de 48-72 horas (período entre duas sessões de hemodiálise).

Cada selamento de PermC – envolvendo as etapas de preparo de soluções e manipulação do PermC – foi acompanhado pelo doutorando e farmacêutico-bioquímico Marcus Vinicius de Souza João Luiz, a fim de garantir que todas as etapas do processo fossem cumpridas adequadamente.

Posteriormente, na fase de execução do estudo clínico CLOCK Trial, o selamento de PermC foi considerado duplamente cego, quanto ao investigador Marcus Vinicius de Souza João Luiz e ao participante, conforme publicado por Luiz, 2016.

3.5 Técnica e Parâmetros de Hemodiálise

O tipo de hemodiálise utilizado neste estudo foi a hemodiálise de alto fluxo, 350 ml de fluxo sanguíneo no PermC e 500 ml de fluxo de dialisato. As soluções de hemodiálise, à temperatura de 36,5 graus Celsius, foram utilizadas em volumes suficientes para manutenção das concentrações plasmáticas de eletrólitos.

Esta técnica foi realizada em sessões de 4 horas, três vezes por semana. Durante 100 dias, cada paciente foi submetido a 45 sessões de hemodiálise.

Durante cada sessão de hemodiálise, cada paciente recebeu heparina de alto peso molecular Hemofol® na dose de 100 U/kg de peso seco⁴³, com o objetivo de realizar a anticoagulação do sangue durante a circulação extra-corpórea.

3.6 Caracterização Clínica, Demográfica e Laboratorial da População

Esta avaliação foi realizada a fim de se determinar o perfil clínico, demográfico e laboratorial dos pacientes participantes do estudo, além de se garantir que pacientes com perfis muito próximos fossem alocados nos três grupos.

Dados sobre sexo, etnia, idade, peso, altura, curva térmica corporal durante o estudo, presença de comorbidades (hipertensão, diabetes, dislipidemia, acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio, hipertireodismo, hipotireodismo, hepatite B, hepatite C e imunodeficiência adquirida) foram coletados a fim de determinar o perfil clínico, demográfico e laboratorial de cada grupo.

Sexo, idade e etnia foram consultados no software de prescrição informatizada (NefroSys, NephroSys®, 2013).

O peso habitual dos pacientes foi aferido em balança digital ao início e ao fim da sessão de hemodiálise. O peso seco dos pacientes foi determinado de acordo com os parâmetros clínicos e por meio do equipamento BCM®- *Body Composition Measures*® (Laboratório Fresenius Medical Care AG & KGaA, Hochtaunuskreis, Hesse, Alemanha) e de hemodiálise. O peso seco foi calculado para cada paciente antes do início de sua participação no estudo e serviu como base para o cálculo do Índice de Massa Corpórea (IMC).

A altura do paciente foi determinada por meio de estadiômetro compacto 210 cm fixo para parede WISO® (WISO, São José, SC, Brasil). As medidas de peso seco e altura foram utilizados para determinar o Índice de Massa Corpórea (IMC), de acordo com a equação:

$$\text{IMC} = (\text{Peso seco})/(\text{Altura})^2 \text{ – em kg/m}^2$$

onde, Peso seco foi medido em quilogramas (kg) e Altura em metros (m)

A curva térmica dos pacientes foi construída a partir de determinações de temperatura corporal, em graus Celsius, medida na região axilar.

O software NephroSys® foi utilizado para consulta de presença de comorbidades, que são confirmadas por meio de exames clínicos e laboratoriais.

A história medicamentosa dos pacientes foi determinada por meio de entrevista e por meio de prontuário eletrônico do software NephroSys®. Pacientes são perguntados, semanalmente, sobre o início ou descontinuidade de farmacoterapias e visitas médicas a outros especialistas.

Os exames laboratoriais hemograma completo, eletrólitos sanguíneos (sódio, potássio, cálcio, fósforo), Razão de Normalidade Internacional ou INR, cultura e antibiograma sanguíneo e de cateter foram realizados no Laboratório Soares de Araújo (São Paulo, SP, Brasil), previamente qualificado pelo Centro Integrado de Nefrologia para realização de exames.

3.7 Tratamento de Manutenção Intermitente de PermC

Durante 100 dias, os pacientes foram monitorados para função do cateter, infecção sistêmica, infecção relacionada a cateter (parâmetros de eficácia) e desenvolvimento de reações adversas associadas aos medicamentos administrados

- sangramento, trombocitopenia induzida por heparina, gosto metálico, parestesia (parâmetros de segurança).

Os participantes também foram monitorados de acordo com o Seguimento Farmacoterapêutico apresentado nos Apêndices A e B deste documento baseado nas recomendações de Dàder e do Terceiro Consenso de Granada⁴⁹⁻⁵⁰.

3.8 Determinação de Desfechos do Estudo Clínico

Desfechos primário e secundários foram investigados ao longo do estudo, conforme apresentado a seguir.

3.8.1 Desfecho Primário de Efetividade: aumento de Resistência Hidráulica (RHdr)

A efetividade da solução para manutenção intermitente de cateter venoso central de longa permanência (PermC) foi avaliada por meio de três variáveis: tempo para a redução de fluxo sanguíneo no cateter (T_{RHdr}), descrição de Resistência Hidráulica no PermC (RHdr) – considerado desfecho primário - e tempo para o aparecimento de CRBSI (T_{CBSI}), considerado desfecho secundário.

O desfecho primário adotado no estudo CLOCK foi a ocorrência de aumento de resistência hidráulica em PermC, com base nas alterações nas pressões arterial e venosa, resultantes da redução do fluxo sanguíneo. Com objetivo de determinar a ocorrência de aumento de resistência hidráulica em PermC, as pressões arterial e venosa nas linhas do sistema foram monitoradas, usando o sistema de monitoramento de pressões da máquina a fim de se determinar a necessidade de redução de fluxo sanguíneo no PermC.

Pressões arteriais foram consideradas normais quando estivessem entre 100-120 mmHg e as pressões venosas foram consideradas normais quando estivessem entre 140-160 mmHg.

Quando as pressões arteriais aumentaram em módulo para 140-160 mmHg ou as pressões venosas aumentaram em módulo para 180-200 mmHg, o fluxo sanguíneo foi reduzido para 300 a 315 mL/min e a hipótese de aumento de resistência hidráulica foi gerada. Do mesmo modo, quando as pressões arteriais aumentaram em módulo para 160-180 mmHg ou as pressões venosas aumentaram em módulo para 200-250 mmHg, o fluxo sanguíneo foi reduzido para 250 mmHg e a hipótese de resistência hidráulica foi gerada. As diferenças nas pressões arterial e venosa foram monitoradas pelo técnico de enfermagem, pelo enfermeiro e pelo médico nefrologista.

Quando o desfecho primário foi atingido, a intervenção foi interrompida e o participante foi retirado do estudo. O problema de resistência hidráulica foi gerenciado, usando selo de alteplase 1 mg/ml até a próxima sessão de hemodiálise, realizada no dia seguinte. O participante que experimentou resistência hidráulica em PermC foi monitorado durante 30 dias após a resolução do problema.

Os valores de pressões arterial e venosa foram usados para calcular a resistência hidráulica (RHdr) no PermC, dividindo a redução de pressão (ΔP) pela redução do fluxo sanguíneo (ΔBFR), conforme fórmula:

$$RHdr = \Delta P / \Delta BFR, \text{ in mmHg} \cdot \text{min/ml}$$

Ainda, o tempo para ocorrência do desfecho primário, resistência hidráulica em PermC, (T_{RHdr}) foi definido como o tempo para a identificação da redução de 10 % do fluxo sanguíneo no cateter após sua inserção, associada à alteração de pressão arterial ou venosa na linha para hemodiálise, mencionados na seção anterior.

O tempo para ocorrência de resistência hidráulica no PermC foi medido **em dias** para cada participante do estudo. A fórmula matemática abaixo descreve o T_{RHdr} :

$$T_{RHdr} \text{ (dias)} = n = D_n,$$

onde D_n é o n ésimo dia do estudo no qual o paciente foi diagnosticado com redução de 25% do fluxo sanguíneo no cateter.

Por exemplo, se a resistência hidráulica for diagnosticada no dia 30 após a inserção do cateter, então, $D_n = D_{30}$. Logo, $T_{Qb} = 30$ dias.”

A adoção de apenas 10% de redução de fluxo sanguíneo em PermC teve por objetivo não comprometer o processo de hemodiálise de alta eficiência ao qual os participantes foram submetidos. A permissão de reduções maiores de fluxo sanguíneo acarretaria a alteração do processo de hemodiálise de alto-fluxo para baixo fluxo.

3.8.2 Desfecho Secundário de Efetividade: Ocorrência de CRBSI

O desfecho secundário de efetividade foi associado à ocorrência de infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter (CRBSI) em participantes em uso de um dos três selos.

Os participantes foram rotineiramente monitorados para ocorrência de CRBSI. Sinais clínicos de infecção (febre, tremores, calafrios) foram avaliados a cada sessão de hemodiálise. Exames laboratoriais (hemograma completo, cultura e antibiograma). Um par de culturas – do lumen do PermC e da veia periférica – foi colhido para diagnóstico de CRBSI, de acordo com as recomendações do CDC.¹

Hemograma completo, cultura e antibiograma foram colhidos antes de cada sessão de hemodiálise quinzenalmente.

Ainda, o tempo para desenvolvimento de CRBSI (T_{CRBSI}) foi definido como o tempo decorrido até suspeita diagnóstica de CRBSI após a inserção do cateter venoso central. Esse tempo foi medido **em dias** para cada paciente. A fórmula matemática abaixo descreve o T_{CRBSI} :

$$T_{\text{CRBSI}} (\text{dias}) = n = D_n,$$

onde D_n é o n ésimo dia do estudo no qual o paciente recebe a hipótese diagnóstica de CRBSI.

Por exemplo, se a suspeita de CRBSI for gerada no dia 30 após a inserção do cateter, então, $D_n = D_{30}$. Logo, $T_{\text{CRBSI}} = 30$ dias.

Diante da suspeita de CRBSI, o participante foi tratado empiricamente com cobertura para os antimicrobianos vancomicina e ceftazidima, de acordo com protocolo estabelecido.

Diante dos resultados dos exames hemograma completo e cultura e antibiograma, a hipótese diagnóstica foi confirmada e a antibioticoterapia foi reavaliada a fim de se garantir o tratamento adequado do paciente com antimicrobiano correto.

O número absoluto de ocorrência/não ocorrência de cada fenômeno (resistência hidráulica em PermC e CRBSI) foi contabilizado em cada grupo. A partir destes dados foram calculados os riscos absolutos para cada grupo na população estudada.

Considerando a redução de risco absoluto entre os grupos estudados, foi calculado o número necessário para tratar (NNT) no estudo. O NNT é um modo adicional de medir o impacto de uma intervenção. No caso do presente estudo, o

impacto das soluções de manutenção intermitente de PermC sobre o desfecho clínico.

3.8.3 Número Necessário para Tratar (NNT)

O NNT representa o número necessário de pacientes que precisam ser tratados para se prevenir um desfecho (resistência hidráulica em PermC ou CRBSI)⁴¹. De acordo com seguinte fórmula:

$$NNT = 1/(RRA),$$

onde RRA é a redução do Risco Absoluto, em relação ao Grupo Heparina 1.000 U/ml.

3.8.4 Cálculo de Taxas de Resistência Hidráulica em PermC e de CRBSI

Os tempos para ocorrência de resistência hidráulica e para ocorrência de CRBSI foram utilizados para calcular as Taxas de Resistência Hidráulica e de CRBSI.

A taxa de Resistência Hidráulica/CRBSI foi definida pela fórmula abaixo:

$$\text{Taxa} = \frac{\text{número de eventos} * 1.000}{(\sum \text{tempos de uso de PermC por cada participante do grupo})}$$

onde: $\sum$ é a somatória dos tempos de uso de PermC de todos os participantes do grupo;

o tempo de uso de PermC varia de 0 a 100 dias para cada participante.

As taxas de ocorrência de Resistência Hidráulica em PermC e CRBSI são úteis para determinar qual selo possui o melhor desempenho, assim como avaliar a cinética de desenvolvimento de trombo ou aparecimento de CRBSI em PermC selados por heparina, citrato trissódico 30% e M-EDTA.

3.8.5 Desfechos Secundários de Segurança

Os desfechos secundários de segurança foram avaliados por meio da identificação de reações adversas a selo (heparina, citrato de trissódico 30% ou M-EDTA).

As reações adversas ao selo foram investigadas por meio de entrevista com o participante e por meio de resultados de exames laboratoriais como hemograma e INR.

Diante da suspeita de reação adversa ao selo, a intervenção seria interrompida e o participante seria excluído do estudo, sendo monitorado por 30 dias após a resolução de sua ocorrência.

Ainda, o tempo para desenvolvimento de reação adversa a selo (T_{RAM}) foi definido como o tempo para a geração da hipótese diagnóstica de reação adversa a selo (heparina, citrato trissódico ou M-EDTA). Esse tempo foi medido **em dias** para cada paciente. A fórmula matemática abaixo descreve o T_{RAM} :

$$T_{RAM} \text{ (dias)} = n = D_n,$$

onde D_n é o enésimo dia do estudo no qual foi gerada a suspeita de reação adversa a medicamento.

As reações adversas a medicamentos pesquisadas neste estudo são mostradas abaixo:

3.8.5.1 Citrato Trissodico

Os pacientes com PermC selados com Citra-Lock foram perguntados em cada sessão de hemodiálise sobre se experimentaram no período interdialítico gosto metálico na boca ou parestesia;

3.8.5.2 Heparina

Os pacientes com PermC selados com solução de heparina 1.000 U/m foram monitorados para a ocorrência de: Trombocitopenia induzida por heparina (*Heparin-induced thrombocytopenia* - HIT). Para isso, a contagem de plaquetas foi acompanhado durante o selamento do PermC com heparina.

3.8.5.3 Minociclina-EDTA

Os pacientes com PermC selados com Cath-Safe foram investigados quanto ao desenvolvimento das seguintes reações adversas: Fotossensibilidade; Rash cutâneo; Dermatite; Parestesia; Mialgia; Artralgia; Hipocalcemia; Hipocalemia.

Pacientes foram perguntados se a pele possui alguma lesão e se apresentaram parestesia, artralgia ou mialgia. Os eletrólitos plasmáticos cálcio e potássio foram acompanhados para se identificar ocorrência de hipocalemia e hipocalcemia.

3.9 Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas no pacote estatístico *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS) for Windows versão 13.0.

Uma profissional independente formada em Estatística foi reponsável pela análise estatística dos resultados do presente estudo.

3.9.1 Análise Descritiva

Os dados foram resumidos através de estatísticas descritivas adequadas ao tipo de variável. Frequência e porcentagem foram utilizadas para as variáveis categóricas (sexo, etnia e comorbidades).

Número de observações válidas (n), média, mediana, desvio-padrão (DP), valores mínimo e máximo foram calculados para as variáveis contínuas (idade; peso; altura; frequências de ocorrência de trombose, CRBSI, sangramento e reação adversa a medicamento; tempos até o aparecimento de trombose, CRBSI, sangramento e reação adversa a medicamento).

O número absoluto de ocorrência/não ocorrência de cada fenômeno (redução de fluxo sanguíneo, CRBSI, sangramento e reação adversa a medicamento) foi contabilizado em cada grupo.

3.9.2 Análise Comparativa

Para comparar os grupos em relação às variáveis qualitativas foi utilizado o teste Qui-quadrado ou, quando necessário, o teste da Razão de verossimilhança. Para comparar os grupos em relação às variáveis quantitativas (exemplos: idade, IMC, Kt/V) foi utilizado teste *t-student*.

Para comparar os grupos ao longo do tempo em relação às variáveis quantitativas foi utilizado o modelo de análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas.

O nível de significância adotado foi 5% ($\alpha = 0,05$). Foi considerado um erro tipo II de 20% ($\beta = 0,20$). Os testes estatísticos foram bilaterais.

Para comparar os grupos em relação à variável qualitativa “Resistência Hidráulica” foi utilizado o modelo de regressão logística. Foi considerado um nível de significância de 5% ($p\text{-valor} \leq 0,05$).

3.9.3 Análise de Patência de PermC pelo Método de Kaplan-Meier

Para realizar o objetivo descrito acima, foi realizada análise de patência de PermC através do método de Kaplan-Meier. As curvas de sobrevida do cateter (*catheter survival*) foram comparadas através do teste de Log Rank.

Foi considerado um nível de significância de 5% (p-valor $\leq 0,05$).

3.9.4 Avaliação de Custo-Efetividade

A avaliação de custo-efetividade é realizada quando o estudo clínico demonstra diferenças significativas entre os grupos avaliados.

A avaliação de custo-efetividade avalia um desfecho comum (prevenção de obstrução em PermC) nos grupos. Entretanto, os desfechos variam em magnitude. A magnitude do desfecho em cada grupo é associada a um custo monetário (custo em R\$) e, assim, as alternativas terapêuticas são comparadas.

Os grupos Heparina, Citrato e M-EDTA se diferem monetariamente apenas quanto à preparação das doses de selos a ser administradas no PermC.

Neste sentido, o custo do tratamento intermitente em cada grupo foi contabilizado e dividido pelo número de eventos prevenidos de resistência hidráulica. A fim de normalizar este cálculo para o tamanho do PermC e permitir a comparação com outros centros de diálise, o custo de prevenção por grupo foi dividido pelo volume total contido na apresentação de cada selo (frasco de heparina de 5 ml, frasco de CitraLock de 5 ml ou seringa de Cath-Safe de 3 ml).

Admitindo-se que :

Custo prevenção = (Cp); Custo total por grupo = Ct); P = número de pacientes no grupo; N = numero de eventos prevenidos; V = volume da apresentação do selo (solução de manutenção intermitente de PermC)

Então, o custo de prevenção será dado por:

$$C_p = C_t / (N) * (V) * (P),$$

dado em R\$/evento*ml*paciente

Os custos totais no período de 100 dias para solução da ocorrência dos desfechos primários e secundários por também foram comparados a fim de se determinar o impacto econômico da adoção das três estratégias para manutenção intermitente de PermC.

Neste sentido, a cada ocorrência de resistência hidráulica em PermC foi atribuído valor monetário associado aos gastos materiais e humanos despendidos com a solução do end-point em questão.

3.9.5 Avaliação de Gastos com Ocorrência de Resistência Hidráulica

Adicionalmente, foram avaliados os gastos com a ocorrência de resistência hidráulica em PermC por grupo com o objetivo de se estimar a economia que o selamento de PermC promove, ao se evitar obstruções.

O gasto estimado levou em consideração o custo para gerenciar a resistência hidráulica (uso de fibrinolítico, alteplase 1 mg/ml, R\$ 500,00), mais o custo de selamento naqueles pacientes.

Ainda, estimou-se o gasto no cenário em que a troca de PermC fosse necessária, considerando que cada troca de PermC está estimada em R\$ 2.000,00.

4 RESULTADOS

A apresentação dos resultados do estudo foi dividida em seções a fim de torna-la mais didática.

4. 1 Recrutamento e Seleção de Participantes

O estudo clínico foi iniciado com recrutamento de 75 pacientes, mas foi finalizado com 68 pacientes: 23 pacientes no grupo Heparina 1.000 U/ml, 22 pacientes no grupo Citrato e 23 pacientes no grupo M-EDTA.

Sete pacientes foram excluídos do estudo antes do primeiro selamento de cateter em função de falta de cuidados adequados com o PermC (2 pacientes no grupo Heparina; 2 pacientes no grupo M-EDTA; 3 pacientes no grupo Citrato). A Figura 5 mostra o Diagrama de Fluxo de Participantes no estudo clínico.

Figura 5 – Diagrama de Fluxo de Participantes durante o estudo CLOCK Trial

Nota: Baixo Cuidado – participantes identificados possuírem baixo cuidado com PermC (curativo do PermC molhado, curativo sujo, ponta do PermC dobrado). Heparina – grupo de participantes com PermC selados com heparina 1.000 UI/ml (n=23); Citrato – grupo de participantes com PermC selado com citrato trissódico 30% (n=22); M-EDTA – grupo de participantes com PermC selado com minociclina 3 mg/ml/EDTA 30 mg/mL.

4.2 Caracterização Clínica e Demográfica

A Tabela 1 mostra o perfil clínico e demográfico dos pacientes alocados nos três grupos estudados.

Do total de 23 pacientes que foram alocados no Grupo Heparina, 12 pacientes eram do sexo masculino. Dos 22 pacientes do Grupo Citrato, 12 pacientes eram do sexo masculino. No Grupo M-EDTA (n=23), 12 pacientes do sexo masculino. Não foram identificadas diferenças estatísticas entre os grupos quanto ao sexo (p-valor = 0.983).

Quanto à etnia, identificaram-se 20 pacientes afro-descentes no grupo Heparina 1.000 U/ml, 18 pacientes afro-descentes no grupo Citrato e 19 pacientes afrodescentes no grupo M-EDTA, não havendo diferenças estatísticas significativas entre os grupos (p-valor > 0,05).

Em relação à variável idade, a média de idade entre os pacientes do Grupo Heparina foi de 53,25 anos, enquanto no Grupo Citrato foi de 53,5 anos e no grupo M-EDTA foi de 55,5 anos, não havendo diferença estatística entre os grupos (p-valor = 0.913).

O IMC médio dos pacientes no Grupo Heparina 1.000 U/ml foi de 25 kg/m², no Grupo Citrato, foi de 24,2 kg/m² e no Grupo M-EDTA foi de 26,4 kg/m², não havendo também diferença estatística entre os grupos (p-valor = 0.577).

No estudo clínico, 17 pacientes tinham diagnóstico de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) no grupos Heparina (73,9%) e 20 pacientes no grupo Citrato (89,9%) e 18 pacientes no grupo Cath-safe (78,3%). Diabetes Mellitus foi diagnosticada em 7 pacientes (30,4%) no Grupo Heparina, 4 pacientes (18,2%) no

grupo Citrato e 11 pacientes (47,8%) no grupo M-EDTA. Dislipidemia foi diagnosticada em 10 pacientes (44,3%) no grupo Heparina, em 10 pacientes (45,5%) no grupo Citrato e em 11 pacientes (47,8%) no grupo M-EDTA. Hipertireoidismo, Hipotireoidismo e Infarto Agudo do Miocárdio não foram diagnosticados até o momento. Acidente Vascular Encefálico foi diagnosticado em 1 paciente (4,4%) no grupo Heparina, mas em nenhum dos pacientes no grupo Citrato e M-EDTA. Com relação a estas comorbidades, não foram identificadas diferenças estatísticas significativas entre os grupos.

Em relação às sorologias, nenhum paciente teve diagnóstico de imunodeficiência adquirida (HIV) assim como nenhum paciente foi diagnosticado com hepatite B (HBV). Hepatite C foi diagnosticada em 2 pacientes (8,7%) no grupo Heparina, em 2 pacientes (9,1%) no grupo Citrato e em 2 pacientes (8,7%) no grupo M-EDTA. Não foram verificadas diferenças estatísticas entre os grupos em relação aos diagnósticos de hepatite B, C e imunodeficiência adquirida.

4.3 Caracterização Laboratorial

O perfil Laboratorial dos pacientes alocados em cada grupo foi mostrado nas Tabelas 2 e 3.

A Tabela 2 mostra o perfil eletrolítico dos participantes por grupo estudado. O eletrólito sódio plasmático se manteve em torno de 135 mEq/L nos três grupos. No grupo heparina, nas 5 primeiras semanas (P1), a média das concentrações plasmáticas de sódio foi de 134 mEq/L com desvio-padrão de 5,8 mEq/L. Nas 5 semanas intermediárias (P2), a concentração média de sódio foi de 134,9 mEq/L com desvio-padrão de 3,2 mEq/L e, nas 5 últimas semanas (P3), a concentração plasmática média de sódio foi de 135 mEq/L com desvio-padrão de 3,6 mEq/L.

No grupo Citrato, a concentração plasmática média de sódio foi de 134,8 mEq/L com desvio-padrão de 3,6 mEq/L nas 5 primeiras semanas (P1). Nas 5 semanas intermediárias, a concentração plasmática média de sódio foi de 135 mEq/L com desvio-padrão de 3,1 mEq/L e, nas 5 últimas semanas, a concentração plasmática média de sódio foi de 136,1 mEq/L com desvio-padrão de 5,2 mEq/L.

No grupo M-EDTA, nas 5 primeiras semanas, a concentração plasmática média de sódio foi de 134,5 mEq/L com desvio-padrão de 2,4 mEq/L, enquanto nas 5 semanas intermediárias (P2), a concentração plasmática média de sódio foi de 132,8 mEq/L com desvio-padrão de 4,8 mEq/L e, nas 5 últimas semanas, a concentração plasmática média de sódio foi de 135,1 mEq/L com desvio-padrão de 3 mEq/L.

A comparação das concentrações plasmáticas de sódio por grupo por meio do Modelo de Análise Variância (ANOVA), admitindo-se intervalo de confiança de 95%, mostrou um p-valor de 0,492. A comparação das concentrações plasmáticas de sódio ao longo dos períodos P1, P2 e P3, por meio de ANOVA, admitindo-se intervalo de confiança de 95%, mostrou p-valor de 0,198. A comparação das concentrações plasmáticas de sódio, por grupo e por tempo, por meio de ANOVA, mostrou p-valor igual a 0,691.

A manutenção das concentrações plasmáticas de sódio próximas de 135 mEq/L está associada à prescrição de hemodiálise que preconiza concentração plasmática de sódio basal de 136 mEq/L.

Quanto ao eletrólito potássio plasmático, este se manteve, em média, acima do limite superior de referência preconizado, 5,0 mEq/L nos três grupos. No grupo heparina, nas 5 primeiras semanas (P1), a concentração plasmática média de potássio foi de 5,1 mEq/L com desvio-padrão de 1,3 mEq/L. Nas 5 semanas

intermediárias (P2), a concentração plasmática média de potássio foi de 5,2 mEq/L, com desvio-padrão de 1,3 mEq/L e; nas 5 últimas semanas (P3), a concentração plasmática média de potássio foi de 5,2 mEq/L, com desvio-padrão de 1,2 mEq/L.

No grupo Citrato, a concentração plasmática média de potássio foi de 5,2 mEq/L com desvio-padrão de 0,8 mEq/L nas 5 primeiras semanas (P1). Nas 5 semanas intermediárias, a concentração plasmática média de potássio foi de 5,4 mEq/L com desvio-padrão de 1 mEq/L e, nas 5 últimas semanas, a concentração plasmática média de sódio foi de 5,5 mEq/L com desvio-padrão de 1 mEq/dl.

No grupo M-EDTA, nas 5 primeiras semanas, a concentração plasmática média de potássio foi de 5,3 mEq/L com desvio-padrão de 0,7 mEq/L, enquanto nas 5 semanas intermediárias (P2), a concentração plasmática média de potássio foi de 5,6 mEq/L com desvio-padrão de 0,8 mEq/L. Nas 5 últimas semanas, a concentração plasmática média de potássio foi de 5,8 mEq/L, com desvio-padrão de 1 mEq/L.

A comparação das concentrações plasmáticas de potássio por grupo por meio do Modelo de Análise Variância (ANOVA), admitindo-se intervalo de confiança de 95%, mostrou um p-valor de 0,351. A comparação das concentrações plasmáticas de potássio ao longo dos períodos P1, P2 e P3, por meio de ANOVA, admitindo-se um intervalo de confiança de 95%, mostrou p-valor de 0,028. A comparação das concentrações plasmáticas de potássio por grupo e por tempo (ANOVA) mostrou p-valor igual a 0,615.

O eletrólito cálcio plasmático se manteve em torno de 9,6 mg/dL nos três grupos. No grupo heparina, nas 5 primeiras semanas (P1), a concentração plasmática média de cálcio foi de 9,6 mg/dL com desvio-padrão de 0,9 mg/dL. Nas 5 semanas intermediárias (P2), a concentração plasmática média de cálcio foi 9,7

mg/dL com desvio-padrão de 0,6 mg/dL e, nas 5 últimas semanas (P3), a concentração plasmática média foi 9,5 mg/dL com desvio-padrão de 0,6 mg/dL.

No grupo Citrato, a concentração plasmática média de cálcio foi 9,7 mg/dL com desvio-padrão de 0,5 mg/dL nas 5 primeiras semanas (P1). Nas 5 semanas intermediárias, a concentração plasmática média de cálcio foi 9,6 mg/dL com desvio-padrão de 0,6 mg/dL e, nas 5 últimas semanas, a concentração plasmática média de cálcio foi 9,5 mg/dL, com desvio-padrão de 0,7 mg/dL.

No grupo M-EDTA, nas 5 primeiras semanas, a concentração plasmática média de cálcio foi 9,6 mg/dL com desvio-padrão de 0,8 mg/dL, enquanto nas 5 semanas intermediárias (P2), a concentração plasmática média de cálcio foi 9,7 mg/dL com desvio-padrão de 0,7 mg/dL e, nas 5 últimas semanas, a concentração plasmática média de cálcio foi 9,8 mg/dL com desvio-padrão de 0,6 mg/dL.

A comparação das concentrações plasmáticas médias de cálcio por grupo por meio do Modelo de Análise Variância (ANOVA), admitindo-se intervalo de confiança de 95%, mostrou um p-valor de 0,986. A comparação das concentrações plasmáticas médias de cálcio ao longo dos períodos P1, P2 e P3, por meio de ANOVA, admitindo-se um intervalo de confiança de 95%, mostrou p-valor de 0,727. A comparação das concentrações plasmáticas médias de cálcio por grupo e por tempo, por meio de ANOVA, mostrou p-valor igual a 0,277.

Em relação ao eletrólito fósforo plasmático, sua concentração média se manteve acima do limite superior de 4,8 mg/dL nos três grupos, evidenciando a dificuldade de controle no organismo de portadores de Doença Renal Crônica no estágio 5D, em hemodiálise.

No grupo heparina, nas 5 primeiras semanas (P1), a concentração plasmática média de fósforo foi 6,2 mg/dL com desvio-padrão de 1,4 mg/dL. Nas 5 semanas

intermediárias (P2), a concentração média foi 5,9 mg/dL com desvio-padrão de 1,7 mg/dL e, nas 5 últimas semanas (P3), a concentração média foi 7,1 mg/dL com desvio-padrão de 1,7 mg/dL.

No grupo Citrato, a média das concentrações plasmáticas de fósforo foi 5,5 mg/dL e desvio-padrão de 1,2 mg/dL nas 5 primeiras semanas (P1). Nas 5 semanas intermediárias (P2), a concentração plasmática média foi 5,1 mg/dL e desvio-padrão de 0,9 mg/dL. Nas 5 últimas semanas (P3), a concentração plasmática média de fósforo foi 5,6 mg/dL com desvio-padrão de 1,1 mg/dL.

No grupo M-EDTA, nas 5 primeiras semanas (P1), a concentração plasmática de fósforo foi 5,7 mg/dL com desvio-padrão de 1,8 mg/dL, enquanto nas 5 semanas intermediárias (P2), a concentração plasmática média de fósforo foi 5,9 mg/dL com desvio-padrão de 1,5 mg/dL e, nas 5 últimas semanas, a concentração plasmática média de fósforo foi 5,8 mg/dL com desvio-padrão de 1,6 mg/dL.

A comparação das concentrações plasmáticas de fósforo por grupo por meio do Modelo de Análise Variância (ANOVA), admitindo-se intervalo de confiança de 95%, mostrou um p-valor de 0,180. A comparação das concentrações plasmáticas de sódio ao longo dos períodos P1, P2 e P3, por meio de ANOVA, admitindo-se um intervalo de confiança de 95%, mostrou p-valor de 0,385. A comparação das concentrações plasmáticas de fósforo por grupo e por tempo, por meio de ANOVA, mostrou p-valor igual a 0,713.

Os eletrólitos plasmáticos Sódio, Potássio, Cálcio e Fósforo não apresentaram diferenças estatísticas significativas, por grupo e no tempo de 15 semanas (p-valor > 0,05).

Quanto ao perfil hematológico de cada grupo do estudo, a Tabela 3 apresenta as concentrações plasmáticas dos elementos figurados do sangue e a Razão de Normalidade Internacional (INR).

No grupo Heparina, nas 5 primeiras semanas (P1), a contagem média de hemácias foi 3,8 milhões/mL com desvio-padrão de 0,6 milhão/mL. No período intermediário de 5 semanas (P2), a contagem média de hemácias foi 4,0 milhões/mL, com desvio-padrão de 0,7 milhão/mL. No período final de 5 semanas (P3), a contagem média de hemácias foi 4,0 milhões, com desvio-padrão de 0,6 milhão/mL.

As contagens médias de hemácias abaixo de 4,2 milhões/mL evidenciam anemia discreta entre os participantes do grupo Heparina em decorrência da Doença Renal Crônica no estágio 5D.

No grupo Citrato, nas 5 primeiras semanas (P1), a contagem média de hemácias foi 3,6 milhões/mL com desvio-padrão de 0,6 milhão/mL. No período intermediário de 5 semanas (P2), a contagem média de hemácias foi 3,7 milhões/mL, com desvio-padrão de 0,5 milhão/mL. No período final de 5 semanas (P3), a contagem média de hemácias foi 3,7 milhões, com desvio-padrão de 0,7 milhão/mL.

Assim como no grupo Heparina, as contagens médias de hemácias no grupo Citrato revela anemia discreta entre os participantes, portadores de Doença Renal Crônica do estágio 5D.

No grupo M-EDTA, nas 5 primeiras semanas (P1), a contagem média de hemácias foi 3,5 milhões/mL com desvio-padrão de 0,7 milhão/mL. No período intermediário de 5 semanas (P2), a contagem média de hemácias foi 3,5 milhões/mL, com desvio-padrão de 0,5 milhão/mL. No período final de 5 semanas

(P3), a contagem média de hemácias foi 3,6 milhões, com desvio-padrão de 0,6 milhão/mL.

A comparação dos grupos quanto às contagens médias de hemácias, por meio do Modelo de Análise de Variância (ANOVA) revelou p-valor (p-G) igual a 0,051. A comparação das contagens médias de hemácias nos períodos P1, P2 e P3 revelou p-valor (p-T) igual a 0,061. A comparação das contagens médias de hemácias por grupo e por tempo revelou p-valor (p-GxT) igual a 0,746.

Em relação as concentrações médias de hemoglobina (Hb), no grupo Heparina, nas 5 primeiras semanas (P1), a concentração média foi 10,8 g/dL com desvio-padrão de 2,0 g/dL. No período intermediário de 5 semanas (P2), a concentração de Hb 11,6 g/dL, com desvio-padrão de 2,3 g/dL. No período final de 5 semanas (P3), a concentração de Hb foi 11,6 g/dL, com desvio-padrão de 1,8 g/dL.

As médias de concentrações de Hb abaixo de 12 g/dL evidenciam anemia entre os participantes do grupo Heparina em decorrência da Doença Renal Crônica no estágio 5D. Ainda, as concentrações de Hb próximas de entre 10 e 12 g/dL são indicativas de monitoramento adequado do fármaco eritropoietina, utilizado por estes participantes.

No grupo Citrato, nas 5 primeiras semanas (P1), a concentração de Hb foi 10,4 g/dL com desvio-padrão 1,7 g/dL. No período intermediário de 5 semanas (P2), a concentração média de Hb foi 10,8 g/dL, com desvio-padrão de 1,7 g/dL. No período final de 5 semanas (P3), a concentração de Hb foi 10,7 g/dL, com desvio-padrão de 2,3 g/dL.

Assim como no grupo Heparina, a médias das concentrações de Hb no grupo Citrato revela anemia discreta entre os participantes, portadores de Doença Renal

Crônica do estágio 5D. Entretanto, as concentrações médias de Hb se mantiveram entre 10 e 12 g/dL, como resultado da ação farmacológica da eritropoietina entre os participantes.

No grupo M-EDTA, nas 5 primeiras semanas (P1), a concentração de Hb foi 10 g/dL com desvio-padrão 2,0 g/dL. No período intermediário de 5 semanas (P2), a concentração de Hb foi 10,1 g/dL, com desvio-padrão de 1,6 g/dL. No período final de 5 semanas (P3), a concentração de Hb 10,1 g/dL, com desvio-padrão de 1,8 g/dL.

Assim como nos grupos Heparina e Citrato, a médias das concentrações de Hb no grupo M-EDTA revela anemia discreta entre os participantes, portadores de Doença Renal Crônica do estágio 5D. Entretanto, as concentrações médias de Hb se mantiveram entre 10 e 12 g/dL, como resultado da ação farmacológica da eritropoietina entre os participantes.

A comparação dos grupos quanto às concentrações médias de Hb, por meio do Modelo de Análise de Variância (ANOVA) revelou p-valor (p-G) igual a 0,058. A comparação das médias das concentrações de Hb nos períodos P1, P2 e P3 revelou p-valor (p-T) igual a 0,058. A comparação das concentrações médias de Hb por grupo e por tempo revelou p-valor (p-GxT) igual a 0,533.

Em relação as contagem médias de plaquetas (Plaq.), no grupo Heparina, nas 5 primeiras semanas (P1), a contagem média foi 229 mil/mL com desvio-padrão de 52 mil/mL. No período intermediário de 5 semanas (P2), a contagem média de plaquetas foi 229 mil/mL, com desvio-padrão de 56 mil/mL. No período final de 5 semanas (P3), a contagem média de plaquetas foi 226 mil/mL, com desvio-padrão de 57 mil/mL.

As contagens médias de plaquetas entre 150 mil e 450 mil/mL é indicativa de ausência de trombocitopenia entre os participantes do grupo Heparina.

No grupo Citrato, nas 5 primeiras semanas (P1), a contagem média de plaquetas foi 206 mil/mL com desvio-padrão 58 mil/mL. No período intermediário de 5 semanas (P2), a contagem média de plaquetas foi 217 mil/mL, com desvio-padrão de 75 mil/mL. No período final de 5 semanas (P3), a contagem média de plaquetas foi 223 mil/mL, com desvio-padrão de 86 mil/mL.

Assim como no grupo Heparina, as contagens médias de plaquetas no grupo Citrato revela que estes estão entre os valores de referência, sugerindo ausência de trombocitopenia.

No grupo M-EDTA, nas 5 primeiras semanas (P1), a contagem média de plaquetas foi 227 mil/mL com desvio-padrão 60 mil/mL. No período intermediário de 5 semanas (P2), a contagem média de plaquetas foi 217 mil/mL, com desvio-padrão de 60 mil/mL. No período final de 5 semanas (P3), a contagem média de plaquetas foi 226 mil/mL, com desvio-padrão de 68 mil/mL.

Assim como nos grupos Heparina e Citrato, as contagens médias de plaquetas no grupo M-EDTA revela ausência de trombocitopenia entre os participantes, indicando que os três selos não estão associados a ocorrência de trombocitopenia.

A comparação dos grupos quanto às contagens médias de plaquetas, por meio do Modelo de Análise de Variância (ANOVA) revelou p-valor (p-G) igual a 0,796. A comparação das contagens médias de plaquetas nos períodos P1, P2 e P3 revelou p-valor (p-T) igual a 0,699. A comparação das contagens médias de plaquetas por grupo e por tempo revelou p-valor (p-GxT) igual a 0,529.

Em relação a Razão de Normalidade Internacional (INR), no grupo Heparina, nas 5 primeiras semanas (P1), o INR médio foi 1,18 com desvio-padrão de 0,13. No período intermediário de 5 semanas (P2), o INR médio foi 1,19, com desvio-padrão de 0,11. No período final de 5 semanas (P3), o INR médio foi 1,19, com desvio-padrão de 0,16.

INRs médios entre 1 e 1,3 são considerados dentro da normalidade, indicando a ausência de uso de anticoagulantes orais como varfarina entre os participantes do grupo Heparina. Além de entrevista farmacêutica com objetivo de confirmar a ausência de tratamento com anticoagulantes orais, o exame INR permitiu rastrear a ausência do uso de anti-coagulantes orais como varfarina.

No grupo Citrato, nas 5 primeiras semanas (P1), o INR médio foi 1,27 com desvio-padrão de 0,17. No período intermediário de 5 semanas (P2), o INR médio foi 1,22, com desvio-padrão de 0,18. No período final de 5 semanas (P3), o INR médio foi 1,21, com desvio-padrão de 0,19.

Assim como no grupo Heparina, o INR médio no grupo Citrato revela que estes estão entre os valores de referência, indicando ausência de uso de anti-coagulantes orais como varfarina.

No grupo M-EDTA, nas 5 primeiras semanas (P1), o INR médios foi 1,14 com desvio-padrão de 0,17. No período intermediário de 5 semanas (P2), o INR médio foi 1,17, com desvio-padrão de 0,25. No período final de 5 semanas (P3), o INR médio foi 1,12, com desvio-padrão de 0,14.

Assim como nos grupos Heparina e Citrato, o INR médio no grupo M-EDTA revela ausência de uso de anti-coagulantes orais como varfarina entre os

participantes, indicando também que os três selos não estão associados a aumentos de INR e sangramento.

A comparação dos grupos quanto aos INRs médios, por meio do Modelo de Análise de Variância (ANOVA) revelou p-valor (p-G) igual a 0,252. A comparação de INRs médios nos períodos P1, P2 e P3 revelou p-valor (p-T) igual a 0,582. A comparação de INRs médios por grupo e por tempo revelou p-valor (p-GxT) igual a 0,507.

Em relação as contagem médias de leucócitos (Leuco), no grupo Heparina, nas 5 primeiras semanas (P1), a contagem média foi 6,6 mil/mL com desvio-padrão de 1,7 mil/mL. No período intermediário de 5 semanas (P2), a contagem média de leucócitos foi 6,5 mil/mL, com desvio-padrão de 1,6 mil/mL. No período final de 5 semanas (P3), a contagem média de leucócitos foi 6,2 mil/mL, com desvio-padrão de 1,6 mil/mL.

As contagens médias de leucócitos entre 5 mil e 10 mil/mL é indicativa de ausência de infecção de corrente sanguínea entre os participantes do grupo Heparina.

No grupo Citrato, nas 5 primeiras semanas (P1), a contagem média de leucócitos foi 5,9 mil/mL com desvio-padrão 2,3 mil/mL. No período intermediário de 5 semanas (P2), a contagem média de leucócitos foi 6,0 mil/mL, com desvio-padrão de 2,1 mil/mL. No período final de 5 semanas (P3), a contagem média de leucócitos foi 6,3 mil/mL, com desvio-padrão de 2,0 mil/mL.

Assim como no grupo Heparina, as contagens médias de leucócitos no grupo Citrato revela que estes estão entre os valores de referência, sugerindo ausência de infecção de corrente sanguínea. Apenas um participante no grupo foi diagnosticado

com infecção de corrente sanguínea relacionada a PermC, mostrando contagem de leucócitos acima de 10 mil/mL.

No grupo M-EDTA, nas 5 primeiras semanas (P1), a contagem média de leucócitos foi 6,3 mil/mL com desvio-padrão de 1,6 mil/mL. No período intermediário de 5 semanas (P2), a contagem média de leucócitos foi 6,3 mil/mL, com desvio-padrão de 1,7 mil/mL. No período final de 5 semanas (P3), a contagem média de leucócitos foi 6,1 mil/mL, com desvio-padrão de 2,0 mil/mL.

A comparação dos grupos quanto às contagens médias de leucócitos, por meio do Modelo de Análise de Variância (ANOVA) revelou p-valor (p-G) igual a 0,794. A comparação das contagens médias de leucócitos nos períodos P1, P2 e P3 revelou p-valor (p-T) igual a 0,884. A comparação das contagens médias de leucócitos por grupo e por tempo revelou p-valor (p-GxT) igual a 0,691.

A partir dos dados apresentados acima, verifica-se que os perfis hematológicos dos grupos do estudo não apresentaram diferenças estatísticas significativas entre si ao longo das 15 semanas (p-valor > 0,05).

Tabela 1 – Perfil Biodemográfico e Clínico dos Participantes

Variável	Heparina	Citrato	M-EDTA	Todos	p-valor
Sexo	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
M	12 (52.2)	12 (54.5)	12 (52.2)	36 (52.9)	0.983*
Idade					
M (DP)	53.2 (15.5)	53.5 (15.5)	55 (13)	53.9 (14.8)	0.913#
IMC					
M (DP)	25 (7,4)	24.2 (6.6)	26,4 (6.9)	25,2 (6.9)	0.577#
Kt/V					
M (DP)	1.29 (0.26)	1.21 (0.2)	1.26 (0.34)	1.25 (0.27)	0.621#
Comorbidades	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
HAS	17 (73.9)	20 (90.9)	18 (78.3)	55 (80.9)	0.291*
DM	7(30.4)	4 (18.2)	11 (47.8)	22 (32.4)	0.102*
DLP	10 (43.5)	10 (45.5)	11 (47.8)	31 (45.6)	0.957*
AVC	1 (4.4)	0 (0)	0 (0)	1 (1.49)	nc
HBV	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	nc
HCV	2 (8.7)	2(9.1)	2(8.7)	6 (8.8)	0.999**
HIV	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	nc

Nota: Heparina – grupo de participantes com PermC selados com heparina 1.000 UI/ml (n=23); Citrato – grupo de participantes com PermC selado com citrato trissódico 30% (n=22); M-EDTA – grupo de participantes com PermC selado com minociclina 3 mg/ml/EDTA 30 mg/mL. N: número de participantes; (%): porcentagem de participantes relacionada ao número total de participantes no grupo estudado; M: sexo masculino; AF: afro-descentente; Idade, em anos de vida; M: média; DP: desvio-padrão da média; IMC: Índice de Massa Corpórea, em kg/m²; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM: Diabetes Mellitus; DLP: Dislipidemia; AVC: Acidente Vascular Encefálico; HBV: Hepatite B; HCV: Hepatite C; HIV: Síndrome de imunodeficiência adquirida. nc: não calculado * Teste Qui-quadrado. **Teste de Verossimilhança; # Modelo de Análise de Variância (ANOVA). intervalo de confiança de 95%

Tabela 2 – Eletrólitos Plasmáticos nos Grupos ao longo do Estudo Clínico

Eletrólito	Heparina	Citrato	M-EDTA	p-G*	p-T*	p-GxT*
Sódio P1	134 (5,8)	134,8 (3,6)	134,5 (2,4)			
Sódio P2	134,9 (3,2)	135 (3,1)	132,8 (4,8)	0.492	0.198	0.691
Sódio P3	135 (3,6)	136,1 (5,2)	135,1 (3)			
Potássio P1	5,1 (1,3)	5,2 (0,8)	5,3 (0,7)			
Potássio P2	5,2 (1,3)	5,4 (1)	5,6 (0,8)	0.351	0.028	0.615
Potássio P3	5,2 (1,2)	5,5 (1)	5,8 (1)			
Cálcio P1	9,6 (0,9)	9,7 (0,5)	9,6 (0,8)			
Cálcio P2	9,7 (0,6)	9,6 (0,6)	9,7 (0,7)	0.986	0.727	0.277
Cálcio P3	9,5 (0,6)	9,5 (0,7)	9,8 (0,6)			
Fósforo P1	6,2 (1,4)	5,5 (1,2)	5,7 (1,8)	0.180	0.385	0.713
Fósforo P2	5,9 (1,7)	5,1 (0,8)	5,9 (1,5)			
Fósforo P3	7,1 (1,7)	5,6 (1,1)	5,8 (1,6)			

Nota: Heparina – grupo de participantes com PermC selados com heparina 1.000 UI/ml (n=23); Citrato – grupo de participantes com PermC selado com citrato trissódico 30% (n=22); M-EDTA – grupo de participantes com PermC selado com minociclina 3 mg/ml/EDTA 30 mg/mL. P1: período analisado 5 primeiras semanas; P2: período analisado semana 6 a semana 10; P3: período analisado, semana 11 a semana 15. p-G: p-valor resultante da comparação por grupos; p-T: p-valor resultante da comparação dos tempos (P1, P2 e P3); p-GxT: p-valor resultante da comparação dos grupos no tempo. Modelo de Análise de Variância (ANOVA). Intervalo de confiança de 95%. Unidades - Sódio plasmático, em mEq/L; Potássio plasmático, em mEq/L; Cálcio plasmático, em mg/dL; Fósforo plasmático, em mg/dL. Valores de referencia – Sódio plasmático: 134–146 mEq/L; Potássio plasmático: 3,5–5,0 mEq/L; Cálcio plasmático: 8,4–10,8 mg/dL; Fósforo plasmático: 2,5–4,8 mg/dL.

Tabela 3 – Resultados de Hemograma Completo e Razão de Normalidade Internacional (INR) considerando os Grupos no Tempo.

Variável	Heparina	Citrato	M-EDTA	p-G*	p-T*	p-GxT*
	M (DP)	M (DP)	M (DP)			
Hemác. P1	3,8 (0,6)	3,6 (0,6)	3,5 (0,7)			
Hemác. P2	4,0 (0,7)	3,7 (0,5)	3,5 (0,5)	0.051	0.061	0.746
Hemác. P3	4,0 (0,6)	3,7 (0,7)	3,6 (0,6)			
Hb P1	10,8 (2)	10,4 (1,7)	10 (2)			
Hb P2	11,6 (2,3)	10,8 (1,7)	10,1 (1,6)	0.058	0.058	0.533
Hb P3	11,6 (1,8)	10,7 (2,3)	10,1 (1,8)			
Plaq. P1	229 (52)	206(58)	227 (60)			
Plaq. P2	229 (56)	217 (75)	217 (60)	0.796	0.699	0.529
Plaq. P3	226 (57)	223 (86)	226 (67)			
INR P1	1,18 (0,13)	1,27 (0,17)	1,14 (0,17)			
INR P2	1,19 (0,11)	1,22 (0,18)	1,17 (0,25)	0.252	0.582	0.507
INR P3	1,19 (0,16)	1,21 (0,19)	1,12 (0,14)			
Leuco. P1	6,6 (1,7)	5,9 (2,3)	6,3 (1,6)			
Leuco P2	6,5 (1,6)	6,0 (2,1)	6,3 (1,7)	0.794	0.884	0.691
Leuco P3	6,2(1,6)	6,3 (2,0)	6,1 (2,0)			

Nota: Heparina – grupo de participantes com PermC selados com heparina 1.000 UI/ml (n=23); Citrato – grupo de participantes com PermC selado com citrato trissódico 30% (n=22); M-EDTA – grupo de participantes com PermC selado com minociclina 3 mg/ml/EDTA 30 mg/mL. P1: período analisado 5 primeiras semanas; P2: período analisado semana 6 a semana 10; P3: período analisado, semana 11 a semana 15. p-G: p-valor resultante da comparação por grupos; p-T: p-valor resultante da comparação dos tempos (P1, P2 e P3); p-GxT: p-valor resultante da comparação dos grupos no tempo. M: média; DP: desvio-padrão. Hemác., hemácias, em milhões ($\times 10^6$); Hb, hemoglobina, em g/dl; Plaq., plaquetas, em milhares ($\times 10^3$); INR, adimensional; Leuco, Leucócitos, em milhares ($\times 10^3$). Modelo de Análise de Variância (ANOVA). Intervalo de confiança de 95%. Valores de referencia – Hemác.: 4,2–6,0 milhões/mL; Hb: 10–12 g/dL; Plaq.: 150–450 mil/mL; Leuco: 5–10 mil/mL. INR: 1–1,3.

4.4 Desfecho Primário: Incidência de Resistência Hidráulica

No grupo heparina, resistência hidráulica (RHdr) – de -0,8 a -1,0 mmHg.min/ml – foi identificada em 18 participantes (78,3%). No grupo Citrato, RHdr –(de -1,2 a -1,3 mmHg.min/ml) foi identificada em 4 participantes (18,2%), O grupo M-EDTA teve incidência de RHdr (de -1.2 a -1.3 mmHg.min/ml) em 2 participantes (8,7%) (p-valor < 0.001).

A Tabela 4a mostra os resultados relacionados a ocorrência de resistência hidráulica durante o estudo clínico.

Tabela 4a – Resistência Hidráulica (RHdr) em Cateter Venoso Central de Longa Permanência para Hemodiálise (PermC)

RHdr	Heparina	Citrato	M-EDTA	Total	p-valor*
Sim (n/%)	18 (78.3)	4 (18.2)	2 (8.7)	24 (35.3)	
Não (n/%)	5 (21.7)	18 (81.8)	21 (91.3)	44 (64.7)	< 0.001
Total (n/%)	23 (100)	22 (100)	23 (100)	68 (100)	

Nota: Heparina – grupo de participantes com PermC selados com heparina 1.000 UI/ml (n=23); Citrato – grupo de participantes com PermC selado com citrato trissódico 30% (n=22); M-EDTA – grupo de participantes com PermC selado com minociclina 3 mg/ml/EDTA 30 mg/mL. Sim (n): número de pacientes que experimentaram obstrução em PermC; Não (n): número de pacientes sem obstrução em PermC. Heparina: grupo de pacientes com PermC selado com heparina 1.000 U/ml; Citrato: grupo de pacientes com PermC selado com Citra-Lock; M-EDTA: grupo de pacientes com PermC selado com Cath-Safe. * Teste Qui-Quadrado. intervalo de confiança de 95%.

A Tabela 4b mostra uma análise complementar em relação à ocorrência de resistência hidráulica em PermC. Enquanto a Tabela 4a leva em consideração a ocorrência cumulativa do evento resistência hidráulica (incidência cumulativa), a Tabela 4b leva em consideração a influência da variável tempo na ocorrência de resistência hidráulica. Esta nova variável é denominada taxa de resistência hidráulica. No Grupo Heparina, esta taxa foi de 9,2 eventos por 1.000 cateter-dia. No Grupo Citrato, a taxa foi de 2,0 eventos por 1.000 cateter-dia e, no Grupo M-EDTA, a taxa foi de 0,90 evento por 1.000 cateter-dia, evidenciando diferença estatística entre os grupos (p < 0,05).

Tabela 4b – Taxa de Resistência Hidráulica em Cateter Venoso Central de Longa Permanência para Hemodiálise (PermC) durante estudo clínico.

Taxa	Heparina	Citrato	M-EDTA	p-valor*
Obstrução	9,2	2,0*	0,90*	<0,05

Nota: Heparina – grupo de participantes com PermC selados com heparina 1.000 UI/ml (n=23); Citrato – grupo de participantes com PermC selado com citrato trissódico 30% (n=22); M-EDTA – grupo de participantes com PermC selado com minociclina 3 mg/ml/EDTA 30 mg/mL. Taxa de Resistência Hidráulica, unidade: eventos/1.000 cateter-dia. * Teste Qui-quadrado. intervalo de confiança de 95%.

A Figura 6 ilustra a incidência de resistência hidráulica em PermC entre os participantes de cada grupo durante o estudo clínico:

Figura 6 – Incidência de Resistência Hidráulica por grupo durante estudo clínico

Nota: Heparina (HEP)– grupo de participantes com PermC selados com heparina 1.000 UI/ml (n=23); Citrato (TSC) – grupo de participantes com PermC selado com citrato trissódico 30% (n=22); M-EDTA – grupo de participantes com PermC selado com minociclina 3 mg/ml/EDTA 30 mg/mL. Sim: indica a porcentagem de pacientes que experimentaram obstrução em PermC; Não: indica a porcentagem de pacientes que não apresentaram obstrução em PermC. Heparina: grupo de pacientes com PermC selado com heparina 1.000 U/ml; Citrato: grupo de pacientes com PermC selado com Citra-Lock®; M-EDTA: grupo de pacientes com PermC selado com Cath-Safe®. Teste estatístico utilizado: Qui-quadrado, com Intervalo de Confiança de 95% (p-valor < 0,001).

Com objetivo de avaliar se os selos citrato trissódico 30% e minociclina/EDTA são responsáveis pela redução de incidência de resistência hidráulica, análise de Regressão Logística foi realizada. Esta análise revelou que os selos citrato trissódico 30% e M-EDTA são responsáveis por reduções de incidência de resistência hidráulica em seus respectivos grupos. A comparação entre os grupos heparina e citrato mostrou p-valor < 0,001. A comparação entre os grupos heparina e M-EDTA mostrou p-valor < 0,001.

Os resultados desta análise (Estimativa, Odds Ratio, IC e p-valor) são mostrados na Tabela 4c.

Tabela 4c – Relação entre Solução de selo e Incidência de Resistência Hidráulica em PermC

Comparação	Estimativa	Odds Ratio	IC	p-valor*
Solução				< 0.001
M-EDTA vs Heparina	-3,632	0,026	[0,005; 0,153]	< 0,001
Citrato vs Heparina	-2,785	0,062	[0,014; 0,268]	< 0,001

Nota: Heparina – grupo de participantes com PermC selados com heparina 1.000 UI/ml (n=23); Citrato – grupo de participantes com PermC selado com citrato trissódico 30% (n=22); M-EDTA – grupo de participantes com PermC selado com minociclina 3 mg/ml/EDTA 30 mg/mL. Heparina: pacientes cujos PermC foram selados com heparina 1.000 U/ml; Citrato: pacientes cujos PermC foram selados com Citrato trissódico 30%; M-EDTA: Pacientes cujos PermC foram selados com Cath-Safe (M-EDTA). *Regressão Logística Binomial. IC: intervalo de confiança de 95%.

4.5 Análise de Manutenção de Patência de PermC

A manutenção de fluxo sanguíneo (manutenção de patência) em PermC foi analisada ao longo dos 100 dias de estudo.

Em cateteres selados com heparina 1.000 UI/ml mostraram aumento significativamente estatístico de perda de patência (n=18; resistência hidráulica), frequentemente ocorrida após o dia 60 de estudo. Em cateteres selados com citrato tiveram 4 eventos de perda de patência, ocorridas antes do dia 60 de estudo enquanto que, em cateteres selados com M-EDTA, foram identificados 2 eventos de perda de patência, ocorridas antes do dia 30. O método de Kaplan-Meier utilizado nesta análise mostrou p-valor < 0,001.

A Figura 7 mostra as curvas de manutenção de patência em PermC para cada grupo do estudo. Verificou-se que resistência hidráulica mais frequentemente nas últimas semanas do selamento com Heparina 1.000 U/ml (semanas 11 a 15). O

fluxo sanguíneo se manteve entre 300 e 315 ml/min neste período final. As pressões arteriais se elevaram para -140 a -160 mmHg enquanto as pressões venosas variaram entre 180 a 200 mmHg. Neste sentido, a resistência hidráulica nestes cateteres variou entre - 0,8 a -1,0 mmHg*min/mL. No grupo Citrato, a resistência hidráulica ocorreu nos primeiros 30 dias de uso do selo em três pacientes e ocorreu nos primeiros 60 dias em um paciente. O fluxo sanguíneo foi reduzido para a faixa de 250 a 300 ml/min. As pressões arteriais se elevaram -200 mmHg e as pressões venosas se elevaram para 250 mmHg. Neste sentido, a resistência hidráulica em PermC variou de -1,2 a -1,3 mmHg*min/mL. No grupo M-EDTA, a resistência hidráulica entre pacientes com PermC ocorreu nos primeiros 30 dias de uso do selo em dois pacientes. O fluxo sanguíneo foi reduzido para a faixa de 250 a 300 ml/min. As pressões arteriais se elevaram -200 mmHg e as pressões venosas se elevaram para 250 mmHg. Neste sentido, a resistência hidráulica em PermC variou de -1,2 a -1,3 mmHg*min/mL.

4.6 Redução de Risco Absoluto (RRA) e Número Necessário para Tratar (NNT)

A comparação entre os grupos Heparina e M-EDTA mostrou Redução de Risco Absoluto (RRA) igual a 0,69 enquanto a comparação entre os grupos Heparina e Citrato mostrou RRA igual a 0,61. A comparação entre os grupos Citrato e M-EDTA mostrou RRA igual a 0,0095.

Na comparação entre os grupos Heparina e M-EDTA, o NNT foi 1,44 e, na comparação entre os grupos Heparina e Citrato, o NNT foi 1,63, indicando que é necessário selar o PermC de dois pacientes para se prevenir uma ocorrência de resistência hidráulica em PermC. Os valores baixos de NNT nestas comparações mostram o impacto clínico do uso dos selos citrato trissódico 30% e M-EDTA.

Figura 7 – Curvas de manutenção de patência em PermC por grupo

Nota: Heparina – grupo de participantes com PermC selados com heparina 1.000 UI/ml (n=23); Citrato – grupo de participantes com PermC selado com citrato trissódico 30% (n=22); M-EDTA – grupo de participantes com PermC selado com minociclina 3 mg/ml/EDTA 30 mg/mL. Método utilizado para análise: Kaplan-Meier. P-valor < 0,001.

Na comparação entre os grupos Citrato e M-EDTA, o NNT foi 10,5, indicando que é necessário tratar 11 pacientes para se prevenir a ocorrência de um evento de resistência hidráulica em PermC.

A Redução de Risco Absoluto (RRA) e o Número Necessário para Tratar (NNT) foram calculados e são mostrados na Tabela 4d.

Tabela 4d – Redução de Risco Absoluto (RRA) e Número Necessário para Tratar (NNT)

Comparação	RRA	NNT
Heparina/Cath-Safe	0,69	1,44
Heparina/Citra-Lock	0,61	1,63
Citra-Lock/Cath-Safe	0,095	10,5

Nota: Heparina – grupo de participantes com PermC selados com heparina 1.000 UI/ml (n=23); Citrato – grupo de participantes com PermC selado com citrato trissódico 30% (n=22); M-EDTA – grupo de participantes com PermC selado com minociclina 3 mg/ml/EDTA 30 mg/mL. Heparina/Cath-Safe: linha informa a RRA e o NNT na comparação do grupo Heparina 1.000 U/ml e do grupo Cath-Safe®; Heparina/Citra-Lock: linha informa a RRA e o NNT na comparação do grupo Heparina 1.000 U/ml e do grupo Citra-Lock®; Citra-Lock/ Cath-Safe® : linha informa a RRA e o NNT na comparação do grupo Heparina 1.000 U/ml e do grupo Citra-Lock®.

4.7 Desfecho Secundário: Incidência de Infecção Relacionada a Cateter (CRBSI)

Infecções relacionadas a cateter não foram diagnosticadas nos grupos Heparina e Cath-Safe durante o estudo. Uma infecção relacionada a cateter foi diagnosticada em um paciente com PermC selado com Citra-Lock após 30 dias de uso da solução de manutenção intermitente de PermC.

A Tabela 5a mostra os resultados relacionados a ocorrência de CRBSI durante o estudo clínico.

Tabela 5a – Infecção Relacionada a Cateter Venoso Central de Longa Permanência para Hemodiálise (PermC)

Infecção	Heparina	Citrato	M-EDTA	Total	p-valor
Sim	0	1	0	1	
Não	23	21	23	67	nc
Total	23	22	23	68	

Nota: Heparina – grupo de participantes com PermC selados com heparina 1.000 UI/ml (n=23); Citrato – grupo de participantes com PermC selado com citrato trissódico 30% (n=22); M-EDTA – grupo de participantes com PermC selado com minociclina 3 mg/ml/EDTA 30 mg/mL. Sim (n): número de pacientes que experimentaram Infecção relacionada a cateter (PermC); Não (n): número de pacientes sem Infecção relacionada a cateter (PermC). Heparina: grupo de pacientes com PermC selado com heparina 1.000 U/ml; Citrato: grupo de pacientes com PermC selado com Citra-Lock; M-EDTA: grupo de pacientes com PermC selado com Cath-Safe; nc: não calculado.

A Tabela 5b apresenta média de temperatura axilar (lados direito e esquerdo) dos pacientes por grupo. A aferição de temperatura axilar complementa a anamnese infecciosa.

Conforme apresentado na Tabela 5b , no grupo Heparina, a temperatura axilar média do lado esquerdo foi 35,9 graus Celsius com desvio-padrão de 0,4 grau. A temperatura axilar média do lado direiro foi 35,9 graus Celsius com desvio-padrão de 0,5 grau.

No grupo Citrato, a temperatura axilar média do lado esquerdo foi 35,9 graus Celsius com desvio-padrão de 0,4 grau. A temperatura axilar média do lado direiro foi 35,9 graus Celsius com desvio-padrão de 0,5 grau.

No grupo M-EDTA, a temperatura axilar média do lado esquerdo foi 35,9 graus Celsius com desvio-padrão de 0,4 grau. A temperatura axilar média do lado direiro foi 35,9 graus Celsius com desvio-padrão de 0,5 grau.

A temperatura axilar média entre os participantes do estudo é considerada subnormal, ou seja, inferior a 36,5 graus Celsius.

Tabela 5b – Temperatura Média nos lados direito e esquerdo

Temperatura	Heparina	Citrato	M-EDTA	p-G	p-T	p-GxT
Esquerda	35,9 (0.4)	35,9 (0.4)	35,9 (0.4)	0.982	0.609	0.690
Direita	35,9 (0.5)	35,9 (0.5)	35,9 (0.5)	0.983	0.104	0.328

Nota: Heparina: grupo de pacientes com PermC selado com heparina 1.000 U/ml (n=23); Citrato: grupo de pacientes com PermC selado com Citra-Lock®(n=22); M-EDTA: grupo de pacientes com PermC selado com Cath-Safe®(n=23). Temperatura, em graus Celsius. Modelo de Análise de Variância (ANOVA). Número de medições com dupla checagem: 3.060 (1.035 no grupo Heparina; 990 no grupo Citrato e 1.035 no grupo M-EDTA)p-G: p-valor relacionado á comparação dos grupos; p-T: p-valor resultante da comparação dos tempos (15 semanas); p-GxT: p-valor resultante da comparação dos grupos no tempoIntervalo de confiança de 95%.

4.8 Desfecho Secundário: Incidência de Reações Adversas a Selo

Durante o estudo clínico, não foram identificadas reações adversas a selo como sangramento, hipercalemia, hipocalcemia, trombocitopenia induzida por heparina, gosto metálico na boca, parestesia, mialgia, artralgia.

A Tabela 6 mostra os resultados referentes a ocorrência de Reações Adversas a Selos. Baseando-se nos resultados desta Tabela, verifica-se que o Risco Absoluto de Reação Adversa a Selo (RAM) foi de 0% (risco teórico), nos três grupos estudados. Por este motivo, o Risco Relativo de RAM, a Redução de Risco Absoluto (RRA) de RAM e o Número Necessário para Causar Dano (NNH) para a variável RAM não foram calculados.

Tabela 6 – Reação Adversa a Selo - RAM em Pacientes com Cateter Venoso Central de Longa Permanência (PermC)

RAM	Heparina	Citrato	M-EDTA	Total	p-valor
Sim	0	0	0	0	
Não	23	22	23	68	nc
Total	23	22	23	68	

Nota: Heparina – grupo de participantes com PermC selados com heparina 1.000 UI/ml (n=23); Citrato – grupo de participantes com PermC selado com citrato trissódico 30% (n=22); M-EDTA – grupo de participantes com PermC selado com minociclina 3 mg/ml/EDTA 30 mg/mL (n=23). Reações adversas pesquisadas: sangramento, hipercalemia, hipocalcemia, trombocitopenia induzida por heparina, gosto metálico na boca, parestesia, mialgia, artralgia. nc: não calculado.

4.9 Avaliação de Custo-Efetividade

No grupo Heparina (P= número de pacientes = 23), o custo total com a solução de manutenção intermitente de PermC foi de R\$ 9.066,70 (Ct = R\$ 9.066,70), conseguindo-se prevenir 5 eventos de resistência hidráulica em PermC (N=5) . O Volume da apresentação de heparina foi de 5 ml (V=5 ml). Neste sentido, o custo de prevenção de cada evento de resistência em PermC (Cp) foi igual a R\$ 15,76.

No grupo Citrato (P= número de pacientes = 22), o custo total com a solução de manutenção intermitente de PermC foi de R\$ 9.999,00 (Ct = R\$ 9.999,00), conseguindo-se prevenir 18 eventos de resistência hidráulica em PermC (N=18) . O Volume da apresentação de CitraLock foi de 5 ml (V=5 ml). Neste sentido, o custo para prevenção de resistência hidráulica (Cp) foi igual a R\$ 5,05.

No grupo M-EDTA (P= número de pacientes = 23), o custo total com a solução de manutenção intermitente de PermC foi de R\$ 20.907,00 (Ct = R\$ 20.907,00), conseguindo-se prevenir 21 eventos de resistência hidráulica em PermC (N=21) . O Volume da apresentação de M-EDTA é de 3 ml, mas em cada

procedimento foram usadas duas seringas ($V = 6$ ml). Neste sentido, o custo de prevenção de resistência hidráulica (C_p) foi igual a R\$ 7,21.

A Tabela 7 mostra os custos associados a prevenção de eventos de resistência hidráulica em PermC por grupo.

Diante do exposto, observa-se que os selos citrato trissódico 30% e M-EDTA são mais custo-efetivos que a heparina 1.000 U/ml. Análises adicionais são necessárias para se determinar se Citrato ou M-EDTA é mais custo-efetiva, uma vez que uma maior amostra de pacientes deve ser utilizada para se determinar diferenças estatísticas entre os grupos Citrato e M-EDTA.

Tabela 7 – Avaliação de Custo-Efetividade

	Heparina	Citrato	M-EDTA
Ct	R\$ 9.066,70	R\$ 9.999,00	R\$ 20,907,00
P	23	22	23
N	5	18	21
V	5 ml	5 ml	6 ml
Cp	R\$ 15,76	R\$ 5.05	R\$ 7.21

Nota: Heparina – grupo de participantes com PermC selados com heparina 1.000 UI/ml (n=23); Citrato – grupo de participantes com PermC selado com citrato trissódico 30% (n=22); M-EDTA – grupo de participantes com PermC selado com minociclina 3 mg/ml/EDTA 30 mg/mL (n=23). Ct: custo total de tratamento com solução de manutenção intermitente de PermC; P = Número de pacientes tratados no grupo; N: número de eventos de resistência hidráulica em PermC prevenidos no período; V: volume de solução para manutenção intermitente de PermC usado; Cp: custo de prevenção de resistência hidráulica em PermC, de acordo com a fórmula: $Cp = Ct/(N)*(V)*(P)$, dado em R\$/evento*ml*paciente.

4.9.1 Avaliação de Gastos com Ocorrência de Resistência Hidráulica por grupo

No grupo Heparina, foram identificadas 18 eventos de resistência hidráulica. De acordo com nossos cálculos, o gerenciamento de cada evento em PermC custou R\$ 500,00 (custos material e humano). Neste sentido, o custo para gerenciamento de obstrução de PermC no grupo Heparina foi de R\$ 9.000,00. Somando-se ao custo de selamento com os 18 eventos de resistência hidráulica (R\$ 7.095,67), o total gasto no grupo Heparina foi de R\$ 16.095,67.

Num cenário em que houvesse necessidade de troca de PermC a um custo de R\$ 2.000,00, o gasto chegaria a R\$ 52.095,67 para resolver os 18 eventos de resistência hidráulica no grupo Heparina.

No grupo Citrato, os quatro eventos de resistência hidráulica em PermC custaram R\$ 2.000,00. Adicionando-se os gastos com selamento nos 4 eventos (R\$

1.847,00), o total de gastos no grupo foi de R\$ 3.847,00. No cenário em que a troca de PermC fosse necessária, o gasto total chegaria a R\$ 11.847,00.

No grupo M-EDTA, ocorreram dois eventos de resistência hidráulica em PermC que custaram R\$ 1,000,00 para serem gerenciadas. Adicionando-se o gasto com selamento (R\$ 1.818,00), o total gasto no grupo foi de R\$ 2.818,00. No cenário que a troca de PermC fosse necessária, o gasto chegaria a R\$ 6.818,00.

5 DISCUSSÃO

CLOCK Trial fornece evidências relevantes em relação ao uso de soluções para manutenção intermitente de cateter venoso central de longa permanência para hemodiálise.

5.1 Caracterização Clínica, Biodemográfica e Laboratorial dos Participantes

Os resultados mostram perfis clínico, biodemográfico e laboratorial semelhantes entre os pacientes alocados nos três grupos da pesquisa no estudo clínico.

A análise dos pacientes em relação ao sexo permite verificar que há predomínio de discreto de indivíduos do sexo masculino (52,9%). Estes dados corroboram os achados do censo de 2013 da Sociedade Brasileira de Nefrologia⁵³. De acordo com este censo, 58% dos pacientes com doença renal crônica no estágio 5D em hemodiálise eram do sexo masculino⁴². Uma explicação para este achado pode ser o fato de os indivíduos do sexo masculino procurarem assistência médica tardiamente, o que contribui para o agravamento de seu estado de saúde.

Em relação à idade, também não houve diferença estatística entre a média de idade dos pacientes em cada grupo. Continuamos a identificar uma média de idade maior que 50 anos em todos os grupos (Média de idade de 53,9 anos). De acordo com o censo 2013 da Sociedade Brasileira de Nefrologia, há predomínio de pacientes com mais de 50 anos na população em hemodiálise no Brasil⁵³.

Etnicamente, nos três grupos, houve predomínio de pacientes afro-descendentes. Embora não se tenha dados atualizados sobre a composição étnica da população em hemodiálise no Brasil, os nossos achados concordam com os achados do censo 2010 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

De acordo com este Instituto, no Brasil há predomínio de afro-descendentes, que compõem aproximadamente 55% da população Brasileira⁵⁴. Entretanto, o acesso da população afro-descendente à hemodiálise não necessariamente acompanhe as estatísticas do IBGE.

O índice de Massa Corpórea (IMC) médio entre os pacientes dos três grupos foi superior a 25,2 kg/m². Verificou-se também que pacientes com idade superior a 55 anos possuíam menor IMC. Continuou-se observando que a maior ocorrência de sobrepeso e obesidade entre pacientes com idade inferior a 55 anos. Estes resultados podem ser explicados, em parte, pelo envelhecimento. Pacientes com mais de 60 anos possuem referência para o IMC maior (IMC de referência = 28 kg/m²). Com isso, os pacientes idosos nos grupos do estudo tinham a média de IMC inferior a 28 kg/m², evidenciando que possuíam um controle de peso mais rigoroso que pacientes mais jovens⁵⁵.

O envelhecimento traz consigo alterações metabólicas importantes, dentre as quais podemos citar a redução de massa muscular e óssea. Pacientes idosos possuem IMC de 28 kg/m² como referência para sobrepeso⁵⁵.

Com relação às comorbidades, os três grupos apresentaram perfis similares, com predomínio de paciente com hipertensão arterial sistêmica (HAS). Nossos achados mostram que mais de 60% dos pacientes do estudo foram diagnosticados com HAS, porcentagem superior àquela encontrada no censo 2013 da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). De acordo com este Censo, HAS acomete 35% dos pacientes em hemodiálise⁵³. Contudo, este número pode ser maior, pois nem todos os centros de hemodiálise responderam ao Censo 2013. Nossos resultados mostram uma proporção maior de pacientes com diagnóstico de HAS. No Brasil, esta doença é a principal causa de doença renal crônica⁵³. No Brasil, HAS é a

principal causa de doença renal crônica que conduz a necessidade de hemodiálise^{9,53}. Este fato pode explicar nossos achados.

Pacientes diabéticos foram identificados em porcentagem discretamente maior nos três grupos em comparação com os achados do Censo 2013 da SBN. Considerando os três grupos, diabetes (DM) acometeu cerca de 32,4%. De acordo com o Censo 2013 da SBN, 30% dos pacientes em diálise possuíam diagnóstico de diabetes. Como mencionamos anteriormente para HAS, a porcentagem de indivíduos em hemodiálise com diabetes pode ser maior uma vez que apenas 50% das clínicas responderam a este Censo. Mesmo assim, estes resultados concordam com os achados na população com doença renal crônica em hemodiálise no Brasil⁵³.

Com relação à dislipidemia (DLP), a alta porcentagem de pacientes com esta comorbidade (45,6%) está em concordância com os altos valores de IMC acima de 28 kg/m² encontrados. Identificamos que 18 pacientes com IMC superior a 28 kg/m² nos três grupos, o que corresponde a 26,5% dos pacientes. Hipertireoidismo, hipotireoidismo e Infarto Agudo do Miocárdio não foram diagnosticados entre pacientes do estudo clínico assim como síndrome da imunodeficiência adquirida e hepatite B.

Acidente Vascular Encefálico não foi identificado no projeto-piloto, mas teve duas ocorrências no estudo clínico. Hepatite C teve baixa incidência entre os pacientes estudados.

Em relação aos exames laboratoriais, as concentrações plasmáticas de sódio, potássio, cálcio e fósforo foram semelhantes entre os grupos. Vale mencionar que a média das concentrações de potássio e fósforo entre os pacientes dos três grupos se manteve acima dos valores considerados alvo-terapêutico. O objetivo terapêutico

nestes paciente é manter o potássio entre 3,5 a 5,0 mEq/l e o fósforo entre 2,5 e 4,8 mg/dl. Este dois eletrólitos apresentaram médias próximas do limite superior assim como significativo desvio-padrão, evidenciando a dificuldade do controle destes eletrólitos nestes pacientes. Por este motivo, os pacientes em hemodiálise são continuamente orientados a controlar a ingestão de potássio e fósforo. Por outro lado, a adesão ao tratamento com sevelamer é constantemente verificada a fim de se obter o melhor resultado terapêutico.

A avaliação dos resultados do exame hemograma evidencia que o número médio de hemácias abaixo dos valores de referências associado a concentrações médias de hemácias (inferiores a 4,2 milhões/mm³) e hemoglobina (inferiores a 12 g/dl) nos três grupos sugerem que anemia é um quadro clínico recorrente entre os pacientes do estudo. Este quadro decorre do fato de os rins deixarem de produzir quantidades suficientes de eritropoietina para manter os níveis adequados de hemácias e hemoglobina no sangue. Afim de solucionar este quadro, os pacientes com doença renal crônica no estágio 5 em hemodiálise recebem constantemente tratamento com eritropoietina e hidróxido de ferro⁵⁶.

Número médio de leucócitos abaixo de 8 mil sugere ausência de infecções entre os pacientes dos três grupos estudados. Por outro lado, o número médio de plaquetas entre os pacientes dos três grupos foi próximo de 210 mil células/mm³. Em termos de coagulação, a Razão de Normalidade Intenacional foi semelhante entre os pacientes dos três grupos estudados (INR=1,25). Estes dados confirmam a homogeneidade entre os grupos do estudo. Adicionalmente, as características clínicas, demográficas e laboratoriais sugerem a validade externa do estudo clínico.

O perfil epidemiológico mostrado neste estudo indica a necessidade de assistência médica mais adequada em relação doenças de bases da população

brasileira. Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes Mellitus e Dislipidemia devem ser abordadas de modo precoce a fim de evitar uma de suas principais complicações, a doença renal crônica no estágio 5D.

Torna-se imperativo o desenvolvimento de programa nacional de assistência à saúde mais efetivo para o controle de doenças crônicas. O fato de identificar-se um grande número de pacientes portadores de doença renal crônica no estágio 5D em hemodiálise no país (próximo ou maior de 100 mil) indica que diversas falhas no sistema de saúde permitiram que o estado de saúde destes pacientes atingisse tal gravidade. Neste sentido, programas de saúde mais efetivos merecem ser considerados.

Outro aspecto que merece aperfeiçoamento na população em hemodiálise no país se refere à adoção do cateter venoso central como acesso vascular. A dependência de cateter venoso central como acesso vascular é frequente no país em razão da descoberta tardia da doença renal crônica no país. Conforme mencionado anteriormente, diversas falhas fazem com que o estado de saúde destes pacientes atinja tal gravidade. Muitos deles, descobrem a doença renal crônica quando são hospitalizados e, para gerenciar o estado de saúde, torna-se necessário utilizar cateter venoso central como acesso vascular.

Por esta razão, a adoção de programas de incentivo à realização de fístula como acesso vascular é fundamental. Este tipo de acesso está associado a um menor número de complicações quando comparado com cateter venoso central, incluindo número significativamente baixo de infecções relacionadas ao acesso.

5.2 Monitoramento de Temperatura Corpórea na Região Axilar

A temperatura corpórea é um recurso utilizado para monitoramento de sinais de infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter. Uma vez que a axila, anatomicamente, se encontra próxima da inserção do cateter, caso o cateter seja a fonte de infecção, a temperatura local aumenta, tornando-se um excelente recurso de monitoramento de CRBSI.

A temperatura média dos pacientes evidencia que pacientes dos três grupos é de 35,9 graus Celsius. Nossos achados corroboram o fato de que temperaturas corporais inferiores a 36,5 graus Celsius são comuns entre os pacientes em hemodiálise quando estes são comparados a indivíduos sem doença renal crônica.

Este fenômeno ainda não está elucidado⁵⁷. Entretanto, estes achados são extremamente úteis para a identificação de CRBSI. A partir deste achados, evidencia-se a baixa taxa de infecção encontrada no estudo.

As médias de temperatura em torno de 35,9 graus Celsius revelam a quase inexistência de CRBSI no estudo, em que houve apenas uma CRBSI. Caso o número de CRBSI fosse significativo, a média de temperatura nestes pacientes seria maior. Neste sentido, a termologia clínica axilar corrobora os resultados do estudo. Durante o estudo, observou-se aumento de temperatura axilar para 37,8 graus Celsius apenas em um paciente, que foi acometido por infecção (Grupo Citrato). Este paciente teve diagnóstico de CRBSI por *Staphylococcus aureus*.

A manutenção de médias de temperatura próximas de 35,9 graus Celsius, embora fossem um fenômeno comum entre pacientes com Doença Renal Crônica no estágio 5D, em hemodiálise, pode estar associada a uma estratégia natural do

corpo humano em promover a neuroproteção. Algumas evidências na literatura podem suportar esta afirmação.

Primeiramente, pesquisas recentes sugerem que pacientes com Doença Renal Crônica no estágio 5D apresentam déficit cognitivo e este déficit está associado a neuroinflamação nestes pacientes. Ou seja, quando o rim falha, o equilíbrio ácido-básico é comprometido e este desequilíbrio promove neuroinflamação, estresse oxidativo e déficit cognitivo, por meio de das vias bioquímicas glutamatérgicas^{58,69}.

Uma segunda evidência do efeito neuroprotetor da redução da temperatura corporal é demonstrado no protocolo de Hipotermia Terapêutica. Este método é utilizado para tratamento de pacientes que sofreram acidente vascular encefálico e traumas encefálicos. É importante lembrar que o acidente vascular encefálico é uma das principais causas de morte entre pacientes portadores de Doença Renal Crônica no estágio 5D, em hemodiálise. Por este motivo, a redução de temperatura corpórea se torna uma boa estratégia.

O protocolo de Hipotermia Terapêutica, denominado **Code Ice**, é utilizado geralmente para prevenir as consequências neurológicas do acidente vascular encefálico ou trauma cerebral. A diminuição da temperatura corpórea tem efeito neuroprotetor, desligando mecanismos de apoptose. Uma das consequências do protocolo **Code Ice** é a existência de uma urina rica em potássio, denominada, *cold urine*⁵⁸.

Diante do exposto, a diminuição da temperatura corporal em pacientes portadores de Doença Renal Crônica no estágio 5D, em hemodiálise, pode ser uma estratégia do corpo com objetivo de se atingir um efeito neuroprotetor. Neste sentido, a diminuição da temperatura corporal protege o encéfalo por um

determinado período, por meio da redução do estresse oxidativo, desligamento de gatilhos de apoptose e por meio do aumento da excreção de potássio⁵⁸.

5.3 Desfechos de Efetividade

Em relação ao desempenho das soluções de manutenção intermitente estudadas, o estudo clínico evidenciou que a resistência hidráulica em PermC foi o principal problema detectado relacionado a estes selos.

5.3.1 *Prevenção de Resistência Hidráulica*

Avaliando-se os pacientes do grupo Citrato (n=4) e do grupo Cath-Safe (n=2) com PermC que apresentaram resistência hidráulica, identificamos que estes pacientes possuíam concentrações de Hemoglobina acima de 13 g/dL; concentrações plasmáticas de albumina entre 3,5 e 5,0; plaquetas acima de 220 mil/mm³; concentrações plasmáticas de colesterol, HDL ou LDL acima dos desejados e IMC acima de 30 kg/m². Os fatores mencionados acima estão envolvidos na fisiopatologia da formação de trombos em cateteres. O fato de os fluxos sanguíneos em PermC terem sido restaurados com uso de fibrinolítico sugerem a participação de fatores hematológicos responsáveis pela formação de trombos (fibrina, plaquetas, gordura) no processo de oclusão de cateteres. Assim, a efetividade do CitraLock e Cath-Safe pode ser reduzida neste cenário.

Por outro lado, a ocorrência de resistência hidráulica em PermC selado com heparina foi associada a redução de fluxo sanguíneo entre 35 ml e 50 mL, ocorrendo tanto em pacientes com os valores elevados de Hemoglobina, plaquetas e colesterol, albumina dentro do valor aceitável, mas também em pacientes com valores baixos de Hemoglobina, plaquetas e colesterol e albumina abaixo dos valores considerados normais. Estes dados sugerem que a heparina pode reduzir a

influência do fator hematológico no processo de formação de trombo, mas não impedi-lo. Vale lembrar que a formação de trombo, capa de fibrina ou cauda de fibrina é um fenômeno complexo e a resolução do problema de redução de fluxo, revertida com o uso de fibrinolítico, evidencia esta complexidade, pois a parede das veias pode avançar em direção ao cateter.

A ocorrência de resistência hidráulica com maior frequência em PermC selado com Heparina 1.000 U/ml se mostrou gradativa, sugerindo que a heparina apenas não é suficiente para impedir a formação de cauda ou capa de fibrina, embora retarde suas formações. Muitas vezes na prática clínica, reduções pequenas de fluxo sanguíneo em PermC podem ser negligenciadas, alguns clínicos podem considerar normais as variações pequenas de fluxo sanguíneo, mas estes eventos são indicativos da ocorrência do problema de formação de estruturas contendo fibrina.

A ocorrência de resistência hidráulica em PermC selado por Citra-Lock foi muito menos frequente, sugerindo que o citrato trissódico é um fator de proteção de cateter contra a ocorrência deste fenômeno. Além disso, os resultados mostram que a resistência hidráulica ocorreu em um perfil específico de pacientes: aqueles com hemoglobina elevada, plaquetas acima de 220 mil/mL, pacientes com elevadas concentrações de colesterol total, HDL e LDL associada a obesidade.

A ocorrência de oclusão relacionada ao uso de selo citrato trissódico 30% é prevista em bula⁵⁹. Entretanto, este fenômeno, geralmente, pode ocorrer quando as boas práticas de selamento não são atendidas. Neste caso, o problema pode ser resolvido com a infusão lenta de soro fisiológico 0,9%. Entretanto, como o problema de resistência hidráulica neste estudo foi resolvido com o uso de fibrinolítico, a ocorrência de oclusão de PermC não se associa ao citrato trissódico, mas sim a

fatores hematológicos específicos e altas concentrações de colesterol, conforme mencionados anteriormente.

Assim como no grupo Citrato, a ocorrência de resistência hidráulica em PermC selado por M-EDTA foi muito menos frequente, sugerindo que minociclina 3 mg/mL/EDTA 30 mg/mL é um fator de proteção de cateter contra a ocorrência deste fenômeno. Além disso, os resultados mostram que a resistência hidráulica também ocorreu em um perfil específico de pacientes: aqueles com hemoglobina elevada, plaquetas acima de 220 mil/mL, pacientes com elevadas concentrações de colesterol total, HDL e LDL associada a obesidade.

A ocorrência de oclusão relacionada ao uso de selo M-EDTA é também prevista em bula⁶⁰. Entretanto, este fenômeno, geralmente, pode ocorrer quando as boas práticas de selamento não são atendidas. Quando o pó liofilizado presente na seringa do produto não é bem reconstituído, a solução de M-EDTA mal reconstituída pode ser responsável pela oclusão em cateter. Ainda, quando a solução de M-EDTA é infundida rapidamente em um cateter, cria-se pressão no cateter e isso contribui para obstrução em cateter.

Os achados do estudo CLOCK Trial corroboram com os achados na literatura⁶¹. A meta-análise realizada por estes autores envolveu 17 estudos clínicos randomizados e controlados, Observou-se que a ocorrência de mau funcionamento de cateter (resistência hidráulica) foi significativamente menos frequente em cateteres selados com a combinação de antimicrobiano (incluindo minociclina) + heparina e gentamicina + citrato ($p < 0.05$) em comparação com heparina sozinha.

A combinação antimicrobiano-citrato e citrato sozinho também mostrou grande efetividade.⁶¹ Estes achados suportam o uso de citrato trissódico 30%

sozinho pois este é considerado mais seguro quanto ao desenvolvimento de resistência bacteriana.

5.3.2 Prevenção de Infecção de Corrente Sanguínea Relacionada a Cateter (CRBSI)

Em relação ao desfecho secundário de efetividade CRBSI, nossos resultados sugerem que a técnica de manipulação asséptica de PermC adotada neste estudo, e que é baseada nas recomendações do CDC, pode ter grande impacto na redução destas infecções em pacientes em hemodiálise⁶². Neste sentido, a primeira e mais importante etapa na prevenção de CRBSI é a técnica de manipulação de cateter⁶².

Com o avanço da idade, as infecções são mais prevalentes. Infecções são responsáveis por um terço dos casos de óbitos em pacientes com mais de 60 anos. O sistema immune sofre um declínio com o avanço da idade. Este declínio expõe estes pacientes a um maior risco de infecções, independentemente do tempo de permanência hospitalar⁶³.

Outro fator de risco para infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter é o diabetes mellitus⁶⁴. Pacientes diabéticos possuem maior risco de infecções, pois a hiperglicemia favorece disfunções imunes (danos às funções de neutrófilos, depressão do sistema anti-oxidante e do sistema humoral), micro- e macro-angiopatias e neuroparias. Este cenário, somado ao declínio immune pela idade, favorece a ocorrência de infecções em pacientes diabéticos⁶⁴.

A molécula ferritina, reservatório de ion ferro no organismo, também pode influenciar a ocorrência de infecções em pacientes com doença renal crônica no estágio 5D. Elevadas concentrações plasmáticas de ferro/ferritina afetam

negativamente as funções de neutrófilos, além de favorecer a reprodução de microrganismos⁶⁵.

Em relação ao fator de risco albumina, esta molécula está relacionada à inflamação e má nutrição, fenômenos comuns entre pacientes portadores de doença renal crônica no estágio 5D. Hipoalbuminemia é comum entre pacientes em hemodiálise. A hipoalbuminemia resulta do desequilíbrio entre ingestão de proteínas e inflamação crônica em pacientes portadores de doença renal crônica no estágio 5d, em hemodiálise⁶⁶.

Inflamação crônica aumenta a perda de albumina por meio da transferência de albumina para fora dos vasos. Além disso, o processo inflamatório aumenta o catabolismo de proteínas. A má nutrição diminui a disponibilidade de proteínas ao paciente, mesmo porque o paciente possui restrição protéica em função dos controles de fósforo. Além disso, o próprio processo de inflamação crônica induz anorexia, diminuindo a captação protéica e seu aproveitamento. Processos inflamatórios também podem favorecer a ocorrência de infecções em razão de permeabilidade endotelial⁶⁶.

Em razão da presença de diferentes fatores de risco para infecção entre os participantes do estudo, o risco absoluto de CRBSI 0% foi denominado risco teórico, uma vez que estes pacientes possuem fatores de risco para CRBSI, mas não foram acometidos por ela.

Neste ponto, consideramos relevante informar que, entre os pacientes dialisados no Centro Integrado de Nefrologia com cateteres como acesso vascular e que não participaram deste estudo (n=100), a taxa de CRBSI foi 0,31/1.000 cateteres-dia (janeiro/2016). A maior parte deles usava como selo heparina 5.000 U/ml e um número reduzido de pacientes tinham cateteres selados com CitraLock e

Cath-Safe. Estes dados evidenciam a importância da técnica de manipulação asséptica de cateter.

Outro ponto que continuamos destacando neste estudo é o fato questionável de que a heparina ser uma molécula que poderia conduzir à formação de biofilme. Em diversos estudo clínicos, heparina 5.000 U/ml e heparina 1.000 U/ml foram utilizadas como controles e tiveram maiores frequências de CRBSI comparadas com outras soluções de manutenção intermitente de PermC¹⁵. Em contrapartida, nossos resultados sugerem que a heparina 1.000 U/ml apresenta melhor desempenho em termos de CRBSI do que relatados nos estudos.

Citra-Lock e Cath-Safe são produtos com excelente base racional de desenvolvimento pois se baseiam em moléculas pouco utilizadas na prática clínica. Citrato trissódico 30% age como antisséptico e não se associa com o desenvolvimento de resistência a antimicrobianos. A minocilina, presente no Cath-Safe, é um antimicrobiano pouco utilizado na prática clínica. Neste sentido, seu uso como selo evita o uso de antimicrobianos como vancomicina, gentamicina, ampicilina, ciprofloxacina, ceftazidima, amplamente utilizados na prática clínica. A exposição de microrganismos a baixas concentrações destes antimicrobianos está associada ao desenvolvimento de resistência bacteriana.

Entretanto, o uso de antimicrobiano, mesmo que pouco utilizado na prática clínica, oferece um risco de resistência bacteriana e, com isso, afasta a possibilidade de sua utilização a longo prazo. Por este motivo, o uso de selos contendo antimicrobianos necessita ser restrito àqueles pacientes com impossibilidade de troca de cateteres (dificuldade de acesso vascular).

Convém mencionar que muitos dos pacientes do presente estudo apresentaram ao menos um fator de risco para CRBSI: diabetes, baixa concentração

plásmática de albumina, elevada concentração de ferritina, diabetes mellitus ou idade avançada. A presença de fatores de risco para CRBSI, a característica pró-biofilme da heparina e a baixa ocorrência de CRBSI entre os pacientes do estudo sugerem que a técnica asséptica de manipulação de PermC teve impacto importante sobre os resultados deste estudo até o momento. Associamos a baixa taxa de CRBSI à efetividade da técnica asséptica, associada à proteção adicional conferida pelos selos nos grupos Citrato e M-EDTA utilizadas neste estudo. Adicionalmente, consideramos importante o cuidado do paciente com seu PermC.

Estruturas contendo fibrina também estão associadas ao desenvolvimento de biofilme em cateteres, pois estas estruturas podem servir de substrato para a adesão de biofilmes. Neste sentido, com a diminuição da ocorrência de estruturas contendo fibrinas pelos selos citrato trissódico 30% e M-EDTA e suas atividades antimicrobianas, o risco de infecção é amplamente reduzido.

Todos os pacientes estudados foram pacientes com grande cuidado com seus PermC, o que pode influenciar a taxa de CRBSI encontrada no presente estudo. Neste ponto, é fundamental mencionar a importância de educação ao paciente quanto aos cuidados essenciais com cateteres a fim de se diminuir o risco de infecção relacionada a este acesso vascular. A partir do exposto, recomenda-se educação periódica a pacientes que usam cateter com o objetivo de reduzir a participação do fator humano (paciente) na ocorrência de CRBSI.

CLOCK Trial mostra a necessidade do monitoramento rigoroso do risco de CRBSI pacientes portadores de Doença Renal no estágio 5D, em hemodiálise. Por isto, criou-se um código em linguagem de programação R, que leva em consideração os fatores de risco de infecção nestes pacientes e, a partir, destes dados, o computador informa qual risco de CRBSI e a necessidade de selamento de

PermC nestes pacientes³⁴. O código do programa em R e um exemplo simulado estão presentes nesta tese na seção Apêndice (Apêndice B).

Além disso, o uso de antimicrobianos como selos em cateteres é questionável pois está associado ao desenvolvimento de resistência bacteriana ao longo prazo. De acordo com resultados de uma revisão sistemática, as soluções contendo antimicrobianos apresentam excelente desempenho na prevenção de CRBSI. Contudo, seu uso é controverso em função do desenvolvimento de resistência³⁴.

Em termos de desenvolvimento racional de selos para cateter, a melhor opção é aquela baseada no uso da combinação de antissépticos e bons anticoagulantes³⁴. Citrato e aminoácidos modificados (como taurolidina) aparecem como boas opções de soluções antissépticas, enquanto a combinação de heparina em baixas concentrações e citrato 4% desempenham ótimo papel como anticoagulantes. O EDTA também é considerado ótimo anticoagulante e tem grande espectro na quelação de íons essenciais à viabilidade bacteriana e íons essenciais para a construção da matriz polissacarídea do biofilme.

5.4 Sugestões de Projetos a partir desta Tese

Os conhecimentos adquiridos ao longo do desenvolvimento do estudo clínico CLOCK Trial, em conjunção com as disciplinas oferecidas no curso de pós-graduação da Universidade de São Paulo, permitem que sejam propostos alguns projetos de pesquisa a docentes e discentes da Universidade de São Paulo e de outras universidades.

Primeiramente, as disciplinas de Bioestatística I, Bioestatística Usando R e Bioestatística em Estudo Coorte, oferecidas pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo permitiram o desenvolvimento de programas para

cálculo de risco coronariano (por meio de Escala de Framingham) e do risco de infecção entre pacientes. Com isso, a adoção do cálculo do risco coronariano e de infecção em pacientes em hemodiálise por ser de grande valia, uma vez que as duas principais causas de morte entre estes pacientes são causas cardiovasculares e infecção.

As propostas a e b de projetos de pesquisa se referem ao monitoramento cardiovascular e infeccioso dos pacientes portadores de Doença Renal Crônica no estágio 5D, em hemodiálise.

Baseando-se nas elevadas concentrações plasmáticas de potássio e fósforo, déficit cognitivo, concentrações de proteína Klotho e cortisol nos pacientes portadores de Doença Renal Crônica no estágio 5D, em hemodiálise, em conjunção com que foi aprendido na aula sobre Melatonina, na disciplina Neurologia do Envelhecimento & Hormese e as Doenças Neurodegenerativas (ICB-USP), sugere-se o proposta c, com objetivo de correlacionar a melatonina (comumente com concentrações alteradas em doenças crônicas) e as moléculas e íons anteriormente mencionados.

Diante da importância da técnica asséptica utilizada no estudo CLOCK TRial e no tratamento de CRBSI baseado no uso racional de antimicrobianos, propõe-se a adoção de protocolos universais de manipulação de cateteres etambém de tratamento de CRBSI, conforme mencionados nos item d e e.

Com objetivo de reduzir gastos na área de saúde, principalmente em uma época em que a limitação de gastos públicos é iminente, torna-se essencial o desenvolvimento de tecnologias brasileiras. Neste sentido, sugerem-se os projetos de desenvolvimento de cateteres brasileiros com nanopartículas que possam oferecer proteção contra o desenvolvimento de trombo nestes cateteres (proposta e)

e a produção brasileira de soluções para manutenção intermitente de cateteres (proposta f)

A partir do desenvolvimento do estudo CLOCK Trial e de seus resultados, alguns projetos podem ser sugeridos:

- a) sugere-se um projeto de monitoramento do risco coronariano rigoroso dos pacientes portadores de Doença Renal Crônica no estágio 5D em hemodiálise, com base no escore de Framingham
- b) o desenvolvimento de um programa de computador para estimar o risco de CRBSI nos pacientes com cateteres (em andamento);
- c) sugere-se um novo projeto de pesquisa poderia ter o objetivo de avaliar a relação entre as concentrações de Potássio no plasma e na urina, as concentrações plasmáticas de fósforo, correlacioná-los com a proteína Klotho, melatonina, cortisol e com déficit cognitivo.
- d) o desenvolvimento de um programa universal para manipulação de cateteres, regulado pelas autoridades sanitárias;
- e) adoção de um protocolo universal para tratamento de CRBSI, conforme protocolo adotado no Centro Integrado de Nefrologia;
- f) desenvolvimento de cateteres brasileiros com base em tecnologia de nanopartículas capazes de prevenir obstruções e desenvolvimento de biofilme;
- g) desenvolvimento brasileiro de soluções para manutenção intermitente de cateteres, com base racional em soluções anti-sépticas.

O desenvolvimento destes projetos no Brasil podem gerar inovações significativas, além de economias importantes de recursos financeiros, principalmente, em um cenário iminente de limite de gastos com Saúde (proposta de teto de gastos com saúde) no Brasil.

6 CONCLUSÕES

O presente estudo clínico provê achados relevantes a mencionar:

- A temperatura corporal reduzida em pacientes em hemodiálise sugere uma estratégia neuroprotetora do corpo humano quando o equilíbrio hidroeletrolítico é afetado.
- CitraLock e Cath-Safe são altamente custo-efetivos na manutenção da patência de PermC em comparação com heparina 1.000 U/ml.
- Fatores hematológicos podem reduzir a efetividade de selos como CitraLock e Cath-Safe.
- A técnica asséptica de manipulação de cateteres possui fundamental importância na prevenção de CRBSI, evidenciando a importância da higiene no processo de prevenção de CRBSI.

Algumas conclusões indiretas também podem ser aventadas:

- Necessidade de um programa universal de manipulação de cateter;
- Uso universal de soluções antissépticas.
- Adoção de protocolos universais no tratamento de CRBSI, conforme proposto na tese.
- Desenvolvimento de cateteres brasileiros contendo nanopartículas que previnam o desenvolvimento de biofilmes e desenvolvimento de capa de fibrina.
- Uso de soluções contendo antimicrobianos ficam restritas a pacientes com impossibilidade de troca de cateter.

REFERÊNCIAS*

1. Panerai RB, Pena-Mohr JP. Health technology assessment: methodologies for developing countries. 1st ed. PAHO, Washington D.C.: 1989; 117 p.
2. Ministério da Saúde. Avaliação de tecnologias em saúde: ferramentas para gestão do SUS [internet]. Brasília: Ministério da Saúde. [acesso em: 2016 Jul. 14]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_tecnologias_saude_ferramentas_gestao.pdf.
3. Goodman CS. HTA- Introduction to health care technology assessment [internet]. Falls Church: The Lewin Group. [acesso em: 2016 Jul. 14]. Disponível em: https://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/HTA_101_FINAL_7-23-14.pdf.
4. Cochrane. Saúde baseada em evidências [internet]. São Paulo: Cochrane. [acesso em: 2016 Jul. 14]. Disponível em: <http://brazil.cochrane.org>.
5. The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Medication management. In: 2011 hospital requirements. 1st ed. Oakbrook Terrace: Joint Commission Resources; 2011, MM1-MM24.
6. Allon M, Work J. Acesso vascular. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. Manual de Diálise. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2008, cap.6, 83-89.
7. End-Stage Renal Disease (ESRD) National Coordinating Center (NCC). Fistula first catheter last [internet]. Tampa: ESRD NCC. [acesso em: 2016 jul. 14]. Disponível em: <http://esrdncc.org/ffcl/>.
8. Rehman R, Schmidt RJ, Moss AH. Ethical and legal obligation to avoid long-term tunneled catheter access. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4:456-460.
9. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo 2011 [internet]. São Paulo: Sociedade Brasileira de Nefrologia. [acesso em: 2016 Jul. 14]. Disponível em: <http://arquivos.sbn.org.br/pdf/censo2011.pdf>
10. Lee T, Barker J, Allon M. Tunneled catheter in hemodialysis patients: reasons and subsequent outcomes. Am J Kidney Dis. 2005;46(3):501-8.
11. Collins AJ, Foley RN, Chavere B et al. USRDS 2011 annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. Am J Kidney Dis. 2012; 59(1 Suppl 1):A7,e1-420. Abstract.
12. Mokrzycki MH, Lok CE. Traditional and non-traditional strategies to optimize catheter function: go with more flow. Kidney Int. 2010;78(12):1218-1231.

*De acordo com:

International Committee of Medical Journal Editors. [Internet]. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. [2011 Jul 15]. Available from: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

13. Vascular Access 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(Suppl 1):S248-S273.
14. Weiss MF, Scivittaro V, Anderson JM. Oxidative stress and increased expression of growth factors in lesions of failed hemodialysis access. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(5):970-980.
15. Beaudoin T, Walthers V. Infection with biofilm formation. *Ped Inf Dis J.* 2016;35(6):695-697.
16. Schwab SJ, Buller GL, McCann RL et al. Prospective evaluation of a dacron cuffed hemodialysis catheter for prolonged use. *Am J Kidney Dis.* 1988;11(2):166-169.
17. Buturovic J, Ponkvar R, Kandus A et al. Filling hemodialysis catheters in the interdialytic period: heparin versus citrate versus polygeline: a prospective randomized study. *Artif Organs.* 1998;22(11):945-7.
18. Lok CE, Appleton D, Bhola C et al. Trisodium citrate 4% - an alternative to heparin capping of hemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transp.* 2007;22(2):477-483.
19. Grudzinski L, Quinan P, Kwok S et al. Sodium citrate 4% locking solution for central venous dialysis catheter: an effective, more cost-efficient alternative to heparin. *Nephrol Dial Transp.* 2007;22(2):471-476.
20. Yevzlin AS, Sanchez RJ, Hiatt IG et al. Concentrated heparin lock is associated with major bleeding complications after tunneled hemodialysis catheter placement. *Semin Dial.* 2007;20(4):351-354.
21. Kullar R, Davis SL, Levine DP et al. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Inf Dis.* 2011;52(8):975-981.
22. Joao-Luiz MVS. Vancomicina e insuficiência renal: problemas relacionadas a seu uso em pacientes submetidos à hemodiálise. [dissertação (Mestrado em Farmacologia). São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2011.
23. Moran JE, Ash SR. Locking solutions for hemodialysis catheters: heparin and citrate: a position paper by ASDIN. *Semin Dial.* 2008;21:490-492.
24. Mandolfo S. Central venous catheter lock to prevent thrombosis and bacterial infection. *G Ital Nefrol.* 2012;29(9):301-307.
25. Center of Disease Control and Prevention. Guideline for prevention of intravascular catheter-related infections [internet]. Atlanta: Center of Disease Control and Prevention. [acesso em: 2016 Jul. 14]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/bsi-guidelines-2011.pdf>.

26. Costerton JW, Cheng KJ, Geesey GG et al. Bacterial biofilms in nature and disease. *Annu Rev Microbiol.* 1987;41:435–464.
27. Hoyle BD, Costerton JW. Bacterial resistance to antibiotics: the role of biofilms. *Prog Drug Res.* 1991;37:91–105.
28. Passerini L, Lam K, Costerton JW et al. Biofilms on indwelling vascular catheters. *Crit Care Med.* 1992;20(5):665–673.
29. Tenney JH, Moody MR, Newman KA et al. Adherent microorganisms on luminal surfaces of long-term intravenous catheters. Importance of *Staphylococcus epidermidis* in patients with cancer. *Arch Intern Med.* 1986;146(10):1949–1954.
30. Kim SH, Song KI, Chang JW, et al. Prevention of uncuffed hemodialysis catheter-related bacteremia using an antibiotic lock technique: a prospective, randomized clinical trial. *Kidney Int.* 2006;69(1):161–164.
31. Nori US, Manoharan A, Yee J et al. Comparison of low-dose gentamicin with minocycline as catheter lock solutions in the prevention of catheter-related bacteremia. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(4): 596–605.
32. Saxena AK, Panhotra BR, Sundaram DS, et al. Tunneled catheters' outcome optimization among diabetics on dialysis through antibiotic-lock placement. *Kidney Int.* 2006;70(9):1629–1635.
33. Carrasco MN, Bueno A, de las Cuevas C, et al. Evaluation of a triple-lumen central venous heparin-coated catheter versus a catheter coated with chlorhexidine and silver sulfadiazine in critically ill patients. *Int Care Med.* 2004;30(4):633–638.
34. Luiz MVSJ, Scavone C, Tzanno C. The CLOCK trial, a double-blinded randomized controlled trial: trisodium citrate 30% and minocycline 3 mg/mL plus EDTA 30 mg/mL are effective and safe for catheter patency maintenance among CKD 5D patients on hemodialysis. *Hemodial Int.* 2016 [in press].
35. Bleyer AJ, Mason L, Russell G et al. A randomized, controlled trial of a new vascular catheter flush solution (minocycline-EDTA) in temporary hemodialysis access. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26(6):520–5244.
36. Weijmer MC, van den Dorpel MA, Van de Ven PJ, et al. Randomized, clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheter-locking solution in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(9):2769–2777.
37. Yahav D, Rosen-Zvi B, Gafter-Gvili A et al. Antimicrobial lock solutions for the prevention of infections associated with intravascular catheters in patients undergoing hemodialysis: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Inf Dis.* 2008;47(1):83–93.

38. Labriola L, Crott R, Jadoul M. Preventing haemodialysis catheter-related bacteraemia with an antimicrobial lock solution: a metaanalysis of prospective randomized trials. *Nephrol Dial Trans.* 2008;23(5):1666–1672.
39. Jaffer Y, Selby NM, Taal MW et al. A meta-analysis of hemodialysis catheter locking solutions in the prevention of catheter-related infection. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(2):233–241.
40. Weijmer MC, van den Dorpel MA, Van de Ven PJ, et al. Randomized, clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheter-locking solution in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(9):2769–2777.
41. Jaffer Y, Selby NM, Taal MW et al. A meta-analysis of hemodialysis catheter locking solutions in the prevention of catheter-related infection. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(2):233–241.
42. James MT, Conley J, Tonelli M et al. Meta-analysis: antibiotics for prophylaxis against hemodialysis catheter-related infections. *Ann Intern Med.* 2008;148(8):596–605.
43. American Pharmacists Association. Heparin. In: American Pharmacists Association. Drug information handbook 2014–2015. Indianapolis: Walters-Kluwer, 2014, 986–990.
44. Ash SR, Mankus RA, Sutton JM et al. Concentrated sodium citrate (23%) for catheter lock. *Hemodial Int.* 2000;4:22–31.
45. Campos RP, Nascimento MM, Chula DC et al. Minocycline-EDTA lock solution prevents catheter-related bacteremia in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(10):1–7.
46. American Pharmacists Association. Minocycline. In: American Pharmacists Association. Drug information handbook 2014–2015. Indianapolis: Walters-Kluwer, 2014, 1373–1375.
47. Root JL, McIntyre OR, Jacobs NJ et al. Inhibitory effect of disodium EDTA upon the growth of *Staphylococcus epidermidis* in vitro: relation to infection prophylaxis of Hickman catheters. *Antimicrob Ag Chemother.* 1988;32(11):1627–1631.
48. The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Medication management. In: 2012 hospital requirements. 1st ed. Oakbrook Terrace: Joint Commission Resources; 2012, MM1–MM20.
49. Dader MJF, Munoz PA, Dader AJF et al. Atenção farmacêutica: conceitos, processos e casos práticos. 1 ed. São Paulo: RCN, 2010, 232 páginas.
50. Grupo de Investigação em Atenção Farmacêutica da Universidade de Granada. Terceiro consenso em problemas relacionados a medicamentos e

resultados negativos relacionados a medicamentos. *Ars Pharm* 2007;48(1):5-17.

51. Center of Disease Control and Prevention. Preventing bloodstream infections in outpatient hemodialysis patients: best practices for dialysis staff [internet]. Atlanta: Center of Disease Control and Prevention. [acesso em: 2016 Jul. 14]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/dialysis/prevention-tools/training-video.html>.
52. Coutinho ESF, Cunha GM. Basic concepts in epidemiology and statistics for reading controlled clinical trials. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005;27(2):146-151.
53. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo 2013 [internet]. São Paulo: Sociedade Brasileira de Nefrologia. [acesso em: 2016 out 10]. Disponível em: http://arquivos.sbn.org.br/pdf/cento_2013_publico_leigo.pdf.
54. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo 2010. Brasília: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [acesso em: 2016 Jul. 14]. Disponível em: <http://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=264529>.
55. Prentice AM, Jebb SA. Beyond body mass index. *Obes Reviews*. 2001;2(3):141-147.
56. Fishbane S. Anormalidades hematológicas. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. *Manual de Diálise*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2008, cap. 32, 481-499.
57. Leehey DJ, Cannon JP, Lentino JR. Infecções. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. *Manual de Diálise*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2008, cap. 33, 500-528.
58. Poldeman KH, Mechanisms of action, physiological effects and complications of hypothermia. *Crit Care Med*. 2009;37(7):S186-S202.
59. Citra-lock [bula]. Jaguariuna: Fresenius Medical Care; 2013.
60. Cath-safe [bula]. Porto Alegre: Laboratório Lebon; 2013.
61. Liu J, Wang C, Zhao H et al. Anticoagulant therapies versus heparin for the prevention of hemodialysis catheter-related complications: systematic review and meta-analysis of prospective randomized controlled trials. *Int J Clin Expl Med*. 2015;8(8):11985-11995.
62. Beathard GA. Catheter management protocol for catheter-related bacteremia prophylaxis. *Semin Dial*. 2003;16(5):403-405.
63. Kale SS, Ahuja N, Yende SI. Aging, infection and immunity. In: Newman AB, Cauley JA. *The Epidemiology of Aging*. 1 ed. Pittsburg: Springer, 2012, 14, 237-244.

64. Khardori R. Infection in patients with diabetes mellitus [internet]. New York: Medscape Reference. [acesso em: 2016 Set. 26]. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/2122072-overview>.
65. Kato ST, Lindholm B, Yizawa Y et al. High ferritin level and malnutrition predict high risk of infection-related hospitalization in incident dialysis patients: A Japanese Prospective Cohort Study. *Blood Purif*. 2016;42(1):56-63.
66. Dori BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and malnutrition. *Semin Dial*. 2004;17(6):432-437.
67. Statistical Product and Service Solutions (SPSS) for Windows versão 13.0. NY, IBM Corporation., 2007. 1 CD-ROM.
68. NephroSys versão 2.633. Porto Alegre, NephroSys, 2013. 1 CD-ROM.
69. Degaspari S. Alterações na sinalização inflamatória e na proteína Klotho em pacientes com doença renal crônica (DRC), em hemodiálise, na presença e na ausência de déficit cognitivo e em modelo animal de DRC (nephrectomia 5/6). [tese (Doutorado em Farmacologia)]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2013.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Orientações para seguimento farmacoterapêutico

1 Detecção de Problemas Relacionados a Medicamentos (PRMs) e Resultados Negativos Associados a Medicamentos (RNMs)

O farmacêutico realiza a busca ativa por PRM e RNM através de:

- contato com a equipe multiprofissional;
- participação em visitas multiprofissionais;
- entrevistas com pacientes ou cuidadores;
- consulta aos prontuários dos pacientes;
- acompanhamento da evolução clínica do paciente ao longo da sessão de hemodiálise
- consulta a resultados de exams laboratoriais;
- avaliação de prescrições médicas.

No processo de seguimento farmacoterapêutico, o paciente é monitorado quanto à evolução clínica a cada sessão de hemodiálise, através de visitas ao leito, entrevistas com o paciente e interação com a equipe multiprofissional de saúde. As prescrições médicas devem ser avaliadas a cada sessão de hemodiálise.

2 Seleção de Pacientes para Seguimento Farmacoterapêutico

Os casos clínicos possuem complexidades diferentes e, por isso, pacientes distintos estão associados a graus distintos cuidado à saúde e a graus distintos de riscos à saúde. Diante do exposto, os casos que exigem maior grau de atenção farmacêutica, exigindo intervenções de maior impacto na assistência à saúde recebem maior prioridade. As condições clínicas baixo exigem maior grau de prioridade para se prevenir PRMs e RNMs:

- Insuficiência Hepática;
- Uso de determinados medicamentos (medicamentos de baixo índice terapêutico, medicamentos introduzidos na farmacoterapia, medicamentos de alto custo);
- Numerosos medicamentos prescritos;
- Suspeita ou ocorrência de evento adverso grave;
- Dificuldades que influenciem em questões relacionadas à aquisição ou administração correta de medicamentos;
- Histórico de não adesão ao tratamento;

3 Coleta, Análise e Avaliação de dados clínicos

A elaboração da história clínica e seu entendimento será realizada pela coleta de dados clínicos relevantes através de:

- Consulta a prescrições e ao prontuário do paciente;
- Entrevista com o paciente e seu familiar ou cuidador;
- Consulta a resultados de exames clínicos, laboratoriais e de imagens;
- Participação em visitas médicas e/ou reuniões multiprofissionais;
- Interação com membros da equipe multiprofissional de saúde;
- Observação do estado geral do paciente.

Os resultados de exames laboratoriais a serem coletados no presente projeto para o seguimento farmacoterapêutico do paciente serão informados no Formulário de Seguimento Farmacoterapêutico como (vide Apêndice B)

Outros resultados de exames considerados relevantes, mas não presentes no Formulário de Seguimento Farmacoterapêutico serão informados na seção Evolução Clínica deste mesmo formulário. Os resultados de exame de Cultura e Antibiograma serão informados na seção Evolução Clínica deste mesmo formulário.

Deve-se estar atento para a evolução cronológica dos resultados de exames, interpretando-os de modo a obter correlação com a eficácia e segurança do uso de medicamentos.

Neste sentido, todos os dados clínicos e laboratoriais reunidos durante este processo devem ser analisados e avaliados a fim de se elaborar a história clínica do paciente e o plano farmacoterapêutico.

4 Plano Farmacoterapêutico

O plano farmacoterapêutico consiste no processo de identificação e priorização de problemas e em um conjunto de ações a serem adotadas para resolvê-los: seleção do tratamento terapêutico para cada problema e elaboração de um plano de monitoramento da efetividade e segurança dos medicamentos.

4.1 Elaboração da Lista de Problemas

O primeiro passo é identificar os problemas ativos do paciente que requerem de intervenção terapêutica imediata (mau funcionamento do cateter/suspeita de infecção/RAM/sangramento). Em seguida, devem ser identificados os problemas inativos já resolvidos e que não necessitam mais de intervenção terapêutica (exemplo: história de alergia a dipirona; pneumonia resolvida).

4.2 Análise, Avaliação e Seleção da Farmacoterapia

A adoção da farmacoterapia efetiva e segura requer a análise minuciosa e a avaliação cuidadosa das histórias clínica, demográfica e laboratorial do paciente, de seus problemas ativos e inativos e dos objetivos terapêuticos relacionados a cada problema do paciente.

A análise e avaliação da farmacoterapia estabelecida para cada problema requer análises para o uso racional de medicamentos com os protocolos clínicos da instituição e diretrizes da literatura médica. Neste sentido, a busca por evidências fortes em saúde são essenciais para a seleção de farmacoterapias efetivas e seguras.

As alternativas terapêuticas para resolução do problema devem ser avaliadas em termos de eficácia/efetividade, segurança, apresentações, modo de uso, indicações e contra-indicações e custo-efetividade do tratamento.

Com base nestes dados, as intervenções farmacêuticas necessárias devem ser planejadas, discutidas e comunicadas de modo efetivo com a equipe multiprofissional e com o paciente/cuidador.

4.3 Plano de Monitoramento Farmacoterapêutico

Com o objetivo de realizar o monitoramento dos resultados terapêuticos da farmacoterapia adotada, os parâmetros de eficácia e segurança dos medicamentos devem ser analisados e avaliados.

Sinais e sintomas, exames laboratoriais/diagnósticos devem ser analisados e avaliados considerando-se a cronologia dos eventos associados. Neste sentido, os parâmetros devem ser associados à introdução ou retirada de medicamentos (pressão, temperatura, frequência cardíaca, frequência respiratória, dor e outros parâmetros devem ser associados aos medicamentos vigentes).

Com base nos dados obtidos, o farmacêutico deve analisar e avaliar a resposta do paciente à farmacoterapia.

As bases de dados (Micromedex, UptoDate) apresentam no item “monitoring parameters” os parâmetros a serem monitorados para cada medicamento.

5 Evolução Clínica

Análise e Avaliação da resposta clínica do paciente à terapia devem ser realizados com objetivo de se identificar se houve ou não a melhora clínica com o plano farmacoterapêutico adotado.

FORMULARIO DE SEGUIMENTO FARMACOTERAPEUTICO						
NOME						PISO
ADMISSAO		NASC		HD TURNO		
SEXO		ETNIA				
ALTURA		PESO SECO		PESO habitual		
DIAGNOSTICOS						
HAS		DM		DLP		
HIPOTIR		AVC		IAM		
OUTRO DIAGNOSTICO						
LABs						
SODIO		FOSFORO		UREIApre		
POTASSIO		CALCIO		UREIApos		
Creatinina		Hb		Ht		
INR		Leuco		Plaq		
SOROLOGIAS						
HBsAG		Anti-HBs		Anti-HCV		
Anti-HIV						
HEMODIALISE						
dialisador		KtV		DURACAO		
Fs		Fd		Heparina		
ACESSO						
tipo		lumenA		LumenV		

APÊNDICE B – Panilha gerada a partir do Programa Desenvolvido em Linguagem R para estimar risco infeccioso de pacientes portadores de Doença Renal Crônica no estágio 5D, em hemodiálise, e que utilizam cateter venoso central como acesso vascular para hemodiálise.

ID	SEXO	IDADE	DIABETES	IMS	ALB	FERRIT	IC	RDM	RI	RALB	RFER	RIMS	RIC	RG	RECSELO	RISCOINFEC
1	M	66	NAO	NAO	3.9	306.6	NAO	0	1	0	0	0	0	1	N	BAI
2	M	66	NAO	NAO	3.7	123.5	SIM	0	1	0	0	0	2	3	S	MOD
3	F	67	SIM	NAO	3.9	391.6	NAO	1	1	0	1	0	0	2	N	MOD
4	F	74	NAO	NAO	2.3	44.3	NAO	0	1	1	0	0	0	2	N	MOD
5	F	43	NAO	NAO	3.9	18.6	NAO	0	0	0	0	0	0	0	N	BAI
6	F	72	NAO	NAO	4.2	161.3	NAO	0	1	0	0	0	0	1	N	BAI
7	M	75	NAO	NAO	3.5	300	NAO	0	1	1	0	0	0	2	N	MOD
8	M	65	NAO	NAO	3.7	29.7	NAO	0	1	0	0	0	0	1	N	BAI
9	M	59	SIM	NAO	4.3	305.2	NAO	1	0	0	0	0	0	1	N	BAI
10	M	65	SIM	NAO	3.8	236.3	NAO	1	1	0	0	0	0	2	N	MOD
11	M	47	SIM	NAO	4	666	SIM	1	0	0	1	0	2	3	S	MOD
12	M	65	SIM	NAO	3.8	168.6	SIM	1	1	0	0	0	2	4	S	ALT
13	F	60	SIM	NAO	3.8	1227.2	NAO	1	1	0	1	0	0	2	N	MOD
14	F	64	SIM	NAO	4.2	95.1	NAO	1	1	0	0	0	0	2	N	MOD
15	F	57	NAO	NAO	4.4	208.9	NAO	0	0	0	0	0	0	0	N	BAI
16	F	49	SIM	NAO	3.6	20.7	SIM	1	0	0	0	0	2	3	S	MOD
17	M	72	SIM	NAO	3.8	202.7	NAO	1	1	0	0	0	0	2	N	MOD
18	F	56	NAO	NAO	3.9	189.3	NAO	0	0	0	0	0	0	0	N	BAI
19	F	41	NAO	NAO	3.8	18.9	SIM	0	0	0	0	0	2	2	N	MOD
20	F	27	NAO	SIM	3.6	843.2	NAO	0	0	0	1	1	0	1	N	BAI
21	M	80	SIM	NAO	3.5	300	NAO	1	1	1	0	0	0	3	S	MOD
22	F	58	SIM	NAO	3.7	294.1	SIM	1	0	0	1	0	2	3	S	MOD
23	M	61	SIM	NAO	3.3	98.2	NAO	1	1	1	0	0	0	3	S	MOD
24	F	23	SIM	NAO	3.5	300	NAO	1	0	1	1	0	0	2	N	MOD
25	M	57	NAO	NAO	3.6	120.3	NAO	0	0	0	0	0	0	0	N	BAI
26	F	47	SIM	NAO	3.7	44.1	NAO	1	0	0	0	0	0	1	N	BAI
27	M	36	SIM	NAO	3.9	12.6	NAO	1	0	0	0	0	0	1	N	BAI
28	F	71	SIM	NAO	3.5	300	NAO	1	1	1	1	0	0	3	S	MOD
29	M	53	SIM	NAO	3.7	265.5	NAO	1	0	0	0	0	0	1	N	BAI
30	M	29	SIM	NAO	3.9	15.1	NAO	1	0	0	0	0	0	1	N	BAI

Nota: ID – número de identificação; M – masculino; F – feminino; Idade, em anos; IMS – imunossuprimido; ALB – concentração plasmática de albumina, em g/dl; FERRIT – concentração plasmática de ferritina, em ; IC – infecção recorrente; RDM – risco associado ao diabetes; RI – risco associado à idade; RALB – risco associado à concentração de albumina; RFER – risco associado à concentração de ferritina; RIMS – risco associado à imunossupressão; RIC – risco associado à infecção recorrente; RG – risco geral, somatório dos riscos; RECSELO – recomendação de uso de solução para manutenção intermitente (selo) de PermC. RISCOINF – risco do paciente em apresentar infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter; BAI – risco baixo; MOD – risco moderado; ALT – risco alto.

APÊNDICE C – Protocolos Terapêuticos Alterados

Infecção de Corrente Sanguínea Relacionada a Cateter (CRBSI)

Cateter Venoso Central de Longa Permanência para Hemodiálise

Diagnóstico	Fator de Modificação	Terapia Empírica ¹	Duração Inicial (sessões)
ICSRC em Hemodiálise (Infecção Não Complicada)	Remoção do Cateter	Vancomicina, 15-20 mg/kg, EV (dose de ataque) seguida de suplementação de 500 mg, EV, TODAS ADMINISTRADAS ao longo da hora* final de cada sessão de HD	3
		Gentamicina 1 mg/kg, EV, após o final de cada HD	3
	Não Remoção do Cateter: Selar o Cateter	Vancomicina, 15-20 mg/kg, EV (dose de ataque) seguida de suplementação de 500 mg, EV, TODAS ADMINISTRADAS ao longo da hora* final de HD	3
		Gentamicina 1 mg/kg, EV, após o final de cada HD	3
		Selo de Cath-Safe (suspeita de <i>S aureus</i>)	3
Febre e inflamação purulência ao redor do sítio infeccioso associados a culturas positivas para <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus</i> coagulase-negativo ou <i>Candida</i> sp, na ausência de foco identificado de infecção, devem aumentar a suspeita de ICSRC. Melhora dos sintomas dentro de 24 horas após a remoção do cateter sugere mas não prova que o cateter é fonte de infecção			

Importante!

Reavaliar paciente após 3 sessões de hemodiálise e Reavaliar o resultado dos exames de Cultura e Antibiógrama. O laboratório Soares de Araújo disponibiliza os resultados após uma semana da coleta e envio das amostras. Identificado o agente etiológico, o tratamento com vancomicina deve ter **duração total de 14 dias** (infecção não complicada). Tratamento com gentamicina deve ser curto a fim de evitar eventos adversos (3 a 5 doses). **A dose máxima de gentamicina deve ser de 1 mg/kg** e a dose de gentamicina não deve exceder 100 mg a cada sessão de hemodiálise.

*Infundir 500 mg de vancomicina a cada 30 minutos. Se a dose for maior que 1 g, aumentar o período de infusão de vancomicina, mantendo a relação de 500 mg a cada 30 minutos.

¹Terapias prescritas fora do proposto no protocolo não serão dispensadas a fim de garantir a segurança do paciente e o evento adverso será registrado como erro de prescrição

Infecção de Corrente Sanguínea Relacionada a Cateter (CRBSI)

Cateter Venoso Central de Curta Permanência para Hemodiálise

Diagnóstico	Fator de Modificação	TerapiaEmpírica	DuraçãoInicial (sessões)
ICSRC emHemodiálise (InfecçãoNãoComplicada)	Remoção do Cateter	Vancomicina, 15-20 mg/kg, EV (<u>dose de ataque</u>)seguida de suplementação de 500 mg, EV, <u>TODAS ADMINISTRADAS</u> Saolong da hora* final de cada sessão	3
		Gentamicina 1 mg/kg, EV,após o final de cada HD	3
	Não Remoção do Cateter: Selar o Cateter	Vancomicina, 15-20 mg/kg, EV (<u>dose de ataque</u>)seguida de suplementação de 500 mg, EV, <u>TODAS ADMINISTRADAS</u> Saolong da hora* final da HD	3
		Gentamicina 1 mg/kg, EV,após o final de cada HD	3
		Selo de Cath-Safe (suspeita de <i>S aureus</i>)	3
Febre e inflamaçãoo purulência ao redor do sítio infeccioso associados a culturas positivas para <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus</i> coagulase-negativo ou <i>Candida</i> sp, na ausência de foco identificado de infecção, devem aumentam a suspeita de ICSRC. Melhora dos sintomas dentro de 24 horas após a remoção do cateter sugere mas não prova que o cateter é fonte de infecção			

Importante!

Reavaliar paciente após 3 sessões de hemodiálise e Reavaliar o resultado dos exames de Cultura e Antibiógrama. O laboratório Soares de Araújo disponibiliza os resultados após uma semana da coleta e envio das amostras. Identificado o agente etiológico, o tratamento com vancomicina deve ter **duração total de 14 dias** (infecção não complicada). Tratamento com gentamicina deve ser curto a fim de evitar eventos adversos (3 a 5 doses). **A dose máxima de gentamicina deve ser de 1 mg/kg** e a dose de gentamicina não deve exceder 100 mg a cada sessão de hemodiálise.

*Infundir 500 mg de vancomicina a cada 30 minutos. Se a dose for maior que 1 g, aumentar o período de infusão de vancomicina, mantendo a relação de 500 mg a cada 30 minutos.

¹Terapias prescritas fora do proposto no protocolo não serão dispensadas a fim de garantir a segurança do paciente e o evento adverso será registrado como erro de prescrição

Selamento de Cateter

Cateter Venoso Central de Longa Permanência para Hemodiálise

Diagnóstico	Fator de Modificação	Procedimentos
Obstrução de Cateter	Heparina 2.500 U/ml	Realizar manipulação estéril de cateter, conforme protocolo de enfermagem
		Preparo da solução de heparina 2.500 U/ml: utilizando seringa de 5 ml. aspire 1,5 ml de heparina (5.000 U/ml) e, em seguida, 1,5 ml de soro fisiológico. Homogeneize bem a solução da seringa
		Lavar as vias do cateter com 10 ml de soro fisiológico 0,9%
		Infundir <u>lentamente</u> a solução de heparina correspondente ao volume exato do lumen do cateter
		Fechar o cateter com tampa de cateter

Importante!

A fim de evitar obstrução de cateter, é fundamental que o cateter seja manipulado de modo adequado: exercício das vias no momento da instalação do paciente e lavagem adequada das vias do cateter e infusão lenta da solução de heparina 5.000 U/ml no fim da sessão de hemodiálise são obrigatórias para que se evite obstrução de cateter. Alguns cateteres com lumens grandes (lumen > 2,0 ml) podem necessitar de maior volume de soro fisiológico para sua lavagem. Por isso, volumes de soro fisiológico maiores que 10 ml podem ser necessários em alguns pacientes com cateter venoso central de longa permanência para hemodiálise.

Selamento de Cateter

Cateter Venoso Central de Curta Permanência para Hemodiálise

Diagnóstico	Fator de Modificação	Procedimentos
Obstrução de Cateter	Heparina 2.500 U/ml	Realizar manipulação estéril de cateter, conforme protocolo de enfermagem
		Preparo da solução de heparina 2.500 U/ml: utilizando seringa de 5 ml. aspire 1,5 ml de heparina (5.000 U/ml) e, em seguida, 1,5 ml de soro fisiológico. Homogeneize bem a solução da seringa
		Lavar as vias do cateter com 10 ml de soro fisiológico 0,9%
		Infundir <u>lentamente</u> a solução de heparina correspondente ao volume exato do lumen do cateter
		Fechar o cateter com tampa de cateter

Importante!

A fim de evitar obstrução de cateter, é fundamental que o cateter seja manipulado de modo adequado: exercício das vias no momento da instalação do paciente e lavagem adequada das vias do cateter e infusão lenta da solução de heparina 5.000 U/ml no fim da sessão de hemodiálise são obrigatórias para que se evite obstrução de cateter. Alguns cateteres com lumens grandes (lumen > 2,0 ml) podem necessitar de maior volume de soro fisiológico para sua lavagem. Por isso, volumes de soro fisiológico maiores que 10 ml podem ser necessários em alguns pacientes com cateter venoso central de curta permanência para hemodiálise.

ASSINATURAS

Local: São Paulo

Data: 14 de fevereiro de 2017.

A handwritten signature in blue ink, reading "Marcus V.S.J. Luiz". The signature is written in a cursive style with a large, stylized 'L' at the end.

Orientando: Marcus Vinicius de Souza João Luiz

A handwritten signature in blue ink, reading "Cristóforo Scavone". The signature is written in a cursive style with a large, stylized 'S' at the end.

Orientador: Prof. Dr. Cristóforo Scavone