

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

JANISLEI GISELI DOROCIAKI STOCCO

**EFETIVIDADE DOS CATETERES DE SEGUNDA GERAÇÃO IMPREGNADOS
POR CLOREXIDINA E SULFADIAZINA DE PRATA NA PREVENÇÃO DE
INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

CURITIBA

2014

JANISLEI GISELI DOROCIAKI STOCCO

**EFETIVIDADE DOS CATETERES DE SEGUNDA GERAÇÃO IMPREGNADOS
POR CLOREXIDINA E SULFADIAZINA DE PRATA NA PREVENÇÃO DE
INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Enfermagem, Área de Concentração – Prática Profissional de Enfermagem.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Marineli Joaquim Meier

CURITIBA

2014

Stocco, Janislei Giseli Dorociaki

Efetividade dos cateteres de segunda geração impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata na prevenção de infecção de corrente sanguínea em pacientes hospitalizados: revisão sistemática / Janislei Giseli Dorociaki Stocco – Curitiba, 2014. 132 f. : il. color. ; 30 cm.

Orientadora: Professora Dra. Marineli Joaquim Meier
Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. 2014.

Inclui bibliografia

1. Cateterismo venoso central. 2. Infecções relacionadas a cateter. 3. Colonização. 4. Sepsis. 5. Metanálise como assunto. 6. Literatura de revisão como assunto. I. Meier, Marineli Joaquim. II. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

CDD 614.44

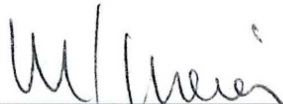
TERMO DE APROVAÇÃO

JANISLEI GISLEI DOROCIAKI STOCCO

EFETIVIDADE DOS CATETERES DE SEGUNDA GERAÇÃO IMPREGNADOS
POR CLOREXIDINA E SULFADIAZINA DE PRATA NA PREVENÇÃO DE
INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA EM PACIENTES
HOSPITALIZADOS:
REVISÃO SISTEMÁTICA

Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do Título de Doutor em Enfermagem, Área de concentração Prática Profissional de Enfermagem, do Programa de Pós-Graduação, Doutorado em Enfermagem, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná, pela seguinte banca examinadora:

Orientadora:



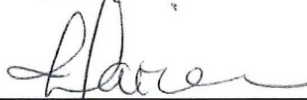
Prof. Dra. Marineli Joaquim Meier
Presidente da Banca



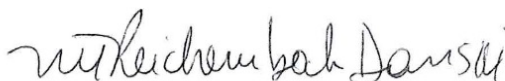
Prof. Dra. Dulce Aparecida Barbosa
Membro Titular: Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP



Prof. Dr. Fernando Augusto Lavezzo Dias
Membro Titular: Universidade Federal do Paraná – UFPR



Prof. Dra. Elaine Drehmer de Almeida Cruz
Membro Titular: Universidade Federal do Paraná - UFPR



Prof. Dra. Mitzy Tannia Reichembach Danski
Membro Titular: Universidade Federal do Paraná – UFPR

Curitiba, 28 de novembro de 2014.

*A meus amores
Leandro e Gustavo,
Que sempre estão ao meu lado, transmitindo amor,
segurança, carinho recheado de compreensão para a
concretização de meus sonhos.
Sem vocês esta conquista não seria possível.
Amo vocês!*

*Aos meus pais
João e Maria
Mesmo distante sinto a presença carinhosa de vocês.
Que tem me ensinado a seguir em frente sem desânimo
acreditando que tudo podemos, sem jamais esquecer da
humildade, tolerância, respeito, honestidade para chegar
ao objetivo proposto. Sem vocês nada seria possível.*

AGRADECIMENTOS

Ao Pai de Amor e Bondade, que guia meus caminhos e me fortalece em cada etapa da vida, proporcionando crescimento intelectual e espiritual.

Ao amigo Jesus, sempre presente com seu exemplo de amor e caridade, que me envolve o coração proporcionando serenidade para seguir em frente.

Aos meus irmãos Alecsandro, Patrícia, Moacir e Tatiana, pelo carinho e atenção. Amo vocês.

Aos meus sogros Ari e Rita, pelo carinho e cuidado com meu maior tesouro (Gustavo) nos momentos que se fizeram necessários.

À minha querida orientadora Prof.^a Dr.^a Marineli, pela construção do conhecimento sempre constante, pelos conselhos, pelo exemplo de mulher guerreira, pela paciência e estímulo para que eu pudesse aprender cada vez mais e por acreditar em mim.

À Prof.^a Dr.^a Dulce Barbosa, pelo estímulo para continuarmos com a Prática Baseada em Evidências, por dividir seu conhecimento, pelo carinho. Muito obrigada.

À Prof.^a Dr.^a Ana Maria Dynierwicz, que em 2001 me apresentou a pesquisa, e me fez acreditar que eu enfermeira da "prática assistencial", também poderia ser pesquisadora, lhe admiro muito.

Ao Programa de Pós-graduação da UFPR, agradeço a todo corpo docente pelo aprendizado, pela oportunidade de crescimento, e por partilharem seus saberes e reflexões.

Aos colegas de turma do Doutorado 2012/2016, por partilhar cada momento de dificuldade, felicidade, conquistas, pela força e entusiasmo para chegarmos até aqui.

Às amigas Karla e Hellen, hoje somos três, obrigada pelo carinho fraternal, pela prontidão em ajudar, pela troca de conhecimento. Minhas sempre irmãs. Adoro vocês.

Às amigas Francieli e Giseli, pela ajuda sempre constante, por dividir seus saberes e estarem sempre presentes. Adoro vocês.

Às amigas do SCIH Hospital de Clínicas, Dudu, Célia, Karin, Maria Cristina Paganini, Izelândia, Christiane, Nathalia, Terezinha, pelo carinho, pelo abraço, pelo esclarecimento das dúvidas, pela prontidão em ajudar. Muito obrigada.

As minhas sempre amigas para toda vida Cristiane, Roberta, Rosangela, Regina, Ana Paula, Beth, Ione, Marlene, Chris Natal, Valéria, Mariane, Isonete, pelo carinho, preocupação, energia positiva, pelo abraço que refaz as energias.

A minha família, que me acompanha orando pelo meu crescimento, e me auxilia sempre.

Não é o desafio que define quem somos nem o que somos capazes de ser, mas como enfrentamos esse desafio: podemos indicar as ruínas ou construir, através delas e passo a passo, um caminho que nos leve à liberdade.

(Richard Bach, 2001)

RESUMO

Introdução: O cateter venoso central é comumente utilizado no tratamento de pacientes hospitalizados com doença aguda e crônica e a principal complicação relacionada a esse dispositivo é a infecção de corrente sanguínea, a qual está associada ao aumento do tempo de internamento, morbidade, mortalidade e custos hospitalares. Várias medidas para reduzir e prevenir as infecções de corrente sanguínea têm sido desenvolvidas, dentre elas o uso dos cateteres venosos centrais de segunda geração impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata. **Objetivo:** Avaliar a efetividade e segurança do uso de cateteres venosos centrais de segunda geração, impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata, comparados com outros cateteres, impregnados ou não, na prevenção de infecção de corrente sanguínea em pacientes hospitalizados. **Método:** Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados. Os estudos foram identificados eletronicamente por meio das bases de dados MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), EMBASE (*Excerpta Medica Database*) e CINAHL (*Cumulative Index to Nursing and Health Literature*), LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), CENTRAL (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*). A busca por estudos não publicados incluiu a consulta em anais de congresso, registro de ensaios clínicos randomizados, contato com especialistas e indústria. Não houve restrição de idioma ou ano de publicação. A busca ocorreu de janeiro a março de 2014 com atualização em setembro de 2014. Foram selecionados estudos randomizados que descreviam o uso dos cateteres de segunda geração impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata em adultos e crianças hospitalizadas. Os desfechos procurados foram: infecção de corrente sanguínea relacionada ao cateter venoso central; sepse; infecção no local de inserção; colonização bacteriana; mortalidade e efeitos adversos. Para extração dos dados dois revisores independentes avaliaram a relevância e o risco de viés dos estudos incluídos. A qualidade metodológica foi avaliada pela Ferramenta de risco de viés da Colaboração *Cochrane*. Os dados foram agrupados e analisados por desfechos; para a análise estatística utilizou-se o programa *Review Manager 5.3.0*. **Resultados:** Foram identificados 1235 estudos, 97 foram pré-selecionados e avaliados na íntegra e quatro estudos internacionais de 2004 a 2009 que avaliam os cateteres de segunda geração impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata foram incluídos. Para o desfecho infecção de corrente sanguínea relacionada ao cateter não houve significância estatística entre o cateter de segunda geração impregnado com clorexidina e sulfadiazina de prata, em comparação com os não impregnados com Redução de Risco Absoluto (RRA) de 1,5% (Intervalo de Confiança (IC) 95%, 3% - 1%) Risco Relativo (RR) 0,68 (IC 95%, 0,40 – 1,15) e Número Necessário para Tratar (NNT) de 66. No entanto, quando realizada a análise de sensibilidade, houve diminuição da infecção de corrente sanguínea relacionada ao cateter para os cateteres impregnados com RR de 0,50 (IC 95%, 0,26 - 0,96). O desfecho colonização apresentou redução com RRA de 9,6% (IC 95%, 10% a 4%), RR 0,51 (IC 95% de 0,38 – 0,85) e NNT 5. Para o desfecho infecção no local de inserção não houve diferença estatística entre cateteres impregnados e não impregnados, com RR 0,97 (IC 95% de 0,72 – 1,30). Para os desfechos sepse, mortalidade e efeitos adversos não foram encontrados dados para análise. **Conclusão:** Confirma-se a efetividade dos cateteres de segunda geração impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata na redução de colonização do cateter. O mesmo ocorreu para o desfecho infecção de corrente sanguínea quando realizada a análise de sensibilidade. No entanto, não foi possível avaliar sepse, mortalidade e efeitos adversos relacionados a esse cateter. Sugere-se cautela ao utilizar esses cateteres, e ensaios clínicos futuros que avalie a infecção de corrente sanguínea relacionada ao cateter, taxas de sepse, mortalidade e efeitos adversos.

Palavras-chave: Cateterismo Venoso Central. Infecções Relacionadas a Cateter. Colonização. Sepse. Metanálise como Assunto. Literatura de Revisão como Assunto.

ABSTRACT

Introduction: Central venous catheter is commonly used in the treatment of hospitalized patients with acute and chronic illness and the main complication related to this device is the infection of the bloodstream, which is associated with increased hospital stay, morbidity, mortality and high hospital costs. Various measures to reduce and prevent bloodstream infections have been developed, among them the use of central venous catheters impregnated by second-generation chlorhexidine and silver sulfadiazine.

Objective: To evaluate the effectiveness and safety of the use of central venous catheters second generation, impregnated by chlorhexidine and silver sulfadiazine, compared to other catheters, impregnated or not, in the prevention of bloodstream infection in hospitalized patients.

Method: Systematic review of randomized controlled trials. Studies were identified electronically through MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), EMBASE (Excerpta Medica Database) and CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Health Literature), LILACS (Latin American and Caribbean Sciences of Health), CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials). The search for unpublished studies included consultation in congress proceedings, registration of randomized clinical trials, as well as contact with experts and industry. There was no language restriction or year of publication. The search took place from January to March 2014 with update in September 2014. We selected randomized studies describing the use of impregnated catheters for second generation chlorhexidine and silver sulfadiazine in hospitalized adults and children. The outcomes were sought: bloodstream infection related to central venous catheter; sepsis; infection at the insertion site; bacterial colonization; mortality and adverse effects. For data extraction Two independent reviewers assessed the relevance and the risk of bias of included studies. Methodological quality was assessed by the Cochrane Collaboration bias risk tool. Data were grouped and analyzed for outcomes; for statistical analysis used the Review Manager 5.3.0 program.

Results: 1 235 studies were identified, 97 were pre-selected and evaluated in full and four international studies from 2004 to 2009 were included to evaluate the second generation of catheters impregnated by chlorhexidine and silver sulfadiazine. For the outcome of infection of catheter-related bloodstream there was no statistical significance between the second generation catheter impregnated with chlorhexidine and silver sulfadiazine, as compared with the unimpregnated with Reduced absolute risk (ARR) of 1.5% (Range confidence (CI) 95%, 3% - 1%) Relative risk (RR) 0.68 (95% CI, 0.40 to 1.15) and Number Needed to Treat (NNT) of 66. However, when performed the sensitivity analysis, a reduction of bloodstream infection related to catheter catheters impregnated with RR of 0.50 (95% CI, 0.26 to 0.96). The outcome colonization decreased with ARR was 9.6% (95% CI, 10% to 4%), RR 0.51 (95% CI 0.38 to 0.85) and NNT 5. For the outcome of infection insertion site was not different between impregnated catheters and not impregnated with RR 0.97 (95% CI 0.72 to 1.30). For sepsis outcomes, mortality and adverse effects were not found data for analysis.

Conclusions: It is confirmed the effectiveness of impregnated catheters for second generation chlorhexidine and silver sulfadiazine in catheter colonization reduction. The same was true for the outcome bloodstream infection when performed sensitivity analysis. However, it was not possible to assess sepsis, mortality and adverse events related to this catheter. Caution is recommended when using these catheters, and future clinical trials to evaluate the infection of catheter-related bloodstream, sepsis, mortality and adverse effects.

Keywords: Catheterization, Central Venous. Catheter-Related Infection. Colonization. Sepsis. Meta-Analysis as Topic. Review Literature as Topic.

RESUMEN

Introducción: Catéter venoso central se utiliza comúnmente en el tratamiento de pacientes hospitalizados con enfermedad aguda y crónica, siendo la principal complicación relacionada con este dispositivo la infección del corriente sanguíneo, que se asocia con un aumento de la estancia hospitalaria, morbilidad, mortalidad y costos hospitalarios. Se han desarrollado distintas medidas para reducir y prevenir las infecciones del torrente sanguíneo, entre ellos el uso de catéteres venosos centrales impregnados por clorhexidina segunda generación y sulfadiazina de plata.

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad del uso de catéteres venosos centrales de segunda generación, impregnados por la clorhexidina y sulfadiazina de plata, en comparación con otros catéteres, impregnados o no, en la prevención de la infección del corriente sanguíneo en pacientes hospitalizados.

Método: Revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios. Los estudios se identificaron electrónicamente a través de MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), EMBASE (Excerpta Medica DataBase) y CINAHL (Cumulative Index of Nursing and Health Literature), LILACS (Literatura Latinoamericana y de Caribe en Ciencias de la Salud), CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials). La búsqueda de estudios no publicados incluyó consultas en actas de congresos, el registro de ensayos clínicos aleatorios, contacto con expertos y con la industria. No hubo restricciones de idioma o año de publicación. La búsqueda se llevó a cabo de enero a marzo 2014, con actualización en septiembre de 2014. Se seleccionaron los estudios aleatorios que describen el uso de catéteres impregnados de clorhexidina de segunda generación y sulfadiazina de plata en adultos y niños hospitalizados. Se buscaron los siguientes resultados: infección del corriente sanguíneo relacionado con catéter venoso central; sepsis; infección en el sitio de inserción; la colonización bacteriana; la mortalidad y los efectos adversos. Para la extracción de datos dos revisores independientes evaluaron la pertinencia y el riesgo de sesgo de los estudios incluidos. La calidad metodológica se evaluó mediante la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane. Los datos fueron agrupados y analizados por los resultados; Para el análisis estadístico utilizado el programa informático Review Manager 5.3.0.

Resultados: Se identificaron 1235 estudios, 97 fueron pre-seleccionados y evaluados por entero, fueron incluidos cuatro estudios internacionales de 2004-2009 para evaluar la segunda generación de catéteres impregnados por la clorhexidina y sulfadiazina de plata. Para el resultado de la infección de la corriente sanguínea relacionada con el catéter no hubo significación estadística entre la segunda generación catéter impregnado con clorhexidina y sulfadiazina de plata, en comparación con los que no fueran impregnadas con riesgo absoluto reducida (ARR) de 1,5% (rango de confianza (IC) del 95%, 3% - 1%) el riesgo relativo (RR) 0,68 IC (95%, 0,40 a 1,15) y el número necesario a tratar (NNT) de 66. Sin embargo, cuando se realiza el análisis de sensibilidad, una reducción de la infección del corriente sanguíneo relacionadas con catéteres impregnados con RR de 0,50 (IC del 95%, 0,26 a 0,96). La colonización disminuyó con el ARR fue 9,6% (IC del 95%, 10% a 4%), RR 0,51 (IC del 95%: 0,38 a 0,85) y NNT 5. Para el resultado de la infección en el sitio de inserción no fue diferente entre los catéteres impregnados y no impregnados con RR 0,97 (IC del 95%: 0,72 a 1,30). Para los resultados de sepsis, la mortalidad y los efectos adversos, no se encontraron datos para el análisis.

Conclusiones: Se confirmó la eficacia de los catéteres impregnados de clorhexidina de segunda generación y sulfadiazina de plata en la reducción de la colonización del catéter. Lo mismo puede decirse de la infección del torrente sanguíneo resultados cuando se realiza un análisis de sensibilidad. Sin embargo, no fue posible evaluar la sepsis, la mortalidad y los eventos adversos relacionados con este catéter. Se recomienda precaución cuando se usan estos catéteres y futuros ensayos clínicos para evaluar la infección de corriente sanguíneo relacionada con el catéter, sepsis, la mortalidad y los efectos adversos.

Palabras clave: Cateterismo Venoso Central. Infección Relacionada con el catéter. Sepsis. Colonización. Metanálisis como Asunto. Literatura de Revisión como Asunto.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - CATETER VENOSO CENTRAL DE SEGUNDA GERAÇÃO IMPREGNADO POR CLOREXIDINA E SULFADIAZINA DE PRATA	21
FIGURA 2 - PROCESSO DE CONTAMINAÇÃO DO CATETER.....	29
FIGURA 3 - GRÁFICO <i>FOREST PLOT</i>	58
FIGURA 4 - FLUXOGRAMA	72
FIGURA 5 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS SOBRE CADA DOMÍNIO E AS RESPECTIVAS PORCENTAGENS	75
FIGURA 6 - AVALIAÇÃO INDIVIDUAL DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA	76
FIGURA 7 - COMPARAÇÃO ENTRE CATETER IMPREGNADO <i>VERSUS</i> NÃO IMPREGNADO PARA O DESFECHO INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA RELACIONADA AO CATETER	82
FIGURA 8 - COMPARAÇÃO ENTRE CATETER IMPREGNADO <i>VERSUS</i> NÃO IMPREGNADO PARA O DESFECHO INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA RELACIONADA AO CATETER POR 1000 CATETERES DIA.....	83
FIGURA 9 - COMPARAÇÃO ENTRE CATETER IMPREGNADO <i>VERSUS</i> NÃO IMPREGNADO PARA O DESFECHO COLONIZAÇÃO.....	84
FIGURA 10 - COMPARAÇÃO ENTRE CATETER IMPREGNADO <i>VERSUS</i> NÃO IMPREGNADO PARA COLONIZAÇÃO POR 1000 CATETERES DIA.....	84
FIGURA 11 - ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PARA COMPARAÇÃO ENTRE CATETER IMPREGNADO <i>VERSUS</i> NÃO IMPREGNADO PARA O DESFECHO INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA RELACIONADA AO CATETER.....	85
FIGURA 12 - ANÁLISE DE SENSIBILIDADE COMPARAÇÃO ENTRE CATETER IMPREGNADO <i>VERSUS</i> NÃO IMPREGNADO PARA O DESFECHO INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA RELACIONADA AO CATETER POR 1000 CATETERES DIA.....	86

FIGURA 13 - ANÁLISE DE SENSIBILIDADE COMPARAÇÃO ENTRE CATETER IMPREGNADO <i>VERSUS</i> NÃO IMPREGNADO PARA O DESFECHO COLONIZAÇÃO.....	86
FIGURA 14 - ANÁLISE DE SENSIBILIDADE COMPARAÇÃO ENTRE CATETER IMPREGNADO <i>VERSUS</i> NÃO IMPREGNADO PARA O DESFECHO COLONIZAÇÃO POR 1000 CATETERES DIA.....	87
FIGURA 15 - COMPARAÇÃO ENTRE CATETER IMPREGNADO <i>VERSUS</i> NÃO IMPREGNADO PARA INFECÇÃO NO LOCAL DE INSERÇÃO	87
FIGURA 16 - COMPARAÇÃO ENTRE CATETER IMPREGNADO <i>VERSUS</i> NÃO IMPREGNADO PARA TEMPO DE PERMANÊNCIA DO CATETER	88
FIGURA 17 - RESUMO DAS QUALIDADES DO GRADE.....	90

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - VANTAGENS E DESVANTAGENS DA REVISÃO SISTEMÁTICA	43
QUADRO 2 - GRAU DE RECOMENDAÇÃO E NÍVEIS DOS ESTUDOS TERAPÊUTICOS, EM FUNÇÃO DO DESENHO DE PESQUISA, BASEADO NO CENTRO DE MBE DE OXFORD-INGLATERRA	44
QUADRO 3 - TIPOS DE VIESES, DESCRIÇÃO E INFORMAÇÃO RELEVANTE PARA SUA IDENTIFICAÇÃO	50
QUADRO 4 - FERRAMENTA DA COLABORAÇÃO COCHRANE PARA AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS.....	51
QUADRO 5 - ESTRATÉGIA DE BUSCA MEDLINE/PUBMED.....	64
QUADRO 6 - ESTRATÉGIA DE BUSCA EMBASE	65
QUADRO 7 - ESTRATÉGIA DE BUSCA CENTRAL	65
QUADRO 8 - ESTRATÉGIA DE BUSCA CINAHL.....	65
QUADRO 9 - ESTRATÉGIA DE BUSCA LILACS.....	66
QUADRO 10 - RELAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS DE ACORDO COM AUTOR, ANO/PAÍS, DELINEAMENTO DO ESTUDO, INTERVENÇÃO E DESFECHOS	74
QUADRO 11 - LOCAL DO ESTUDO, NÚMERO TOTAL DE PACIENTES, NÚMERO DE PACIENTES NO GRUPO INTERVENÇÃO E CONTROLE, IDADE MÉDIA DOS PACIENTES NO GRUPO INTERVENÇÃO E CONTROLE.....	77
QUADRO 12 - RELAÇÃO DOS ESTUDOS E OS MICRO-ORGANISMOS ENCONTRADOS NAS CULTURAS DE CATETER NO GRUPO INTERVENÇÃO E CONTROLE.....	80
QUADRO 13 - NÚMERO DE ICRC, ICSRC POR 1000 CATETERES DIA, COLONIZAÇÃO E COLONIZAÇÃO POR 1000 CATETERES DIA, NO GRUPO INTERVENÇÃO E CONTROLE	81

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	- Avaliação Tecnológica em Saúde
Bem	- Medicina Baseada em Evidências
BIREME	- Centro Latino Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde
BVS	- Biblioteca Virtual em Saúde
CDC	- <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CENTRAL	- <i>Dissemination Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CINAHL	- <i>Cumulative Index to Nursing and Health Literature</i>
CLABSI	- <i>Central Line–Associated Bloodstream Infection</i>
CRBSI	- <i>Catheter-related Bloodstream Infection</i>
CRD	- <i>Centre for Reviews and Dissimination</i>
CVC	- Cateter Venoso Central
DeCS	- Descritores de Ciências da Saúde
DM	- Diferença de Média
EBE	- Enfermagem Baseada em Evidências
E _C	- Taxa do Grupo Controle
E _E	- Taxa do Grupo Intervenção
EMBASE	- <i>Exerpta Medica Database</i>
EPIC3	- <i>Guidelines for Preventing Healthcare Associated Infections</i>
EUA	- Estados Unidos da América
FDA	- <i>United States Food and Drug Administration</i>
Fr	- <i>French</i>
GRADE	- <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HAI	- <i>United States Department of Health and Human Services e Health care-associated Infection</i>
HICPAC	- <i>Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee</i>
IC	- Intervalo de Confiança
ICSRC	- Infecção de Corrente Sanguínea Relacionada ao Cateter
IPCS	- Infecção Primária de Corrente Sanguínea

LILACS	- Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
Log (In)	- Logaritmo do Risco Relativo
MEDLINE	- <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MeSH	- <i>Medical Subject Headings</i>
MS	- Ministério da Saúde
NHSN	- <i>National Healthcare Safety Network</i>
NLM	- <i>National Library of Medicine</i>
NNCD	- Número Necessário para Causar Dano
NNIS	- <i>National Nosocomial Infections Surveillance</i>
NNT	- Número Necessário para Tratar
OMS	- Organização Mundial de Saúde
OR	- <i>Odds Ratio</i>
PBE	- Prática Baseada em Evidências
PICC	- <i>Peripherally Inserted Central Venous Catheters</i>
PVC	- Cloreto de Polivinil
Rebrats	- Rede Brasileira de Avaliação Tecnologia em Saúde
RevMan	- <i>Review Manager</i>
RR	- Risco Relativo
RRA	- Redução de Risco Absoluto
SAS	- Secretaria de Atenção a Saúde
SCTIE	- Secretaria de Ciências Tecnologia e Insumos Estratégicos
SE	- Erro Padrão
SHEA	- <i>Society for Healthcare Epidemiology of America</i>
SisRebrats	- Sistema de Informação da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde
SUS	- Sistema Único de Saúde
UFC	- Unidades Formadoras de Colônia
UTI	- Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
1.1 INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA RELACIONADA AO CATETER (ICSRC) E MORTALIDADE RELACIONADA AO CATETER	23
1.2 SEPSE E COLONIZAÇÃO RELACIONADA AO CATETER	27
1.3 REAÇÕES ADVERSAS	31
1.4 SEGURANÇA DO PACIENTE	32
1.5 JUSTIFICATIVA.....	33
1.6 OBJETIVO	36
1.6.1 Objetivo geral.....	36
2 REFERENCIAL TEÓRICO-METODOLÓGICO	37
2.1 A PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS (PBE).....	37
2.2 AVALIAÇÃO TECNOLÓGICA EM SAÚDE (ATS).....	41
2.3 REVISÃO SISTEMÁTICA COMO MÉTODO DA PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS.....	42
2.3.1 Primeiro passo – Formulação da pergunta e critérios de inclusão	45
2.3.2 Segundo passo – Localização dos estudos.....	46
2.3.3 Terceiro passo – Coleta de dados e seleção dos estudos.....	49
2.3.4 Quarto passo – Avaliação da qualidade dos estudos	50
2.3.5 Quinto passo - Análise e apresentação dos dados.....	53
2.3.6 Sexto passo - Interpretação dos dados	54
2.3.7 Sétimo passo - Aprimoramento e atualização da revisão	55
2.4 METANÁLISE	55
2.4.1 Heterogeneidade	56
2.4.2 Número necessário para tratar (NNT)	57
2.4.3 Gráfico <i>forest plot</i>	57
2.4.4 Análise de sensibilidade	58
3 MÉTODO	60
3.1 TIPO DE ESTUDO.....	60
3.2 LOCAL DO ESTUDO	60
3.3 PERGUNTA.....	60
3.4 AMOSTRA	61

3.4.1	Tamanho da amostra.....	61
3.5	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA OS ESTUDOS.....	61
3.5.1	Tipo de estudo.....	61
3.5.2	Tipo de participantes.....	62
3.5.3	Tipo de Intervenção.....	62
3.5.4	Comparação.....	62
3.5.5	Tipos de desfechos.....	62
3.6	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	64
3.7	ESTRATÉGIA DE BUSCA DOS ESTUDOS.....	64
3.8	SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	67
3.9	EXTRAÇÃO DOS DADOS.....	67
3.10	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA.....	68
3.11	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	68
3.11.1	Avaliação da heterogeneidade.....	68
3.11.2	Análise de sensibilidade.....	69
3.12	RESUMO DOS RESULTADOS DO GRADE.....	69
3.13	FINANCIAMENTO E CONFLITO DE INTERESSE.....	70
4	RESULTADOS	71
4.1	CONCORDÂNCIA DOS AVALIADORES PELO ÍNDICE KAPPA.....	73
4.2	ARTIGOS EXCLUÍDOS.....	73
4.3	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	73
4.4	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS.....	75
4.5	POPULAÇÃO.....	77
4.6	CARACTERÍSTICAS DO CATETER, LOCAL DE INSERÇÃO, TEMPO DE UTILIZAÇÃO E EVENTOS ADVERSOS.....	78
4.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DESFECHOS.....	81
4.7.1	Infecções de corrente sanguínea relacionadas ao cateter.....	81
4.7.2	Colonização do cateter.....	83
4.7.3	Análise de sensibilidade.....	85
4.7.4	Infecção no local de inserção.....	87
4.7.5	Tempo de permanência do cateter.....	87
4.8	SEPSE.....	88
4.9	EFEITOS ADVERSOS.....	88
4.10	MORTALIDADE RELACIONADA AO CATETER.....	89

4.11 GRADE	89
5 DISCUSSÃO	91
5.1 ENUNCIADO DOS ACHADOS DA REVISÃO	91
5.2 APLICABILIDADE DA EVIDÊNCIA.....	95
5.3 FORÇAS E FRAQUEZAS DAS EVIDÊNCIAS.....	96
6 CONCLUSÕES	97
6.1 IMPLICAÇÕES PARA PRÁTICA	97
6.2 IMPLICAÇÕES PARA PESQUISA	98
REFERÊNCIAS	99
APÊNDICES	118
ANEXO	130

1 INTRODUÇÃO

Os cateteres venosos centrais (CVC) são indispensáveis no tratamento de pacientes em estado crítico com doenças agudas ou crônicas. Esses dispositivos são utilizados para diagnósticos e tratamentos especializados, monitorização hemodinâmica, administração de nutrição parenteral, líquidos com pH e osmolaridade extremos, quimioterápicos, infusão de sangue e hemocomponentes, hemodiálise e antibioticoterapia prolongada (PHILLIPS, 2001; AVELAR, 2011).

Nos Estados Unidos da América (EUA) o risco de exposição ao CVC por dia em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) foi de 48%, levando cerca de 15 milhões de inserções de CVC por ano (MERMEL, 2000). No Reino Unido, cerca de 200.000 CVC são inseridos anualmente (PRATT *et al.*, 2001).

Os *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) definem esses dispositivos conforme o vaso que ocupam (periférico, venoso central ou arterial), o tempo de permanência (temporário ou permanente, de curta ou longa duração), o local de inserção (subclávia, femoral, jugular interna, periférica – *peripherally inserted central venous catheters* [PICC]), o comprimento (longo ou curto), a via de inserção (tunelizado ou não tunelizado), e a presença de características especiais (número de lúmens, impregnação com antimicrobianos, presença ou ausência de *cuff*) (O'GRADY *et al.*, 2011).

O *National Healthcare Safety Network* (NHSN) considera, linha central ou CVC, aquele cuja extremidade proximal termina em um vaso calibroso a citar: artéria aorta, ou pulmonar, e veias cava superior ou inferior, inominadas, jugulares internas, subclávias, ilíacas e femorais. São também consideradas linhas centrais o PICC, o cateter umbilical (arterial ou venoso) e o cateter cardíaco (HOW, 2012).

Os cateteres vasculares são confeccionados em cloreto de polivinil (PVC), polipropileno, polietileno, poliuretano, tetrafluoretileno (Teflon®) e silastic; e variam quanto à trombogenicidade, flexibilidade e capacidade de serem quimicamente inertes (PHILLIPS, 2001). Para a escolha do dispositivo observa-se as características físicas do vaso, a velocidade do fluxo de infusão desejada, o tipo de terapia medicamentosa prescrita e sua duração, a integridade do sistema vascular, os custos, o risco benefício de seu uso e a sua disponibilidade (SCALES, 2010).

Os CVC propiciam benefícios na terapêutica, porém existem riscos significativos durante sua utilização; eventualmente, seu emprego desencadeia uma série de complicações infecciosas, locais ou sistêmicas, descritas como: celulite do sítio de inserção, tromboflebite séptica, endocardite, bacteremia e infecção metastática tais como osteomielite e artrites que resultam em disseminação hematogênica dos micro-organismos a partir do cateter colonizado (PIMENTO, 2002; POLDERMAN; GIRBES, 2002). A maior preocupação é com infecção de corrente sanguínea relacionada ao cateter (ICSRC), que está associada ao aumento do tempo de internamento em até três semanas, da morbidade, da mortalidade e dos custos hospitalares (CICALINI; PALMIERI; PETROSILLO, 2004; BLOT *et al.*, 2005; HIGUERA *et al.*, 2007; EDGEWORTH, 2009; GOEDE; COOPERSMITH, 2009; HEWLETT; RUPP, 2012; HOW, 2012).

Procedimentos têm sido incluídos para prevenir as ICSRC, tais como o uso de barreira máxima estéril (gorro; máscara; avental estéril; luvas; e campos grandes estéreis); redução do tempo na inserção do cateter; antissepsia cutânea com clorexidina 2% no local de inserção do CVC; programas educacionais para equipe de saúde; e evitar a veia femoral para sua inserção (O'GRADY *et al.*, 2011). Além desses cuidados, propõem-se a impregnação, revestimento ou ligação com antimicrobianos nos cateteres para prevenir a ICSRC (CICALINI; PALMIERI; PETROSILLO, 2004).

O termo antimicrobiano é utilizado para descrever agentes que destroem ou inibem o crescimento de micro-organismos, incluindo bactérias, fungos e vírus, bem como para prevenir ou tratar infecções diminuindo ou eliminando os patógenos (CDC, 2010).

Dois tipos de agentes antimicrobianos são utilizados como revestimento, ou impregnação de CVC, os antissépticos e os antibióticos. Antissépticos são produtos, geralmente de amplo espectro, que inativam ou destroem uma gama de micro-organismos. Antibióticos inibem e destroem micro-organismos específicos como as bactérias, geralmente em baixa concentração (McDONNELL; RUSSELL, 1999). Antibióticos são utilizados de forma local e sistêmica e os antissépticos local.

A maioria dos CVC é impregnada por antissépticos, antibióticos e/ou anticoagulantes, foram introduzidos na prática clínica entre 1980 e 1990. Platina, carbono, benzalkonium, 5-fluorouracil, heparina, rifampicina e minociclina, clorexidina e sulfadiazina de prata são utilizados na sua impregnação, sendo mais empregados a

associação com clorexidina e sulfadiazina de prata e minociclina com rifampicina (MERMEL, 2001; WASSIL; CRILL; PHELPS, 2007).

Os CVC impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata primeiramente foram revestidos na superfície externa do cateter de poliuretano (0,75mg de gluconato de clorexidina e 0,70mg de sulfadiazina de prata), e são considerados cateteres impregnados de primeira geração (ARROW, 2013a).

Contudo, com o avanço da tecnologia em instrumentos em saúde, os CVC evoluíram para os de segunda geração.¹ Estes têm como características, além do revestimento externo, a inclusão da clorexidina e sulfadiazina de prata na superfície interna, linhas de extensão e *hubs*.² Para esta pesquisa, o foco de investigação são justamente estes, nos quais a concentração de clorexidina é três vezes maior que nos cateteres de primeira geração. Ainda, segundo Sampath e colaboradores (2001) e Moriarty e colaboradores (2013) o mecanismo de ligação garante a liberação prolongada da clorexidina e sulfadiazina de prata, aumentando o período total de ação antibacteriana. Em 20 cm do cateter a quantidade média de clorexidina, prata e sulfadiazina é de 9,3 mg, 0,63 mg e 1,50 mg respectivamente (ARROW, 2013b).

Os CVC de segunda geração impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata são comercializados em poliuretano com duplo, triplo e quádruplo lúmen, com 16 a 30 cm de comprimento e com 7 a 8,5 *French*³ (Fr) de diâmetro externo (Figura 1).

¹ Para detalhamento do cateter impregnado por clorexidina e sulfadiazina de prata de primeira e segunda geração vide Apêndice 1.

² *Hub* – refere-se a conexão entre o sistema de infusão e o acesso vascular.

³ *French* (unidades de francês) – é utilizado para medir o diâmetro externo de cateteres ou agulhas, são medidas padronizadas. O calibre do cateter é proporcional ao seu *French*, quanto maior o *French* do cateter, maior o seu calibre (TAVARES *et al.*, 2009).

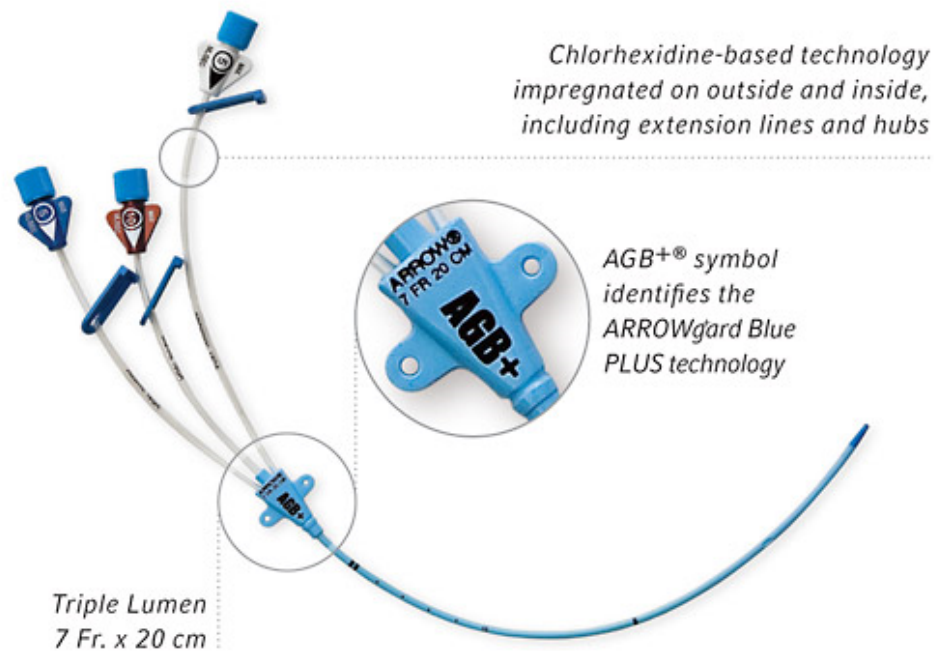


FIGURA 1 - CATETER VENOSO CENTRAL DE SEGUNDA GERAÇÃO IMPREGNADO POR CLOREXIDINA E SULFADIAZINA DE PRATA
 FONTE: Teleflex (<http://www.teleflex.com/en/index.html>)

No Brasil, os CVC de segunda geração impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata estão liberados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) com o registro n.º 10216830036, com os lúmens duplo e triplo, 7 Fr x 20cm (BRASIL, 2012).

A clorexidina é solução antisséptica tópica empregada desde 1954 devido às diferentes finalidades, ao amplo espectro de atividade e aos poucos efeitos adversos; apresenta eficácia e segurança no preparo pré-operatório da pele, higiene de mãos, antisepsia vaginal, antes e durante o parto para prevenir infecções causadas por estreptococo do grupo B e no tratamento de gengivite (GALICE *et al.*, 2006).

Comercialmente, este antisséptico está disponível em uma variedade de concentrações (0,5% a 4%) e formulações com ou sem álcool, isopropílico ou etanol. A clorexidina é apresentada na forma de diversos sais, como o gluconato, digluconato e acetato; possui largo espectro de ação microbicida contra as bactérias gram-positivas, gram-negativas, fungos, alguns vírus como o influenza, sincicial respiratório, citomegalovírus, herpes, vírus da imunodeficiência humana e hepatite. Em temperaturas elevadas é antisséptico efetivo contra esporos (WEBER; RUTALA; SICKBERT-BENNETT, 2007). A clorexidina apresenta ação rápida em bactérias e leveduras, causa danos na camada exterior da célula, porém não o suficiente para induzir, a lise ou a morte celular por difusão passiva (HIOM *et al.*, 1993).

A sulfadiazina de prata é um bactericida derivado das sulfamidas (antibiótico sintético) de uso tópico. Inicialmente a sulfadiazina foi utilizada para o tratamento de queimaduras. Contudo, com o aumento de bactérias resistentes a sulfadiazina foram desenvolvidos curativos e cremes que incorporaram diferentes níveis de prata (GEORGE; FAOAGALI; MULLER, 1997; KLASSEN, 2000; GEMMELL *et al.*, 2006). Substâncias que apresentam prata em sua composição são empregadas em CVC, cateteres urinários e curativos (SIBBALD *et al.*, 2003; SILVER; PHUNG; SILVER, 2006). A atividade bactericida da prata é melhorada quando combinada a outros antissépticos, como clorexidina e povidona-iodo, que reduzem a probabilidade de resistência bacteriana, mas aumentam a toxicidade (FRASER *et al.*, 2004).

A decisão de utilizar os cateteres de segunda geração impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata é respaldada quando há a preocupação em ampliar a prevenção de ICSRC, e após a implementação de pelo menos três medidas básicas para reduzir a infecção, a educação da equipe que insere e mantém o cateter, o emprego de precaução de barreira estéril máxima na sua inserção e a antisepsia cutânea na inserção e na manutenção do CVC com clorexidina 2% (O'GRADY *et al.*, 2011).

O cateter é recomendado pelos CDC para pacientes que permanecerão com o dispositivo por mais de cinco dias (O'GRADY *et al.*, 2011). O emprego de CVC auxilia no tratamento de pacientes em terapia intensiva, queimados, neutropênicos, e populações em que a taxa de infecção excede a 3,3 por 1000 cateteres dia, mesmo com adesão às medidas básicas de prevenção (PRATT *et al.*, 2007; MARSCHALL *et al.*, 2008; ANVISA, 2010; O'GRADY *et al.*, 2011; LOVEDAY *et al.*, 2014). É indicado para pacientes que apresentem episódios anteriores de ICSRC e com opções limitadas de acesso venoso (MARSCHALL *et al.*, 2008). Também para pacientes com fator de risco para complicação de ICSRC como os que possuem válvulas ou enxertos endovasculares (MARSCHALL *et al.*, 2008; ANVISA, 2010).

Salienta-se que a maioria dos estudos para verificação da eficácia e segurança dos CVC impregnados foram realizados em adultos; no entanto, o *United States Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso em crianças com peso maior que três quilogramas (O'GRADY *et al.*, 2011).

1.1 INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA RELACIONADA AO CATETER (ICSRC) E MORTALIDADE RELACIONADA AO CATETER

As complicações infecciosas relacionadas ao cateter são classificadas em locais ou sistêmicas. As infecções locais ocorrem na pele, em tecidos adjacentes ou no sítio de inserção do dispositivo, com a presença de secreção purulenta, eritema e ou dor. As infecções sistêmicas são caracterizadas pelo desenvolvimento de bacteremia ou sepse, com manifestações clínicas que variam desde febre, tremores e hipotensão, até choque séptico (GARCIA *et al.*, 2003; ANVISA, 2009).

Por outro lado, as infecções de corrente sanguínea são definidas de acordo com a fisiopatologia, critérios diagnósticos, implicações terapêuticas, prognóstico e prevenção. Alguns dados são importantes na identificação e tratamento dessas infecções, tais como a presença ou ausência de hemocultura positiva, sinais sistêmicos de infecção, presença ou ausência de foco primário, tipo de acesso venoso envolvido e sinais de infecção no local do cateter (ANVISA, 2009).

Assim, alguns termos são utilizados tais como a Infecção Primária de Corrente Sanguínea (IPCS) definida como micro-organismo isolado a partir de uma ou mais hemoculturas positivas, coletadas separadamente do sangue periférico e do cateter sem outra fonte de infecção identificável (CDC/NHSN, 2014).

Destacam-se dois termos internacionalmente utilizados para infecção de corrente sanguínea, *Central line-associated bloodstream infection* (CLABSI) e *Catheter-related bloodstream infection* (CRBSI) (O'GRADY *et al.*, 2011; TOMLINSON *et al.*, 2011):

- CLABSI ou IPCS é o termo usado pelos CDC e NHSN quando não há infecção aparente em outro local, e a infecção se inicia em pacientes com uso de CVC após 48 horas de sua inserção.
- CRBSI ou ICSRC⁴ (sigla em português para infecção de corrente sanguínea relacionada ao cateter) requer definição clínica rigorosa e testes laboratoriais específicos para identificar o cateter como fonte da infecção. Como por exemplo, a cultura da ponta do cateter ou método mais elaborado, como

⁴ A ICSRC é o diagnóstico mais utilizado na prática assistencial e é o desfecho medido em ensaios clínicos que comparam diferentes intervenções.

tempo detecção de positividade entre a cultura do sangue coletado pelo cateter e do sangue coletado por acesso periférico.

Para conhecimento sobre índices de IPCS, entre serviços de saúde as hemoculturas positivas permitem uma comparação mais fidedigna. Porém, a sensibilidade destas culturas varia conforme as práticas institucionais e laboratoriais; às infecções diagnosticadas clinicamente possuem alto teor de subjetividade, o que dificulta a comparação entre as instituições. Recomenda-se que as IPCS sejam analisadas, em separado, como laboratorialmente confirmada e clínicas; a IPCS clínicas não são de notificação obrigatória, conforme legislação vigente, porém servem para avaliação local (ANVISA, 2013a).

Algumas características do cateter predisõem ao risco de infecção; cateteres com múltiplos lúmens estão associados ao aumento de IPCS; em cada lúmen a manipulação ocorre de 15 a 20 vezes por dia (DEZFULIAN *et al.*, 2003). Uma metanálise com cinco estudos randomizados avaliou o risco de colonização e infecção de corrente sanguínea relacionada ao uso de cateteres mono lúmen, em comparação com múltiplos lúmens, e evidenciou que os cateteres múltiplos lúmens apresentaram menor associação à colonização do cateter (Risco Relativo [RR] 0,80, Intervalo de Confiança [IC] 95% de 0,43 – 1,50), porém com maior risco para infecção (RR 2,26; IC 95% de 1,06 – 4,83). Nos cateteres múltiplos lúmens a taxa de infecção foi de 13,1% e de 2,6% nos cateteres mono lúmen (DEZFULIAN *et al.*, 2003).

O local de inserção do cateter também pode predispor à infecção, se o cateter é inserido em veia femoral há risco quando comparado às veias jugular e subclávia. Este fator ocorre provavelmente, devido à alta colonização microbiana da região inguinal (POLDERMAN; GIRBES, 2002). Uma metanálise objetivou determinar o risco de ICSRC em cateteres não tunelados inseridos em veia femoral, comparado aos inseridos em jugular e subclávia. Ao avaliar dois ensaios clínicos randomizados e oito estudos de coorte, o estudo evidenciou que a inserção em veia jugular apresentou risco reduzido de infecção quando comparado à femoral (RR 1,90, IC 95% de 1,21 – 2,97, P=0,005). No entanto, após análise de sensibilidade, não houve diferença estatística entre os sítios de inserção (RR 1,35, IC 95% de 0,84 – 2,19, P=0,2) (MARIK; FLEMMER; HARRISON, 2012).

Quanto maior o tempo de permanência do CVC maior o risco de infecção, se menor que três dias, o risco é próximo de zero, se este tempo se estender de três a

sete dias, o risco é de 3% a 5% e de 5% a 10% quando a permanência for superior a sete dias (POLDERMAN; GIRBES, 2002). As infecções extraluminais são predominantes em cateteres que permanecem por curto período de tempo, estão relacionadas à migração de micro-organismos pela face externa do cateter, colonizando a ponta distal (MERMEL, 2011; O'GRADY *et al.*, 2011). Já as infecções intraluminais ocorrem por contaminação do *hub* do cateter e favorecem a colonização dos cateteres de longa permanência (MERMEL, 2011; O'GRADY *et al.*, 2011).

Aproximadamente 250.000 casos de ICSRC ocorrem a cada ano nos EUA (FRASCA; DAHYOT-FIZELIER; MIMOZ, 2010; O'GRADY *et al.*, 2011). Destaca-se o impacto econômico desses agravos à saúde e nos custos hospitalares, que variam de \$3.700 a \$36.441 dólares por infecção (MERMEL, 2000; ROSENTHAL *et al.*, 2003; STONE; BRACCIA; LARSON, 2005; SCOTT, 2009). Em UTI 80.000 casos de ICSRC foram registrados ao ano e um custo atribuível entre \$300 milhões e \$3.2 bilhões de dólares; os custos adicionais chegam a \$30.000 dólares por paciente, incluindo uma semana a mais de internação em terapia intensiva e duas ou três semanas a mais nas demais unidades (FRASCA; DAHYOT-FIZELIER; MIMOZ, 2010).

A incidência de ICSRC varia conforme a condição clínica dos pacientes avaliados e a adesão às recomendações baseadas em evidência clínica de alta qualidade. Em países desenvolvidos e em desenvolvimento a ICSRC ainda permanece como problema de segurança do paciente (PRONOVOST *et al.*, 2006; ROSENTHAL *et al.*, 2006). Em 2010 dados do NHSN coletados em 2.473 hospitais dos EUA descreveram cerca de 11.000 casos de ICSRC laboratorialmente confirmada, com taxa de incidência de até 3,5% (DUDECK *et al.*, 2011).

Salomão e colaboradores (2006), em estudo prospectivo caso controle realizado em três UTIs de um hospital brasileiro, demonstraram que o custo médio de pacientes com infecção de corrente sanguínea foi de \$9.843.35 dólares, e \$1.937.18 dólares em pacientes sem infecção. Outro estudo caso controle realizado no Brasil avaliou os custos adicionais de IPCS de \$65.993 dólares quando o paciente estava internado em UTI, e de \$23.893 dólares após alta da UTI, totalizando \$89.886 dólares (DAL FORNO *et al.*, 2012).

Em relação aos cateteres impregnados com clorexidina e sulfadiazina de prata, o estudo de Veenstra e colaboradores (1999a) sobre custo efetividade demonstrou economia de \$68 a \$391 dólares por cateter inserido, mesmo após a

adoção de práticas baseadas em evidências (higiene de mãos e uso de precauções de barreira máxima).

Borschel e colaboradores (2006) avaliaram o custo-efetividade de cateteres impregnados com clorexidina e sulfadiazina de prata em pacientes de UTI de um hospital terciário de ensino em Michigan e obtiveram economia de \$100.000 dólares por ano.

Devido as diferenças nos sistemas de faturamento hospitalar a comparação detalhada de custos entre os países torna-se difícil. Porém, o aumento de ICSRC é considerado substancial e economicamente relevante (BLOT *et al.*, 2005).

No que se refere à mortalidade relacionada à ICSRC, muitas vezes, as causas são múltiplas e a associação com o óbito não é clara (GOEDE; COOPERSMITH, 2009; UMSCHIED *et al.*, 2011). No entanto, em estudo realizado a partir de três fontes de dados (*National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS)*, *National Hospital Discharge Survey* e *American Hospital Association Survey*), identificou-se que das 98.987 mortes, 30.665 estavam associadas à ICSRC (KLEVENS *et al.*, 2007). Outro estudo resultante da revisão dos prontuários de 707 pacientes que foram a óbito em hospital de cuidados agudos, concluiu que das 179 mortes, 69 estavam relacionadas à assistência a saúde, sendo mais frequente as ICSRC, com 16 (23%) casos (MORGAN *et al.*, 2010).

No Brasil, as IPCS em pacientes em uso do CVC são de notificação mensal obrigatória à ANVISA, por serviços de saúde com mais de dez leitos de UTI (neonatal, pediátrica e adultos). Os dados coletados, por meio de formulário eletrônico denominado FormSUS (versão 3.0), no período de janeiro a dezembro de 2010, indicaram que essas infecções foram notificadas por 690 hospitais, dos quais 49,4% possuíam mais de 150 leitos de internação, 89,3% com dez ou mais leitos de UTI e destes 55% localizavam-se na região sudeste do país (GGTES/ANVISA, 2011).

O total de notificações de infecções foi de 18.370 casos, sendo 10.889 (59,3%) em UTI adulto; 1.525 (8,3%) em UTI pediátrica e 5.956 (32,4%) em UTI neonatal. As infecções com confirmação laboratorial foram de 40,7% em UTI adulto, 24,7% em UTI pediátrica e 51,5% em UTI neonatal (GGTES/ANVISA, 2011). Quanto à densidade de incidência agregada de IPCS em UTI adulto, obteve-se 4,8 infecções por 1.000 CVC/dia com confirmação por meio de critérios clínicos, e 3,3 infecções por 1.000 CVC/dia com confirmação laboratorial (GGTES/ANVISA, 2011).

1.2 SEPSE E COLONIZAÇÃO RELACIONADA AO CATETER

A sepse ocorre pela presença de infecção associada às manifestações sistêmicas, é um processo de resposta inflamatória sistêmica à infecção suspeita ou confirmada. A sepse está relacionada às múltiplas interações entre o micro-organismo e o homem, levando a situações como infecção, síndrome da resposta inflamatória sistêmica, sepse, sepse grave, choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (LEVY *et al.*, 2003).

O *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus* definiu alguns conceitos úteis para o entendimento da sepse (LEVY *et al.*, 2003):

- a) Colonização – presença de micro-organismos em determinado local sem que ocorra dano ao hospedeiro.
- b) Infecção – presença de determinado agente que cause dano ao hospedeiro (ocorre a resposta inflamatória do hospedeiro ao micro-organismo).
- c) Bacteremia – presença de bactérias viáveis no sangue, podendo ser transitória e caracterizada por viremia, parasitemia e fungemia.
- d) Síndrome da resposta inflamatória sistêmica – caracterizada por resposta inespecífica do organismo a várias situações que geram inflamação como infecção, queimaduras, pancreatite, trauma, dentre outras. Para detecção são necessários duas das seguintes condições: temperatura $>38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ou $<36,0\text{ }^{\circ}\text{C}$; frequência cardíaca $>90\text{ bpm}$; frequência respiratória $>20\text{ ipm}$ ou $\text{P}_a\text{ CO}_2 <32\text{ mmHg}$; leucócitos $> 12.000/\text{mm}^3$ ou $<4.000/\text{mm}^3$ ou $>10\%$ de bastões.
- e) Sepse – síndrome da resposta inflamatória desencadeada por infecção bacteriana, viral, fúngica ou parasitária.
- f) Hipotensão – pressão arterial sistólica $<90\text{mmHg}$ ou uma redução de 40mmHg da pressão basal.
- g) Sepse grave – associada a disfunção orgânica, hipoperfusão tissular (caracterizada por oligúria, distúrbio mental agudo e/ou acidose láctica) ou hipotensão arterial.

- h) Choque séptico – hipotensão (sem outra causa) com hipoperfusão tecidual ocasionada por sepse. Precoce quando dura menos de uma hora (em resposta à infusão de solução cristalóide 0,5 – 1 litro), ou tardio com duração maior que uma hora e/ou necessidade de uso de aminas vasoativas.
- i) Disfunção de múltiplos órgãos e sistemas – alteração da função de órgãos de paciente grave, em que a homeostasia não pode ser mantida sem intervenção terapêutica. É primária se consequente à própria injúria (insuficiência respiratória secundária à pneumonia comunitária grave) e secundária se advinda da resposta orgânica do hospedeiro à condição mórbida (síndrome do desconforto respiratório agudo em enfermo com pancreatite aguda).

O diagnóstico é realizado pelos achados clínicos e laboratoriais conforme o Anexo 1 (essa definição diagnóstica será utilizada nesta pesquisa) e confirmado pelo isolamento do agente etiológico por meio de culturas de diferentes materiais biológicos.

Em estudo coorte em hospitais dos Estados Unidos que avaliou mais de 6.5 milhões de pacientes que apresentaram 192.980 casos de sepse grave, obteve a incidência de sepse grave de 3 casos por 1000 habitantes, ou seja, 751.000 casos/ano, que resultando em 215.000 mortes/ano em 28,6% dos casos (ANGUS *et al.*, 2001). No Brasil estudo coorte multicentrico e observacional em UTI identificou densidade de incidência de sepse de 57,9% por 1000 pacientes dia (IC 95%, 51,5 – 65,3) (SILVA *et al.*, 2004).

Outra questão a ser avaliada são as ICSRC principal causa de sepse nosocomial, sendo mais prevalentes em pacientes internados em UTI. A densidade de incidência de sepse varia de 3,9 a 30 episódios de bacteremia por 1000 cateteres dia (NNIS, 1999; SAFDAR; MAKI, 2004).

Uma estimativa de 4% de taxa de bacteremia associada ao cateter resultaria em 8000 casos de sepse relacionada ao cateter uma vez que a colonização bacteriana de CVC é um pré-requisito para sepse relacionada ao cateter (HANNAN *et al.*, 1999).

Devido à impossibilidade de identificar os cateteres colonizados que irão causar bacteremia e sepse, o método disponível para prevenir a sepse relacionada ao cateter é reduzir a colonização do cateter (HANNAN *et al.*, 1999). A colonização da ponta do cateter precede a infecção e se desenvolve por meio de duas vias

principais: a extraluminal e a intraluminal (Figura 2). Os micro-organismos acessam o cateter de várias formas (PIOZZI *et al.*, 2004):

- Colonização ou contaminação da pele do paciente com um micro-organismo transitório ou residente (durante inserção).
- Migração microbiana do local de inserção para o trato cutâneo.
- Colonização da ponta do cateter por um patógeno potencial (por meio de colonização da pele no óstio).
- Contaminação do canhão (conexão entre o sistema de infusão e o acesso vascular).
- Infusão de soluções contaminadas para manter o cateter permeável.
- Migração por via hematogênica de outro foco infeccioso e transdutores contaminados utilizados na monitorização hemodinâmica.

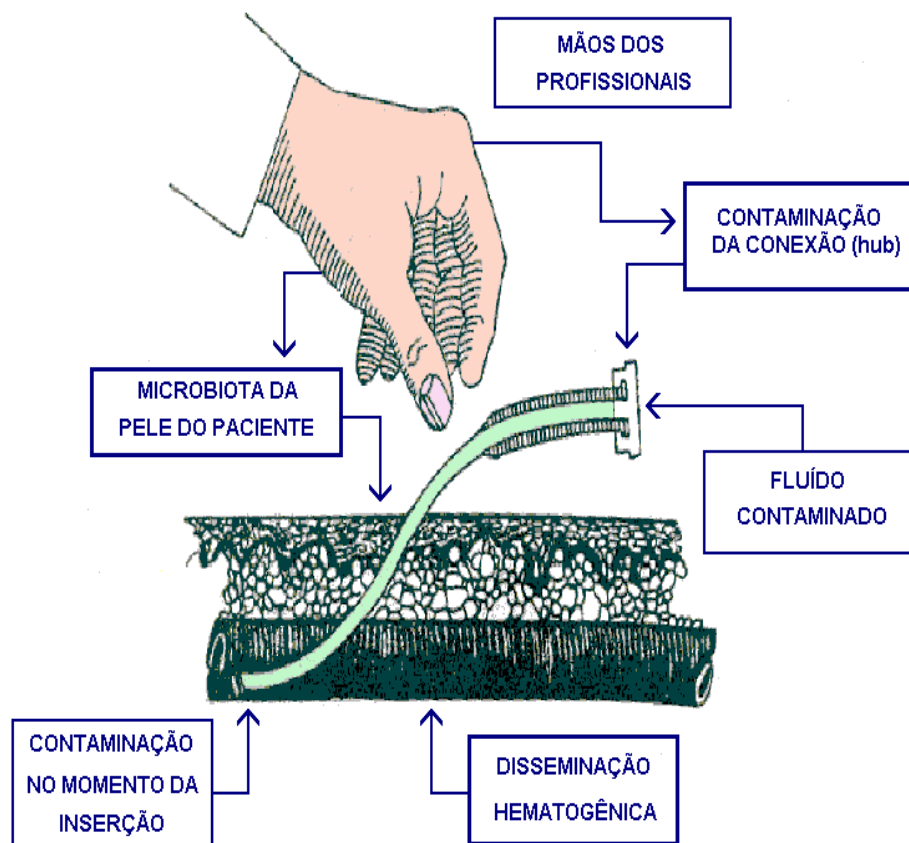


FIGURA 2 - PROCESSO DE CONTAMINAÇÃO DO CATETER
 FONTE: ANVISA (2009)

A colonização do cateter é definida pela detecção de micro-organismos sobre a superfície do mesmo. Na ausência de bacteremia, o termo infecção de cateter é utilizado quando a contagem de micro-organismos colonizadores excede

limites estabelecidos (WOLF *et al.*, 2008). A colonização é identificada como número de cateter com culturas positiva definida com cultura semi-quantitativa (≥ 15 Unidades Formadoras de Colônia [UFC] por segmento de cateter) positiva ou quantitativa ($\geq 10^2$ UFC por segmento de cateter) proximal ou distal do segmento do cateter, com o mesmo micro-organismo isolado no sangue e no cateter (O'GRADY *et al.*, 2011; CDC/NHSN, 2014).

As superfícies dos CVC são passíveis de colonização bacteriana, pois se tornam colonizados ou infectados devido à trombogenicidade e rigidez que contribui para lesão do endotélio vascular, tornando-se local propício para adesão bacteriana (SWINDLE *et al.*, 2005).

O biomaterial ideal para os dispositivos de acesso venoso não deve promover aderência microbiana, atividade de coagulação em cascata, ou inflamação local. As propriedades que revestem os cateteres tal como composição química, carga, hidrofobicidade, rugosidade e porosidade interferem na adesão bacteriana (KATSIKOIANNI; MISSIRLIS, 2004). As superfícies poliméricas irregulares promovem adesão bacteriana e deposição de biofilme; as taxas de infecção tendem a ser elevadas em material poroso e denso, indicando que as bactérias aderem aos poros (DAROUICHE, 2001). O Teflon® é um dos materiais poliméricos em que as bactérias não aderem-se facilmente, porém *Staphylococcus epidermidis* apresenta aderência a esse material, promovendo o aparecimento e deposição de biofilme (LOPEZ-LOPEZ; PASCUAL; PEREA, 1991; PASCUAL, 2002).

O biofilme se desenvolve quando micro-organismos aderem-se à uma superfície submersa do cateter e produzem polímero de matriz extracelular que facilitam a adesão, proporcionando uma matriz estrutural. Biofilme são compostos por uma única espécie ou múltiplas espécies microbianas, de acordo com o tipo de cateter e tempo de sua utilização no paciente; apresentam como característica distinta a presença de substâncias poliméricas extracelulares, principalmente polissacarídeos circundantes nas células (DONLAN, 2001).

Os micro-organismos mais frequentemente isolados nos biofilmes de cateteres são *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, e *Enterococcus faecalis* (RAAD *et al.*, 1992; ELLIOTT *et al.*, 1997). Quase 80% das infecções relacionadas a cateter central são causadas por *Staphylococcus coagulase negativa* e são tratadas com antibióticos, como a vancomicina, sem a necessidade de retirada do CVC. Porém, se

o CVC não for removido, há possibilidade de bacteremia em 20% dos pacientes (RAAD *et al.*, 1992).

1.3 REAÇÕES ADVERSAS

Em relação às reações adversas relacionadas à clorexidina há relatos desde urticária localizada até o choque anafilático. Porém, a prevalência de ocorrência desse evento ainda é desconhecida (HEINEMANN; SINAIKO; MAIBACH, 2002). Foi descrito quadro alérgico (urticária, angioedema, hipotensão e dispneia) em um paciente que utilizou clorexidina gel para toque retal, com recuperação total após tratamento com corticoide e adrenalina (BAE *et al.*, 2008).

Quanto a sulfadiazina de prata casos raros de leucopenia transitória foram relatados, bem como casos de aumento a sensibilidade à luz solar ou *rash* cutâneo (MONAFO; WEST, 1990). Foi relatado um caso de neuropatia sensorial associado ao uso de sulfadiazina de prata em úlcera de perna por período prolongado (PAYNE *et al.*, 1992).

O governo japonês comunicou o FDA (HEINEMANN; SINAIKO; MAIBACH, 2002) que 13 pacientes apresentaram efeitos adversos durante o uso de CVC impregnados com clorexidina e sulfadiazina de prata. Foram relatados taquicardia, hipotensão e dor torácica, e um paciente foi a óbito por causa desconhecida. As explicações para as reações ocorridas nessa população incluem aumento da exposição à clorexidina, e que resultou em maior sensibilidade; predisposição genética para reação à clorexidina. A venda desses cateteres iniciou em junho de 1996 e os eventos adversos iniciaram entre 25 de junho de 1996 e 24 junho de 1997, o produto foi retirado do mercado japonês pelo fabricante em 19 de agosto de 1997. Contudo aproximadamente 117.000 cateteres já foram comercializados, e o FDA não foi informada de reações de hipersensibilidade relacionadas aos cateteres impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata nos EUA (dos três milhões de cateteres vendidos em todo mundo desde 1990, 2,5 milhões estavam nos EUA) (KESSLER, 1998).

Guleri e colaboradores (2012), em revisão de literatura concluíram que uso prolongado de clorexidina para redução de infecção hospitalar tem o potencial para sensibilizar uma proporção de pacientes, elevando o risco se a exposição for contínua.

1.4 SEGURANÇA DO PACIENTE

Os cateteres centrais são imprescindíveis para o tratamento dos pacientes, entretanto não estão isentos dos riscos de infecção, pois são manipulados frequentemente pela equipe de saúde, tanto na inserção quanto na manutenção. A "Eliminação das infecções de corrente sanguínea associadas ao uso de CVC" é uma das 13 áreas do Programa de Segurança do Paciente, da Organização Mundial de Saúde (OMS), que tem o intuito de garantir a segurança do paciente e a qualidade em serviços de saúde (ANVISA, 2013a).

Essa iniciativa faz parte da Aliança Mundial para Segurança do Paciente, instituída pela OMS em 2004, e visa à socializar o conhecimento, conscientizar e conquistar o compromisso político de instituições e governos, lançar programas, gerar alertas sobre aspectos técnicos e sistêmicos, apoiar o desenvolvimento de políticas públicas e realizar campanhas internacionais com recomendações destinadas à segurança do paciente em todo mundo (WHO, 2004).

A ANVISA e o Ministério da Saúde (MS) assumiram, em 2004, o compromisso nacional para manter a segurança do paciente e a qualidade dos serviços de saúde, por meio da implementação de áreas de ação sugeridas pela OMS, em especial a relacionada às ICSRC, que tem por objetivo prevenir, controlar e eliminá-las nos serviços de saúde. A ANVISA e o MS lançaram em 2013 a Portaria n.º 529, que instituiu o Programa Nacional de Segurança do Paciente, para contribuir na qualificação do cuidado em saúde em território nacional (BRASIL, 2013a).

Ainda em 2013, por meio da publicação da RDC 36, a ANVISA e MS estabeleceram ações para promoção da segurança do paciente e melhoria da qualidade dos serviços de saúde, determinando a estruturação do Núcleo de Segurança do Paciente nos serviços, e desenvolvimento do Plano de Segurança do Paciente. Os princípios norteadores do Plano de Segurança do Paciente são a melhoria contínua do processo de cuidados e do uso da tecnologia da saúde; a

disseminação sistemática da cultura de segurança; a articulação e a integração dos processos de gestão de risco; e a garantia das boas práticas de funcionamento do serviço de saúde (BRASIL, 2013b).

Neste contexto, desde 2001 as infecções de cateter foram identificadas como um dos sete desafios no cuidado e segurança do paciente pelos CDC, os quais mantiveram como objetivo reduzir essa complicação em 50% em cinco anos (CDC, 2001). Instituições internacionais como o *United States Department of Health and Human Services* e *Health Care-associated Infection (HAI)*, tinha como objetivo reduzir em 75% as taxas de IPCS em cinco anos (HHS, 2009). A ANVISA e MS instituíram o Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, para o período de 2013 a 2015 e, no que se refere à ICS, a meta estabelecida é reduzir a incidência de IPCS relacionadas aos CVC em 15% entre pacientes internados em UTI (ANVISA, 2013b).

Outros *Guidelines* baseados em evidências também apoiam o uso de novas tecnologias como método para prevenir esse agravo, e conseqüentemente, auxiliar na segurança do paciente. Dentre elas, destacam-se os cateteres venosos centrais de segunda geração impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata (THE JOINT COMMISSION, 2012).

1.5 JUSTIFICATIVA

Os sistemas de saúde de diferentes países vêm sofrendo o impacto provocado pela elevação de gastos e restrição nos recursos, bem como a reestruturação dos serviços. Nesse contexto, os benefícios das tecnologias, e sua repercussão financeira na esfera pública, demandam informações consistentes sobre eficácia, efetividade, e segurança, a fim de subsidiar a formação de políticas e a tomada de decisão sobre seu uso (BRASIL, 2006), afinal resultados negativos são suficientes para impedir a comercialização de determinada tecnologia. Eficácia, efetividade e segurança são assim definidos (FLETCHER; FLETCHER, 2006; EL DIB; ATALLAH, 2006):

- Eficácia - é a probabilidade de que indivíduos de uma população definida obtenham benefício do uso de determinada tecnologia em determinado problema em condições ideais de uso, ou seja, em que as questões

relacionadas à intervenção, aderência ao protocolo e as funções orgânicas dos participantes da pesquisa estão sobre controle.

- Efetividade - é a probabilidade de que indivíduos de uma população definida obtenham benefício da aplicação de uma tecnologia em determinado problema em condições normais (condições ordinárias locais) de uso. A intervenção ocorre no mundo real, uma vez que o paciente se encontra no ambiente livre do seu dia a dia.
- Segurança - é uma intervenção que possui características que tornam improvável a ocorrência de algum efeito indesejável (efeitos colaterais e adversos) para o paciente.

No intuito de auxiliar nas decisões políticas referentes ao impacto das tecnologias em saúde, torna-se imprescindível a implementação da Avaliação das Tecnologias em Saúde (ATS), que estudam e avaliam, de forma multiprofissional, as implicações éticas, sociais, econômicas, e clínicas do desenvolvimento, difusão e incorporação da tecnologia em saúde (GOODMAN, 1998). A ATS busca investigar a eficácia, a efetividade, a segurança, os riscos, os custos, as relações de custo-efetividade, o custo-benefício, o custo-utilidade, a equidade, a ética e as implicações econômicas e ambientais das tecnologias (SILVA, 2003).

Portanto, para incorporar os CVC de segunda geração, impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata na prática clínica, é imprescindível identificar qual a melhor indicação do uso dessa tecnologia, a qual no Brasil, segundo informações do fabricante, é empregada somente em alguns estados.

Considerando que o CVC propicia benefícios na terapêutica de paciente hospitalizados, recomendar este produto, por meio da prática baseada em evidências (PBE), é o mesmo que embasar a tomada de decisão em relação ao uso de um ou de outro cateter, pois, na PBE, as decisões clínicas são pautadas nas melhores informações possíveis, resultantes de investigações que avaliem os benefícios, riscos e custos. Essa investigação requer uma pesquisa que sintetize as evidências científicas disponíveis sobre as implicações do uso das tecnologias, considerando a experiência profissional e a preferência do paciente (SILVA, 2003; HOUSE; OMAN, 2011).

A revisão sistemática é o método que auxilia na tomada de decisão sobre a tecnologia mais adequada aplicável na prática clínica. Por meio da revisão sistemática,

é possível selecionar a melhor evidência, testada e disponível, que auxilie na recuperação de saúde do paciente. Pois, esse método sintetiza informações sobre os efeitos das tecnologias por meio da avaliação de estudos de qualidade, que fornecem base para tomada de decisão na saúde (SILVA, 2003). No entanto, é imperioso avaliar a aplicabilidade dessa evidência para o problema do paciente, bem como nos programas de saúde pública.

Desta forma, nesta pesquisa, optou-se pela revisão sistemática, uma vez que sua finalidade é buscar por estudos primários que respondam a uma pergunta sobre a intervenção clínica que se quer utilizar. Ela é ampla e exaustiva, e os critérios de avaliação e a síntese dos resultados requerem método pré-determinado, com intuito de integrar a melhor evidência disponível para solução do problema (LIMA; SOARES, BACALTCHUK, 2000).

Com intuito de verificar a existência de revisões sistemáticas sobre o tema, foi realizada busca eletrônica nas bases de dados COCHRANE, MEDLINE/PUBMED, LILACS e EMBASE. Foram encontrados seis metanálises que avaliaram os cateteres impregnados por vários tipos de antimicrobianos (VEENSTRA *et al.*, 1999b; CASEY *et al.*, 2008; GILBERT; HARDEN, 2008; HOCKENHULL *et al.*, 2009; WANG *et al.*, 2010; LAI *et al.*, 2013), porém sem ênfase aos cateteres de segunda geração impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata, objeto dessa pesquisa. As metanálises não abordam os desfechos sepse, mortalidade, infecção no local de inserção e reações adversas descritos nesta pesquisa para os cateteres de segunda geração impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata.

Deste modo, a justificativa de aprofundamento nessa temática reside na carência de um sumário de evidências. A revisão sistemática com metanálise será o instrumento desta pesquisa para avaliar a efetividade e segurança da segunda geração de CVC impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata para apoiar as decisões clínicas de seu uso, pois segundo Rupp e colaboradores (2005) a produção e comercialização dos cateteres de primeira geração impregnados por clorexidina e sulfadiazina estão sendo excluídos gradualmente do mercado pelo fabricante. Assim, cateteres de segunda geração impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata disponíveis comercialmente, devem ser estudados para que se demonstre, ou não sua efetividade e segurança na prevenção de ICSRC.

Considerando a especificidade para o uso dos cateteres de segunda geração impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata em pacientes hospitalizados,

essa pesquisa se propõe a buscar evidências que subsidiem a tomada de decisão da incorporação desse cateter na prática clínica, a partir do seguinte questionamento:

- Qual a efetividade e segurança dos cateteres venosos centrais de segunda geração, impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata, em pacientes hospitalizados, na prevenção de infecções de corrente sanguínea relacionada ao cateter, quando comparados a outros cateteres?

1.6 OBJETIVO

1.6.1 Objetivo geral

Avaliar a efetividade e segurança do uso de cateteres venosos centrais de segunda geração, impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata, comparados com outros cateteres impregnados ou não, na prevenção de infecção de corrente sanguínea em pacientes hospitalizados.

2 REFERENCIAL TEÓRICO-METODOLÓGICO

Neste capítulo, são abordados, a fim de traçar um panorama sobre os tópicos centrais da investigação, a prática baseada em evidências e as revisões sistemáticas. São descritos fundamentos teóricos e conceituais desses temas e suas relações com a avaliação tecnológica em saúde.

2.1 A PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS (PBE)

A PBE surgiu na década de 1970 quando um grupo de epidemiologistas clínicos da *McMaster University* (Toronto - Canadá), liderados pelos pesquisadores David Sackett, Brian Haynes, Peter Tugwell e Victor Neufeld, publicaram uma série de estudos no *Canadian Medical Association Journal*, nos quais descreviam como analisar criticamente uma evidência de processos clínicos, em ambiente hospitalar. Gordon Guyatt, em 1990, em continuidade ao trabalho do grupo pioneiro, realizou o treinamento de profissionais de saúde sobre a PBE que abrangia a medicina, enfermagem, odontologia e nutrição (DRUMMOND; SILVA, 1998; CLARIDGE; FABIAN, 2005).

Assim, a PBE foi definida como uma abordagem aos cuidados de saúde em que se utiliza a melhor evidência possível, ou seja, a informação disponível mais adequada, para a tomada de decisão. A decisão é complexa e considera também as características, as situações e as preferências dos pacientes; reconhece que a saúde é individualizada, sujeita a mudanças e envolve incertezas e probabilidades (SACKETT *et al.*, 1991; SAKETT *et al.*, 1997; McKIBBON, 1998; STOTTS, 1999).

O uso da evidência clínica norteia a decisão clínica e, conseqüentemente, reduz os danos ao paciente (ATALLAH; CASTRO, 1998). Desta forma, a PBE é constituída por alguns elementos, a saber: técnicas de tomada de decisão, acesso às informações científicas e análise da validade, a fim de averiguar a eficiência e a efetividade. Esses elementos avaliam a clínica, o processo de integração, e a aplicação das evidências externas à realidade observada (FRIENDLAND *et al.*, 2001).

Há necessidade de avaliação dos riscos e benefícios do emprego de determinadas práticas ou intervenções, destacam-se aqui as preocupações, expectativas, fatores culturais e ambientais dos pacientes envolvidos nesse processo. A PBE apresenta desmembramentos em diversas áreas do conhecimento como medicina baseada em evidências, enfermagem, fisioterapia, odontologia, entre outras. Essas designações são derivadas do conceito da PBE, embora mantenham características que identificam a construção do próprio conceito e respeitam a especificidade das diferentes práticas. Na sequência são abordadas as áreas da medicina e da enfermagem.

Em 1992, surgiu a denominação **Medicina Baseada em Evidências** (MBE) definida como aquela que apresenta enfoque na solução de problemas da prática clínica, para tomada de decisão a partir da melhor evidência possível, levando em conta o cuidado do paciente de forma individualizada (SACKETT *et al.*, 1996).

O epidemiologista Archie Cochrane, devido às limitações dos recursos sanitários britânicos, afirmou a impossibilidade do emprego de ensaios clínicos aleatórios como suporte para a tomada de decisão clínica. Ele propôs a criação de uma rede internacional de revisores, os quais, periodicamente, deveriam revisar todos os ensaios clínicos de relevância. Em 1992, em homenagem às ideias propostas por Cochrane, surgiu a *Cochrane Collaboration*, rede internacional de informações que contém os ensaios clínicos com informação científica na prática médica (CLARIDGE; FABIAN, 2005).

Em 1997, foi recomendado no *Canadian National Health Forum* que um dos objetivos do setor de saúde fosse o desenvolvimento de um sistema de saúde baseado em evidências, no qual as decisões seriam tomadas pelos prestadores de serviço de saúde, administradores, formuladores de políticas e pacientes, com base em evidências científicas adequadas e de alta qualidade (NATIONAL FORUM HEALTH, 1997).

Para nortear os cuidados em saúde, a MBE tem como compromisso a busca explícita e honesta das melhores evidências científicas da literatura médica, e se concentra na análise apurada de métodos pelos quais as informações são obtidas (SACKETT *et al.*, 1996). A MBE tem como propósito enfrentar a lacuna entre a pesquisa e a prática, e fundamentando-se na aplicação do conhecimento básico de epidemiologia e bioestatística para avaliar a evidência clínica quanto a sua validade e utilidade potencial (SACKETT *et al.*, 1997).

Para Greenhalgh (2008, p.19), a MBE é o:

uso de estimativas matemáticas do risco benefício e dano derivadas de pesquisas de alta qualidade sobre amostras populacionais, para informar a tomada de decisões clínicas no diagnóstico, na investigação ou no manejo de pacientes individuais.

As concepções de MBE não se baseiam apenas no conhecimento tácito e experiência clínica não sistematizada, compreende um processo que integra a competência clínica individual com os achados gerados pelas pesquisas existentes e princípios da epidemiologia clínica, avalia o desenho, condução e análise da pesquisa (ATALLAH; CASTRO, 1998; HOUSER; OMAN, 2011).

As preferências, valores pessoais e as experiências anteriores dos pacientes são valorizados e considerados para tomada de decisão, bem como a participação na decisão para a melhor conduta adotada (HERBERT *et al.*, 2011).

Segundo Straus e colaboradores (2005) a MBE compreende cinco passos:

- 1) Converter a necessidade de informação em uma pergunta estruturada.
- 2) Buscar a melhor evidência para responder a questão elaborada.
- 3) Avaliar a evidência em relação à validade, importância e aplicabilidade.
- 4) Integrar a avaliação crítica com a competência clínica, valores e circunstâncias do paciente.
- 5) Avaliar a efetividade e eficiência na realização dos passos anteriores.

Esse novo paradigma mantém o emprego da experiência pessoal e da intuição clínica para a elaboração do cuidado, mas exige que o profissional desenvolva, de forma crítica, a avaliação e a validação de publicações científicas para tomada de decisão desse cuidado.

Do movimento da MBE surgiu a **Enfermagem Baseada em Evidências** (EBE) que auxilia na melhoria da qualidade da assistência de enfermagem prestada. Em 2003, a *Sigma Theta Tau International Honory Society of Nursing* comprometeu-se em incentivar e buscar recursos para EBE (DICKENSON-HAZARD, 2005) a fim de auxiliar enfermeiros a realizá-la. Foram criados centros de enfermagem e periódicos científicos como *Evidence-Based Nursing* e *Wordvives on Evidence-Based Nursing*. A Associação de Enfermeiras de Michigan - Estados Unidos desenvolveu o projeto *Conduct and Utilization of Research in Nursing*, sendo um dos primeiros modelos para

utilização da pesquisa na prática, com ênfase no cenário institucional, tendo como responsabilidade estimular e dar suporte para essas mudanças (CRANE, 1995).

Assim, como na MBE, alguns conceitos foram desenvolvidos para definir a EBE a qual, para Stetler e colaboradores (1998) é uma abordagem para a enfermagem empregar os resultados de pesquisas, por meio consensos entre especialistas, bem como por experiência profissional confirmada na prática clínica, ao invés de experiências isoladas e não sistematizadas, rituais e opiniões sem fundamentação.

Outros autores (ESTARBROOKS, 1998; INGERSOL, 2000; MUIR-GRAY, 2004) a definem como o uso consciente, explícito e criterioso de informações derivadas de teorias e pesquisas para a tomada de decisão sobre o cuidado a ser prestado, englobando as necessidades e preferências do paciente e expectativas da sociedade.

Alguns elementos são utilizados para tomada de decisão: as evidências são aplicadas considerando-se o ambiente de cuidado, os recursos disponíveis, o discernimento e especialidade do enfermeiro, bem como o conhecimento acerca do paciente (PARAHOO, 2000; PRAVIKOFF; TANNER; PIERCE, 2005). E algumas estratégias são sugeridas por Ciliska e colaboradores (2001) para que as instituições auxiliem no desenvolvimento da EBE:

- a) Permitir que os enfermeiros tenham tempo para essas atividades (frequentar bibliotecas, aprender a realizar buscas eletrônicas, proporcionar encontros para discussão das evidências encontradas)
- b) Formalizar comissões de pesquisa, vincular técnicos com enfermeiros assistenciais e desses com o corpo docente de pesquisadores
- c) Disponibilizar acesso *online* das principais bases de dados de enfermagem.

A utilização desse método na enfermagem, alicerçada ao pensamento crítico e na competência do enfermeiro, fornecem subsídios para determinar as necessidades diagnósticas e as condutas no cuidado adotado, pautado nas melhores evidências científicas.

2.2 AVALIAÇÃO TECNOLÓGICA EM SAÚDE (ATS)

Para investigação de uma inovação tecnológica, no caso desta pesquisa os CVC de segunda geração impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata, emprega-se o processo de **Avaliação Tecnológica em Saúde (ATS)**.

A ATS constitui o contínuo processo de análise e síntese dos benefícios para a área da saúde, bem como das consequências econômicas e sociais que o uso dessa tecnologia produz. Destarte, não essa se preocupa apenas com a eficácia, mas também com os benefícios e ausência de danos para os pacientes (AUGUSTOVSKI; PICHON-RIVIERE; RUBINSTEIN, 2010).

O termo ATS inicialmente surgiu em 1990 na Austrália, no Canadá, e em alguns países da Europa, com intuito de avaliar a tecnologia a ser empregada em seus respectivos sistemas de saúde (NEUMANN; ROSEN; WEINSTEIN, 2005). No Brasil o MS, por meio de suas ações e diversas secretarias como a Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) e Secretaria de Atenção à Saúde (SAS), determinou-se o emprego da ATS para avaliação das tecnologias a serem incorporadas no Sistema Único de Saúde (SUS) e no sistema de saúde suplementar (BRASIL, 2010).

Diversos fóruns de debate ocorreram no campo do direito, da MBE, da avaliação econômica, da gestão do SUS e na saúde suplementar, a fim de identificar a necessidade da implementação de política nacional para avaliação, incorporação e gestão de tecnologias no sistema de saúde (BRASIL, 2010). Assim, a Portaria n.º 2.690, de 5 de novembro de 2009, instituiu a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde, que busca consolidar as diretrizes gerais de atuação dos envolvidos na avaliação e gestão de tecnologias em saúde do Brasil (BRASIL, 2009).

Destaca-se o Sistema de Informação da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (SisRebrats), lançado em 2009, instrumento que favorece a interação entre os membros da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats) e a comunidade, configurando-se meio de divulgação de estudos e disseminação do conhecimento. Na Rebrats encontram-se os projetos e os trabalhos finalizados, tais como revisões sistemáticas, avaliação econômica em saúde e pareceres técnico-científicos (BRASIL, 2013c).

A ATS compreende muitas dimensões, entre elas a acurácia (de tecnologias diagnósticas), eficácia (benefício de uma tecnologia em condições ideais), efetividade (benefícios da tecnologia em condições locais), segurança (efeitos colaterais e adversos), custo-efetividade, custo-utilidade, impacto, equidade e ética (SILVA, 2004).

Acrescenta-se o fato de a ATS utilizar métodos de análise e síntese para avaliar as evidências científicas de forma quantitativa, como as revisões sistemáticas e metanálises, as evidências sobre efeitos, a análise de decisão e a análise custo-efetividade. Os tipos de estudo e a forma de interpretá-los dependem do efeito da tecnologia que se pretende avaliar, tais como benefício ou dano, diagnóstico, prognóstico ou tratamento (MULROW; LOHR, 2001). As implementações desses resultados podem ser dificultadas pelas limitações metodológicas e flexibilidade orçamentária, disponibilidade de recursos e custos transacionais (SILVA, 2004).

2.3 REVISÃO SISTEMÁTICA COMO MÉTODO DA PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

A revisão sistemática é um tipo de investigação que visa reunir, avaliar criticamente e conduzir uma síntese dos resultados de estudos primários (COOK; MULROW; HAYNES, 1997). Este método responde a uma pergunta claramente formulada, por meio de método sistemático e explícito, que elege, e avalia as pesquisas relevantes, recolhe e analisa os estudos incluídos na revisão (CLARKE; HORTON, 2001). Os sujeitos da investigação (unidade de análise) são os estudos primários selecionados de forma sistemática e predefinida; os estudos primários são os ensaios clínicos aleatórios, de acurácia ou coorte, que são escolhidos de acordo com a pergunta que se pretende responder (CLARKE; HORTON, 2001).

Assim, a revisão sistemática foi definida por um grupo de cientistas reunidos em Potsdam (Alemanha), em 1995, como recurso que permite aplicar estratégias científicas que limitem o viés da seleção de artigos; dessa forma, proporciona avaliação crítica e sintetizada dos estudos relevantes para determinado assunto (PERISSÉ; GOMES; NOGUEIRA, 2001). Ela difere das revisões tradicionais uma vez que é desenvolvida com rigor metodológico, e estabelece se as descobertas científicas são consistentes. Destacam-se como princípios gerais a exaustão na busca de estudos

analisados, a seleção justificada dos critérios por meio de inclusão e exclusão explícitos, avaliação da qualidade metodológica e a utilização de técnicas estatísticas para quantificação do efeito dos tratamentos (LIMA; SOARES, BACALTCHUK, 2000; CILISKA; CULLUM; MARKS, 2001).

A revisão sistemática é classificada em quantitativa ou qualitativa. As qualitativas não empregam métodos estatísticos para sumarizar os resultados dos estudos primários sob um único parâmetro clínico-epidemiológico, como *Odds Ratio* (OR), Risco Relativo (RR), Número Necessário para Tratar (NNT), sensibilidade entre outras (BERWANGER *et al.*, 2007). As quantitativas, ou metanálise, acrescentam a análise estatística dos resultados de diversos estudos, e são realizadas com pelo menos dois estudos homogêneos e que possui maior relevância clínico-epidemiológica. Porém, alguns fatores como heterogeneidade e inconsistência nos resultados podem dificultar a união de diferentes estudos sob uma única medida (BERWANGER *et al.*, 2007).

A revisão sistemática apresenta vantagens e desvantagens, conforme apontam Atallah e Castro (2002) (Quadro 1).

VANTAGENS	DESVANTAGENS
Utiliza metodologia reprodutível, portanto científica.	Consome tempo, não leva menos que três meses na mão de pessoas experientes, podendo chegar a um ano.
Previne duplicação desnecessária de esforços, ou seja, quando se completa a revisão ela não precisa ser repetida por outro grupo.	Envolve trabalho intelectual desde a formulação da pergunta, desenvolvimento da estratégia para pesquisa, comparação dos trabalhos e interpretação dos dados. Há tarefa braçal na cópia de artigos e na realização dos resumos.
Previne controvérsias na literatura, uma vez que não é o número de resultados favoráveis que conta, mas a somatória de todos os casos adequadamente estudados.	Não consegue melhorar diretamente a qualidade dos estudos que compõem a revisão sistemática, pode apenas recomendar que novos estudos não cometam os mesmos erros e promove, sistematicamente a melhoria da qualidade dos ensaios clínicos a serem desenvolvidos.
Antecipa em várias décadas o resultado de grandes ensaios clínicos, que ainda esperam para ser realizados devido a dificuldades técnicas e financeiras.	São necessários pelo menos dois profissionais para avaliar os ensaios clínicos.
Detecta tratamentos inadequados em estágios mais iniciais de seu uso, salvando grande número de pacientes de efeitos adversos de tratamentos desnecessários.	
Aumenta a precisão dos resultados, pois o intervalo de confiança se estreita.	
Define em que área mais ensaios clínicos são necessários.	
Economiza recursos em assistência médica.	
Auxilia decisões políticas de saúde.	
Pode ser atualizada, com inclusão de novos ensaios clínicos publicados, os quais, se forem de boa qualidade, serão incluídos na metanálise.	

QUADRO 1 - VANTAGENS E DESVANTAGENS DA REVISÃO SISTEMÁTICA
 FONTE: Atallah e Castro (2002)

Outro item que auxilia nas revisões sistemáticas é a classificação do nível de evidência, que ainda não possui consenso. Ao longo dos anos foram desenvolvidas diversas formas de classificar os estudos, considerando que os de maior validade e confiabilidade são os de melhor evidência. No que se refere às questões clínicas, aconselha-se a associação do nível de evidência ao grau de recomendação para cada procedimento (BORK, 2005).

Destaca-se o modelo de Escala de Avaliação do Grau de Recomendação e Evidência dos estudos propostas pelo centro de MBE de Oxford-Inglaterra, fundamentada na premissa de que o grau de recomendação varia de acordo com o enfoque da pesquisa e com o desenho da pesquisa em si. Nobre e Bernardo (2006) adaptaram essa escala para uso no Brasil (Quadro 2).

GRAU DE RECOMEN- DAÇÃO	NÍVEL DE EVIDÊNCIA	ESTUDOS TERAPÊUTICOS
A	1A	Revisão sistemática (com homogeneidade) de ensaios clínicos controlados e randomizados.
	1B	Ensaio clínico controlado e randomizado com intervalo de confiança estreito.
	1C	Resultados terapêuticos do tipo "Tudo ou Nada"
B	2A	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Estudo observacional de resultados terapêutico (outcome research) e estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática (com homogeneidade) estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos, com materiais biológicos ou modelos animais.

QUADRO 2 - GRAU DE RECOMENDAÇÃO E NÍVEIS DOS ESTUDOS TERAPÊUTICOS, EM FUNÇÃO DO DESENHO DE PESQUISA, BASEADO NO CENTRO DE MBE DE OXFORD-INGLATERRA
 FONTE: Nobre e Bernardo (2006)

Constata-se que não há critério único para a análise de evidência de estudos. As classificações apresentadas sustentam que para processos decisórios de intervenções terapêuticas/prevenção, a revisão sistemática seja considerada de melhor nível, seguido de ensaios clínicos controlados randomizados, desde que submetidos a critérios que acrescentem o nível de evidência. Aqueles com grau de recomendação A são definidos como forte; o grau de recomendação B, moderada; e o grau de recomendação C, fraca (NOBRE; BERNARDO, 2006).

Nos ensaios clínicos randomizados, os participantes do estudo são alocados, aleatoriamente por um processo específico (randomização por programa de computador, ou por outros métodos de sorteio) para definir quem é incluído no grupo intervenção ou controle. Ambos os grupos são acompanhados por um período de tempo e são analisados os desfechos. As questões que mais se enquadram neste tipo de delineamento são intervenções, e se relacionam com tratamento ou prevenção de agravos (GREENHALGH, 2008).

Nesse contexto, com o objetivo de preparar, manter e disseminar as revisões sistemáticas na área da saúde, a *Cochrane Collaboration* instalou vários centros em países europeus (França, Alemanha, Grã-Bretanha, Espanha, Itália, Holanda e Dinamarca), no Canadá, China, Austrália, Nova Zelândia, África do Sul e Brasil. A fim de promover a padronização das revisões sistemáticas, a Cochrane desenvolveu o programa *Review Manager (RevMan)* para preparar e manter as revisões atualizadas, esse é uma ferramenta de uso obrigatório para autores *Cochrane* para preparar e editar a revisão (HIGGINS; GREEN, 2011).

Para a execução da revisão sistemática existem etapas a serem seguidas, uma delas é o *CRD Report (Centre for Reviews and Dissemination)*, da Universidade de York (Inglaterra), que recomenda nove etapas agrupadas em três estágios (KHAN *et al.*, 2000). Há também as recomendações do *Cochrane Handbook* (HIGGINS; GREEN, 2011), as quais indicam sete etapas ou passos para a realização da revisão sistemática. Esta foi a recomendação escolhida para esta pesquisa.

2.3.1 Primeiro passo – Formulação da pergunta e critérios de inclusão

A revisão sistemática se inicia com a formulação de uma pergunta na qual se define o paciente/doença, a intervenção, a comparação e os desfechos, base da decisão do que deve, ou não, ser incluído na revisão, quais são as estratégias adotadas para identificar os estudos e os dados que serão coletados de cada estudo. Perguntas mal formuladas levam a decisões errôneas.

Para tanto, alguns autores (BERNARDO; NOBRE; JATENE, 2004; AKOBENG, 2005; HIGGINS; GREEN, 2011) propõem a estratégia **PICO** que representa um acrônimo:

- **P** - paciente, grupo ou problema, com uma condição particular ou problema de saúde.
- **I** - intervenção de interesse: terapêutica (drogas), preventiva (vacinas), diagnóstica (exames), prognóstica, administrativa ou econômica.
- **C** – comparação entre alternativas de intervenção (placebo, outras drogas, cirurgia).
- **O** - *Outcomes*, desfecho clínico, resultado esperado.

Perguntas de pesquisa bem construídas possibilitam a definição correta de quais informações são necessárias para resolução da questão de pesquisa (BERNARDO; NOBRE; JATENE, 2004).

2.3.2 Segundo passo – Localização dos estudos

Após a elaboração da pergunta selecionam-se as principais bases de dados eletrônicas, além de outras fontes, tais como trabalhos publicados em anais e congressos, estudos de especialistas e buscas manuais em periódicos não disponíveis em bases de dados, referências listadas nos estudos identificados, e contato com pesquisadores.

Utilizam-se fontes de busca primárias ou secundárias. As primárias são assim classificadas quando os trabalhos publicados, de forma integral ou resumida, encontram-se na sua forma original. São consideradas secundárias quando as informações originais são produzidas, comentadas e avaliadas criticamente, conforme o método preconizado pela epidemiologia clínica (BERNARDO; NOBRE; JATENE, 2004). Dentre as fontes primárias destacam-se:

- a) MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) – Maior componente da PubMed é a principal base de dados do *National Library of Medicine* (NLM).
- b) EMBASE (*Excerpta Medica Database*) - Banco de dados eletrônico europeu da Editora Elsevier.

- c) CINAHL (*Cumulative Index to Nursing and Health Literature*) - Banco de dados que fornece indexação de periódicos científicos no campo da enfermagem e da saúde.
- d) LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) - Base de dados cooperativa do Sistema BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) contém artigos de revistas da área da saúde, teses, capítulos de livros, anais de congressos e conferências, relatórios técnico-científicos e publicações governamentais.
- e) Web of Science - Base de dados de referência multidisciplinar que integrada à base ISI Web of Knowledge, oferece ferramenta para análise de citações de referências.

Quanto às fontes secundárias citam-se:

- a) *Cochrane* - Fonte atualizada sobre MBE, incluindo Base de dados *Cochrane* de revisões sistemáticas.
- b) *Clinical Evidence* - Base de dados internacional que disponibiliza um conjunto de recursos à MBE.
- c) *Bandolier* - Jornal independente sobre cuidados de saúde baseada em evidências, escrito por cientistas da Oxford Reino Unido.

É recomendado que a busca compreenda três bases de dados consideradas mais relevantes: *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), MEDLINE e EMBASE. Conforme o tema da revisão são selecionadas bases de dados nacionais, regionais e de assuntos específicos (LEFEBVRE *et al.*, 2011).

Para cada uma dessas bases utiliza-se uma estratégia de busca de estudos disponíveis *online*. Algumas delas operam com o Tesaurus⁵, definido como vocabulário controlado de termos que representa hierarquias, relações de equivalência, pertinência e associação de descritores, para que o usuário encontre a informação que precisa com a menor margem de erro. Esse instrumento é destinado à indexação e à recuperação de documentos e informações em determinado campo do saber (ANSI/NISO, 2005).

⁵ Tesouro é uma palavra ou grupo de palavras que indica um conceito (GOMES; CAMPOS, 2004). Os descritores são os termos escolhidos para representar um conceito, utilizado para a recuperação de um determinado assunto.

Outras bases utilizam o *Medical Subject Headings* (MeSH) que oferece um modo de recuperar informações, permitindo o uso de diferentes terminologias para os mesmos conceitos. A organização dos termos ou descritores é realizada de forma hierárquica para encontrar as palavras-chave apropriadas. O MeSH subsidia o tesouro na base PUBMED e CINHALL; na EMBASE os descritores recebem o nome de Emtree. Outra forma de buscar os termos é por meio dos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS) disponíveis no Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME) (LIMA, 2009).

Além dessas, outra ferramenta utilizada para a estratégia de busca é o uso de símbolos de truncagem que encontram palavras no singular ou plural e variações de escrita. Dentre os símbolos, destacam-se o asterisco (*) que recupera qualquer quantidade de caracteres ou nenhum, o cifrão (\$) que recupera um ou nenhum caractere e encontra variações em grafias em inglês britânico e americano, e o símbolo de interrogação (?) que recupera um único caractere e variações em grafias. Assim, os símbolos são empregados dentro de uma palavra ou frase, ou no final delas, porém nunca no início. Para o funcionamento correto, os termos de busca devem ter pelo menos três caracteres definidos, e para busca da palavra exata, é necessário o uso de aspas (" "). Podem ser associados aos caracteres de truncagem dentro das aspas, com a finalidade de recuperar as variações de formas no plural ou diferenças de grafia (HIGGINS; GREEN, 2011).

Os operadores *booleanos* também são utilizados como ferramenta de busca de estudos *online*. São palavras da língua inglesa que definem, na base de dados, como deve ser feita a combinação entre os descritores ou palavras do texto (HIGGINS; GREEN, 2011):

- **AND** ou **E**: equivale à expressão "com todas as palavras". Os resultados recuperados devem conter um termo **e** outro; tem como característica restringir a busca.
- **OR** ou **OU**: amplia a pesquisa e equivale a "com qualquer uma das palavras". Os resultados recuperados devem conter um termo **ou** outro.
- **NOT** ou **Não**: exclui um dos termos da pesquisa, equivalendo a expressão "sem a(s) palavra(s)".

As revisões sistemáticas utilizam os resultados da "literatura cinzenta" que afeta, significativamente, os resultados da revisão e deve ser tratada como fonte

potencial de inclusão de estudos. Ela é entendida como a literatura que não foi formalmente publicada em livros ou artigos científicos (SCHMUCKE *et al.*, 2013).

O contato com fabricantes, especialistas, revistas especializadas e anais de congresso é outra forma de localizar os estudos sobre o tema escolhido para a revisão.

2.3.3 Terceiro passo – Coleta de dados e seleção dos estudos

A seleção do estudo é feita de forma independente, observando-se o tipo de pergunta e tipo de estudo. Essa fase é conduzida por dois ou mais pesquisadores que, primeiro, avaliam os títulos dos resumos de todos os estudos identificados e, na sequência, avaliam o texto completo. Em caso de discordância sobre a inclusão é necessária a opinião de um terceiro pesquisador (HIGGINS; GREEN, 2011).

Um formulário é predelineado para a coleta de dados e abrange variáveis que definem os critérios de elegibilidade, o método, a população incluída, o número de indivíduos em cada grupo, as intervenções e os desfechos. Publicações duplicadas devem ser detectadas observando se coincidem os nomes dos autores, a localização do estudo, o número de participantes, as intervenções, a data e a duração do estudo. Após essa avaliação é selecionado o estudo mais recente e (ou) com informações mais completas (HIGGINS; GREEN, 2011).

Para avaliar a concordância entre os pesquisadores utiliza-se a estatística Kappa, que é baseada no número de respostas concordantes ou o número em que o resultado é o mesmo entre os revisores. Esta medida varia de 1 (concordância completa) até -1 (discordância completa), um valor de 0 indica que o grau de concordância é exatamente igual ao esperado pelo acaso (HULLEY *et al.*, 2008).

Os estudos que não preenchem os critérios de elegibilidade devem ser citados e explicados os motivos da eliminação, no entanto, não são listados os que não atendam aos requisitos mínimos (tipo de participantes, tipos de intervenções e tipo de estudo) (HIGGINS; GREEN, 2011).

2.3.4 Quarto passo – Avaliação da qualidade dos estudos

A validade interna e externa é outro item avaliado; a interna corresponde ao fato de o estudo responder a uma questão de pesquisa de forma apropriada, livre de vieses. A validade externa está associada à pergunta de pesquisa adequada ao estudo, e a aplicabilidade dos resultados dessa pesquisa para outras realidades (HIGGINS; GREEN, 2011).

O uso de escalas para avaliação da qualidade ou risco de viés é desencorajada pela *Cochrane*, pois o cálculo de uma pontuação envolve atribuição de pesos para os diferentes itens da escala, sendo difícil justificar a pontuação atribuída. No entanto, para conhecimento citam-se algumas escalas e listas utilizadas para esse fim, como a lista de Delphi (VERHAGEN, 1998) e duas escalas validadas de Jadad (JADAD, 1996) e a de Maastricht (VET, 1997).

Higgins e Green (2011) discorrem acerca dos principais vieses, definidos como um erro sistemático que provoca desvio da verdade em resultados ou inferências, e podem ocasionar subestimação ou superestimação do efeito de uma intervenção (Quadro 3):

TIPOS DE VIÉS	DESCRIÇÃO	INFORMAÇÃO RELEVANTE
Viés de Seleção	Diferenças sistemáticas entre os grupos comparados.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Randomização. ▪ Alocação.
Viés de Intervenção	Diferenças sistemáticas nos cuidados fornecidos, independente da intervenção avaliada.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mascaramento dos participantes. ▪ Ameaças potenciais à validade do estudo.
Viés de Aferição	Diferenças sistemáticas entre os grupos quanto à avaliação dos desfechos.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mascaramento dos avaliadores. ▪ Ameaças potenciais à validade do estudo.
Viés de Seguimento	Diferenças sistemáticas nas perdas dos estudos.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dados incompletos sobre os principais desfechos.
Viés de Informação	Diferenças sistemáticas entre as informações apresentadas e não apresentadas nos relatórios de estudos.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Especificação dos potenciais desfechos. ▪ Dados incompletos sobre os principais desfechos.

QUADRO 3 - TIPOS DE VIESES, DESCRIÇÃO E INFORMAÇÃO RELEVANTE PARA SUA IDENTIFICAÇÃO
 FONTE: Adaptado de Higgins e Green (2011)

A colaboração *Cochrane* dispõe de uma Ferramenta para avaliação do risco de viés (Quadro 4).

DOMÍNIO	SUPORTE PARA JULGAMENTO	JULGAMENTO DO AUTOR DA REVISÃO E CRITÉRIOS PARA JULGAMENTO
Viés de Seleção		
1. Geração da sequência aleatória	Descrever em detalhe o método utilizado para gerar a sequência aleatória, a fim de permitir avaliar se foi possível produzir grupos comparáveis.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Baixo Risco de viés: Tabela de números randômicos; Geração de números randômicos por computador; Arremesso de moeda; Embaralhamento de cartões ou envelopes; Jogando dados; Sorteio; Minimização. ▪ Alto risco de viés: Sequência gerada por data par ou ímpar de nascimento; por alguma regra com base na data (ou dia) de admissão; por alguma regra baseada no número do prontuário do hospital ou clínica; Alocação pelo julgamento do profissional; pela preferência do participante; baseada em resultados de exames ou testes prévios; pela disponibilidade da intervenção. ▪ Risco de viés incerto: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento.
2. Ocultação de alocação	Descrever em detalhes o método utilizado para ocultar a sequência aleatória, para determinar se a alocação de intervenções pôde ser prevista antes ou durante o recrutamento dos participantes.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Baixo risco de viés Ocultação de alocação por uma central; Recipientes de drogas numerados de forma sequencial com aparência idêntica; Envelopes sequenciais numerados, opacos e selados. ▪ Alto risco de viés Utilizando um processo aberto de randomização (exemplo: lista randômica de números); Envelopes sem critérios de segurança (exemplo: envelopes não selados, ou que não sejam opacos ou que não sejam numerados sequencialmente); Alternância ou rotação; Data de nascimento; Número de prontuário; Qualquer outro procedimento que não oculte a alocação. ▪ Risco de viés incerto Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento. Quando a ocultação for realizada por meio de envelopes e não estiver claro que foram selados ou opacos.
Viés de performance		
1. Cegamento de participantes e profissionais Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)	Descrever todas as medidas utilizadas para cegar participantes e profissionais envolvidos em relação a qual intervenção foi dada ao participante. Fornecer informações se realmente o cegamento foi efetivo.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Baixo risco de viés: Estudo não cego ou cegamento incompleto, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não se altera pela falta de cegamento; Cegamento de participantes e profissionais, assegurando, que é improvável que o cegamento tenha sido quebrado. ▪ Alto risco de viés: Estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento; Tentativa de cegamento dos participantes e profissionais, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho influenciado pela falta de cegamento. ▪ Risco de viés incerto: Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés; O estudo não relata esta informação.

QUADRO 4 - FERRAMENTA DA COLABORAÇÃO COCHRANE PARA AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

continua

DOMÍNIO	SUPORTE PARA JULGAMENTO	JULGAMENTO DO AUTOR DA REVISÃO E CRITÉRIOS PARA JULGAMENTO
Viés de detecção		
<p>1. Cegamento de avaliadores de desfecho</p> <p>Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)</p>	<p>Descrever todas as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho em relação ao conhecimento da intervenção fornecida a cada participante. Fornecer informações se o cegamento pretendido foi efetivo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Baixo risco de viés: Não cegamento da avaliação dos desfechos, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não pode ser influenciado pela falta de cegamento; Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado. ▪ Alto risco de viés: Não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento; Os avaliadores de desfechos foram cegos, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho mensurado pode ter sido influenciado pela falta de cegamento. ▪ Risco de viés incerto: Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés; O estudo não relata esta informação.
Viés de atrito		
<p>1. Desfechos incompletos</p> <p>Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)</p>	<p>Descrever se os dados relacionados aos desfechos estão completos para cada desfecho principal, incluindo perdas e exclusão da análise. Descrever se as perdas e exclusões foram informadas no estudo, assim como suas respectivas razões. Descreve se houve reinclusão de algum participante.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Baixo risco de viés: Não houve perda de dados dos desfechos; Razões para perdas de dados não estão relacionadas ao desfecho de interesse; Perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos; Para dados dicotômicos a proporção de dados perdidos, comparados com o risco observado do evento, não é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito; Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada), nos desfechos perdidos não é capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado; Dados perdidos foram imputados utilizando-se métodos apropriados. ▪ Alto risco de viés: Razões para perda de dados pode estar relacionada ao desfecho investigado, com desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre os grupos de intervenção; Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparada com o risco observado do evento é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito; Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos, capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado. "As-treated" é a análise, feita com desvio substancial da intervenção recebida em relação a que foi randomizada; Imputação simples dos dados feita de forma inapropriada. ▪ Risco de viés incerto: Relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir julgamento (exemplo: número randomizado não relatado, as razões para perdas não foram descritas).

QUADRO 4 - FERRAMENTA DA COLABORAÇÃO COCHRANE PARA AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

conclusão

DOMÍNIO	SUPORTE PARA JULGAMENTO	JULGAMENTO DO AUTOR DA REVISÃO E CRITÉRIOS PARA JULGAMENTO
Viés de relato		
1. Relato de desfecho seletivo	Indicar a possibilidade de os ensaios clínicos randomizados terem selecionado os desfechos ao descrever os resultados do estudo e o que foi identificado.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Baixo risco de viés: O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados, que são de interesse da revisão, foram reportados de acordo com o que foi proposto; O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados. ▪ Alto risco de viés: Nem todos os desfechos primários pré-especificados foram reportados; Um ou mais desfechos primários foram reportados utilizando mensuração, método de análise ou subconjunto de dados que não foram pré-especificados; Um ou mais desfechos primários reportados não foram pré-especificados (a não ser que uma justificativa clara seja fornecida para o relato daquele desfecho, como o surgimento de um efeito adverso inesperado); Um ou mais desfechos de interesse da revisão foram reportados incompletos, e não podem entrar na metanálise; O estudo não incluiu resultados de desfechos importantes que seriam esperados neste tipo de estudo. ▪ Risco de viés incerto: Informação insuficiente para permitir julgamento. É provável que a maioria dos estudos caia nesta categoria.
Outros vieses		
1. Outras fontes de viés	<p>Declarar outro viés que não se enquadra em outro domínio prévio da ferramenta.</p> <p>Quando os em protocolos de revisões forem pré-especificadas questões neste domínio, cada questão deve ser respondida.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Baixo risco de viés: O estudo parece estar livre de outras fontes de viés. ▪ Alto risco de viés: Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo; ou foi alegado como fraudulento; Teve algum outro problema. ▪ Risco de viés incerto: Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe ou base lógica insuficiente de que um problema identificado possa introduzir viés.

QUADRO 4 - FERRAMENTA DA COLABORAÇÃO COCHRANE PARA AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

FONTE: Adaptado de Higgins e Green (2011); Carvalho e colaboradores (2013)

2.3.5 Quinto passo - Análise e apresentação dos dados

A revisão sistemática analisa estudos primários e pode ser narrativa, com um resumo estruturado, discussão das características e resultados encontrados; a análise quantitativa envolve tratamento estatístico e análise (metanálise) (HIGGINS; GREEN, 2011).

Os dados são agrupados baseados na semelhança entre os estudos; cada um desses agrupamentos deve ser preestabelecido no projeto, assim como a forma de apresentação gráfica e numérica, para facilitar o entendimento do leitor (HIGGINS; GREEN, 2011).

A análise dos dados envolve a qualidade dos estudos e estatística. Observa-se a validade interna e externa e os métodos estatísticos usados em cada estudo e no conjunto (HIGGINS; GREEN, 2011).

2.3.6 Sexto passo - Interpretação dos dados

A interpretação dos dados é determinada pela força de evidência encontrada, aplicabilidade dos resultados, custo e prática corrente relevantes, determinando-se os limites entre os benefícios e os riscos.

Nesta etapa, a subjetividade é marcante, pois são interpretados os resultados de pesquisas clínicas, juntamente com o bom senso do avaliador, para elaborar as conclusões de forma clara e adequada. Deve-se levar em consideração a descrição dos estudos, a qualidade e a análise estatística.

Segundo Clarke e Horton (2001) a discussão é dividida em quatro partes:

- a) Enunciado dos principais achados da revisão.
- b) Pontos fortes e limitações.
 - Apreciação da qualidade.
 - Relação com outras revisões, qualquer diferença na qualidade e nos resultados.
- c) Significado dos achados.
 - Pontos fortes e limitações dos estudos incluídos.
 - Direção e magnitude dos efeitos observados na metanálise.
 - Aplicabilidade dos achados.
- d) Recomendações.
 - Implicações para prática.
 - Perguntas não respondidas e implicações para pesquisas futuras.

É necessário enfatizar a qualidade dos resultados e o que pode ser feito para melhorá-los; se houver outras revisões sistemáticas para comparação, deve-se explicitar as diferenças entre elas e os motivos possíveis dessas.

2.3.7 Sétimo passo - Aprimoramento e atualização da revisão

Uma vez publicada, a revisão recebe sugestões e críticas que devem ser incorporadas às edições subsequentes, caracterizando uma publicação dinâmica e atualizada cada vez que surgem novos estudos sobre o tema.

Algumas revisões sistemáticas relatam que não existem estudos elegíveis para inclusão, sendo definidas pelo termo "revisões vazias", as quais determinam uma área do conhecimento muito nova, ou concentram-se em perguntas altamente específicas, ou rigorosos critérios de inclusão (YAFFE *et al.*, 2012).

Eventualmente, algumas revisões apresentam evidências inconsistentes sobre uma intervenção, no entanto em outros casos geram muitas contribuições. A fim de auxiliar nessas questões a *Cochrane* desenvolveu um projeto "*The Cochrane Empty Review Project Consensus Meeting*", que realiza orientações gerais ou específicas sobre as revisões vazias. As orientações incluem instruções claras para a incorporação das informações, bem como discutir ou apresentar os resultados (YAFFE *et al.*, 2012).

2.4 METANÁLISE

A metanálise é um procedimento estatístico que combina resultados de estudos relevantes para responder a uma questão; métodos estatísticos são utilizados para sumarizar os resultados de diversos estudos em uma única medida (STROUP *et al.*, 2000). Para combinar os estudos em uma metanálise é necessário definir quais resultados serão combinados. Na área da saúde, a metanálise é realizada com estudos que comparam diferentes tecnologias (medicamentos, tratamentos e procedimentos). Geralmente os estudos apresentam estimativas para medida do

tamanho do efeito, como *Odds Ratio* (OR), Risco Relativo (RR), Redução de Risco Absoluto (RRA), o Número Necessário para Tratar (NNT) e Intervalo de Confiança (IC) (HULLEY *et al.*, 2008).

A metanálise tem como objetivo calcular a magnitude de efeito e o seu IC. Para efeito de cálculo estatístico, multiplica-se o RR de cada ensaio clínico (estimativa do efeito) pelo tamanho da amostra, cujo resultado em peso reflete a acurácia do RR. A seguir, soma-se os produtos da multiplicação do RR pela amostra e divide o resultado pela soma dos pesos. Para cada estudo o peso será o inverso da variância da estimativa do efeito de cada estudo individual ($1/\text{variância}$). O inverso da variância leva em consideração o número de desfecho e sua distribuição (HULLEY *et al.*, 2008).

Estudos com amostras menores apresentam grande variância e um IC amplo em torno da estimativa de risco; nas amostras maiores a variância é pequena, com IC estreito em torno da estimativa de risco. Desta forma, uma metanálise com estudos com amostras maiores recebe peso maior (pequena variância), e os pequenos peso menor (grande variância) (HULLEY *et al.*, 2008).

2.4.1 Heterogeneidade

A heterogeneidade dos estudos refere-se à questão de variabilidade; se houver diferença significativa nos aspectos relacionados à intervenção, ao desfecho, aos controles, ao cegamento, ou ampla diferença nos resultados, não é correto agrupá-los. Quando há pouca variabilidade nos estudos esses são considerados homogêneos (HULLEY *et al.*, 2008).

Nos casos de heterogeneidade é empregado o modelo de efeito-aleatório que distribui o peso de maneira uniforme, fornecendo um IC mais amplo. Caso os estudos não sejam heterogêneos, utiliza-se o método de efeito fixo, que pressupõe que todos os estudos apontam para um mesmo efeito (HIGGINS *et al.*, 2003).

Quando os estudos são heterogêneos realizam-se análises em subgrupos e metaregressão para explicar a variabilidade entre os grupos, porém é necessário elevado número de estudos, se não for esse o caso, é recomendado o modelo de efeitos aleatórios (HIGGINS; GREEN, 2011).

A forma mais utilizada para verificar a heterogeneidade em metanálise é teste Q de Cochran, ou a estatística I^2 de Higgins e Thompson. Nesses dois casos a heterogeneidade é constituída de duas fontes de variação a verdadeira heterogeneidade e o erro aleatório. O I^2 (inconsistência) mede quanto da diferença entre os estudos, é devida a heterogeneidade, se a heterogeneidade for até 25% são consideradas baixas, 50% moderada e 75% alta (HIGGINS *et al.*, 2003).

2.4.2 Número necessário para tratar (NNT)

A análise do NNT é avaliada na metanálise e representa o número de pacientes que precisam receber o tratamento experimental a fim de possibilitar um desfecho favorável ou indesejável. É um parâmetro de fácil interpretação que auxilia na escolha do manejo mais adequado, na escolha de diferentes tratamentos e quantifica o esforço para evitar desfechos mórbidos (NOBRE; BERNARDO, 2006).

Análogo ao NNT, foi desenvolvido o número necessário para causar dano (NNCD), que é calculado em estudos nos quais o tratamento experimental aumenta a probabilidade de um desfecho negativo (SILVA; STEIN, 2001). O conhecimento do resultado do NNT, para um determinado desfecho de uma mesma doença pode ajudar nas práticas clínicas e institucionais (McQUAY; MOORE, 1997).

2.4.3 Gráfico *forest plot*

Os resultados da metanálise usualmente são representados pelo gráfico tipo *forest plot*, que mostra informações individuais dos estudos e os resultados da metanálise. Para cada estudo o gráfico apresenta a medida de efeito e seu IC, descrito por um símbolo (quadrado, círculo ou outra figura) com tamanho proporcional ao peso do estudo na metanálise; quanto maior o peso, maior o tamanho do símbolo da medida de efeito. Há uma linha horizontal que representa o IC em torno da estimativa da média de efeito, quanto maior essa linha maior a variabilidade do estudo. Quando a linha tocar ou cruzar a linha vertical central do gráfico (linha de

nulidade) indica que não há diferença estatística entre o benefício ou malefício do tratamento (HIGGINS; GREEN, 2011).

O ponto central (quadrado) de cada linha horizontal do IC dos estudos representa o OR ou RR, ou seja, o tamanho ou a mensuração do efeito. O tamanho do ponto sinaliza o peso relativo de cada estudo, indicando o número de participantes e o número de eventos. Quando o ponto central estiver à esquerda da linha de nulidade indica que o tratamento reduziu a probabilidade de evento adverso; se o ponto estiver a direita da linha de nulidade indica que o tratamento aumentou a probabilidade de eventos adversos (HIGGINS; GREEN, 2011).

A metanálise é simbolizada por um diamante (losango) e representa o resultado final da combinação dos estudos; se o diamante estiver à esquerda da linha de nulidade ele é significativo, se tocar ou cruzar a linha de nulidade não há diferença estatística na metanálise (RODRIGUES; ZIEGELMANN, 2010; HIGGINS; GREEN, 2011), como ilustrado na figura 3.

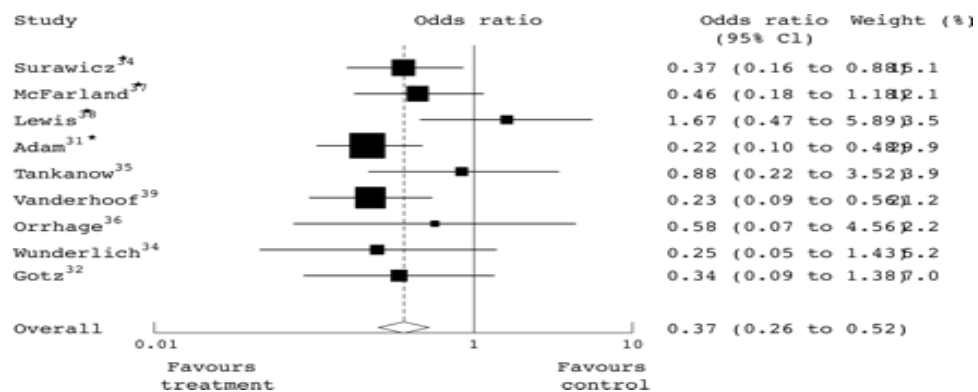


FIGURA 3 - GRÁFICO *FOREST PLOT*
 FONTE: Akobeng (2005)

2.4.4 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade dos resultados é a segunda etapa da análise estatística empregada para determinar as decisões que foram arbitrárias, por exemplo, se a elegibilidade de alguns estudos na metanálise foi duvidosa (HIGGINS; GREEN, 2011).

São utilizadas algumas formas para realizar a análise de sensibilidade (GUIDUGLI, 2000):

- a) Realizar a metanálise com todos os ensaios clínicos aleatórios e outra com os ensaios clínicos com sigilo de alocação adequado.
- b) Incluir ou excluir estudos que apresentem ambiguidade nos critérios de inclusão.
- c) Excluir estudos não publicados.
- d) Excluir estudos de baixa qualidade metodológica (de acordo com os instrumentos de avaliação da qualidade metodológica).
- e) Reanalisar os dados usando métodos estatísticos diferentes.

Algumas análises de sensibilidade são descritas nos protocolos de pesquisa, no entanto, questões importantes só são identificadas durante o processo de revisão. Quando a análise de sensibilidade mostra que o resultado global não foi afetado, os resultados da análise são considerados com maior grau de certeza. Ao identificar falta de informações que influenciariam a conclusão da revisão, mais recursos deverão ser utilizados para tentar resolver as incertezas e obter informação exata (HIGGINS; GREEN, 2011).

A análise de sensibilidade, às vezes, é confundida com análise de subgrupo; a análise de sensibilidade não tende a estimar o efeito da intervenção no grupo de estudos retirados da análise. Também, é importante esclarecer que a análise de subgrupo produz estimativas para cada subgrupo. Na análise de sensibilidade é realizada a comparação informal entre diferentes modos de calcular o mesmo dado, ao passo que na análise de subgrupo as comparações estatísticas formais são feitas por meio dos subgrupos (HIGGINS; GREEN, 2011).

3 MÉTODO

Esta revisão sistemática com metanálise seguiu as recomendações do *Handbook*, propostas pela colaboração *Cochrane*.

3.1 TIPO DE ESTUDO

Revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos controlados randomizados.

3.2 LOCAL DO ESTUDO

Setor de Ciências da Saúde, Departamento de Enfermagem Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Universidade Federal do Paraná.

3.3 PERGUNTA

Para elaboração da pergunta adotou-se a estratégia PICO:

- P – Pacientes hospitalizados (adultos e crianças) em uso de CVC de segunda geração impregnado por clorexidina e sulfadiazina de prata;
- I – Uso de CVC de segunda geração impregnado por clorexidina e sulfadiazina de prata;
- C – Comparação com CVC impregnados por um único ou vários antissépticos ou antimicrobianos, e com aqueles não impregnados;
- O – Infecção de corrente sanguínea associada a CVC de segunda geração impregnado com clorexidina e sulfadiazina de prata, e:
 - Sepses diagnosticada clinicamente.

- Infecção no local de inserção do CVC de segunda geração impregnado por clorexidina e sulfadiazina de prata.
- Colonização bacteriana relacionada ao uso de CVC de segunda geração impregnado por clorexidina e sulfadiazina.
- Mortalidade relacionada ao CVC de segunda geração impregnado por clorexidina e sulfadiazina de prata.
- Reações adversas (anafilaxia, irritação de pele, dermatite de contato) relacionado ao CVC de segunda geração impregnado por clorexidina e sulfadiazina de prata.

A pergunta foi assim então elaborada:

- Qual a efetividade e segurança dos cateteres venosos centrais de segunda geração, impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata, em pacientes hospitalizados, na prevenção de infecções de corrente sanguínea relacionada ao cateter, quando comparados a outros cateteres?

3.4 AMOSTRA

3.4.1 Tamanho da amostra

Amostra de conveniência (HULLEY *et al.*, 2008), ou seja, foram incluídos todos os estudos da busca que preencheram os critérios de inclusão.

3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA OS ESTUDOS

3.5.1 Tipo de estudo

Foram considerados para inclusão ensaios clínicos controlados randomizados e *quasi* randomizados independentemente do estágio de publicação (publicados, não publicados, em vias de publicação ou em andamento), que descreveram o uso

de CVC de segunda geração impregnados com clorexidina e sulfadiazina de prata na prevenção ou redução de infecção de corrente sanguínea, sepse, colonização, índices de mortalidade relacionada ao cateter e efeitos adversos.

3.5.2 Tipo de participantes

Foram considerados elegíveis para inclusão estudos com crianças, adolescentes, adultos e idosos hospitalizados em qualquer unidade de internamento que utilizaram o CVC de segunda geração impregnados com clorexidina e sulfadiazina de prata.

3.5.3 Tipo de Intervenção

Uso do CVC de segunda geração impregnado com clorexidina e sulfadiazina de prata.

3.5.4 Comparação

Comparação com CVC impregnados de primeira ou segunda geração por um único ou mais antibióticos ou antissépticos, tais como minociclina e rifampicina, prata, platina e carbono, clorexidina, clorexidina e sulfadiazina de prata. Impregandos por heparina ou CVC não impregnados.

3.5.5 Tipos de desfechos

- Desfecho primário:

Infecção de Corrente Sanguínea relacionada ao uso de CVC de segunda geração impregnado por clorexidina e sulfadiazina. Foram considerados os pacientes

ou cateteres com comprovação laboratorial de ICSRC, definido como aquele com micro-organismo isolado a partir de uma ou mais hemoculturas positivas, coletadas separadamente (do sangue periférico e do cateter) sem outra fonte de infecção identificável (O'GRADY *et al.*, 2011; CDC/NHSN, 2014). Foram considerados outros critérios diagnósticos, desde que os autores justificassem com fontes validadas.

- Desfechos secundários:

1. Pacientes com colonização do CVC, identificada por meio de culturas positiva definida com cultura semi-quantitativa (≥ 15 UFC por segmento de cateter) positiva ou quantitativa ($\geq 10^2$ UFC por segmento de cateter) proximal ou distal do segmento do cateter, com o mesmo micro-organismo isolado no sangue e no cateter (O'GRADY *et al.*, 2011; CDC/NHSN, 2014). Foram considerados outros critérios adotados pelos autores dos estudos desde que justificassem suas definições em fontes validadas.
2. Pacientes com sepse clínica diagnosticada conforme critérios clínicos e laboratoriais do SCCM/ESICM/ ACCP/ATS/SIS *International Sepsis Definitions Conference* (LEVY *et al.*, 2003) detalhados no Anexo 1, essa definição contém uma lista de características clínicas para investigação de sepse. Foram aceitas outras definições adotadas pelos autores de cada estudo, desde que justificadas por fontes validadas.
3. Infecções locais relacionadas ao CVC ou número de pacientes com infecções locais (local de inserção e/ou infecção do túnel), definida por meio do isolamento de micro-organismo em cultura semi-quantitativa ou quantitativa em um segmento do cateter, com sinais clínicos de infecção em torno do local de inserção (O'GRADY *et al.*, 2011).
4. Paciente que apresentaram efeitos adversos decorrente do uso de CVC de segunda geração impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata, incluindo anafilaxia, irritação de pele e dermatite de contato.
5. Mortalidade relacionada à infecção de corrente sanguínea, definida de acordo com o critério diagnóstico indicado no desfecho primário e a infecção associada ao óbito. Foram considerados outros critérios adotados pelos autores dos estudos desde que justificassem suas definições em fontes validadas.

3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os estudos que não apresentaram comparação entre cateteres impregnados, artigos duplicados e idênticos e com outros tipos de desenho que não ensaios clínicos randomizados ou *quasi* randomizados e estudos cujos dados relacionados a crianças não foram separados dos adultos.

3.7 ESTRATÉGIA DE BUSCA DOS ESTUDOS

A estratégia de busca foi elaborada com auxílio de uma das colaboradoras do Centro *Cochrane* Brasil com experiência em estratégia de busca e revisões sistemáticas.

Foi planejada e executada a busca de estudos à metanálise de janeiro a março de 2014 e atualizada em setembro de 2014. Os estudos foram identificados eletronicamente por meio de cinco bases de dados: MEDLINE/PUBMED (de 1948 até o presente); EMBASE (de 1974 até o presente); LILACS (de 1982 até o presente); CINAHAL (de 1982 até o presente); *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) em The Cochrane Library.

Foram empregados os termos oficiais e sinônimos de descritores encontrados no *DeCS*, *MeSH* e *EMTREE*, bem como os operadores booleanos *AND*, *OR*, *NOT*. As estratégias de buscas para cada base de dados são apresentadas nos quadros 5, 6, 7, 8, 9.

BASE DE DADOS MEDLINE/PUBMED
("Catheterization, Central Venous"[Mesh] OR "Catheters"[Mesh] OR Catheter* OR Vein OR Venous "Catheter-Related Infections"[Mesh] OR "Catheters, Indwelling"[Mesh]) AND "Chlorhexidine"[Mesh] OR "chlorhexidine gluconate" [Supplementary Concept] OR Chlorhexidine OR "Silver Sulfadiazine"[Mesh] OR "Silver Sulfadiazine" OR "Silver-Sulfadiazine" OR "Rifampin"[Mesh] OR Rifampi* OR "Minocycline"[Mesh] OR Minocyclin* OR "Silver iontophoretic" OR "Benzalkonium Compounds"[Mesh] OR "Benzalkonium chloride" OR "Heparin"[Mesh] OR Heparin* OR Arrowgard OR "Cook Spectrum" OR Vygon OR Vantex OR impregn* OR bond OR coat* OR "Anti-Infective Agents"[Mesh] OR antiseptic* OR antibiotic* OR antisept* OR antimicrobial)

QUADRO 5 - ESTRATÉGIA DE BUSCA MEDLINE/PUBMED
 FONTE: O autor (2014)

BASE DE DADOS EMBASE
<p>Emtree: Explode: "Central Venous catheterization"/all subheadings #2: ((venous OR vein) AND catheter):ab,ti #3: #1 OR #2 #4: (impregn* OR bond* OR coat*):ab,ti #5: (anti?microbial OR antiseptic OR antibiotic*):ab,ti #6: (needleless AND connector*):ab,ti #7: Emtree: Explode: "Chlorhexidine"/ all subheadings #8: Emtree: Explode: "Sulfadiazine silver"/all subheadings #9: Emtree: Explode: "Minocycline"/all subheadings #10: Emtree: Explode: "Rifampicin"/all subheadings #11: (Rifampi* OR Minocyclin* OR Silver?Sulfadiazine OR Chlorhexidine OR "Arrowgard" OR "Cook Spectrum"):ab,ti #12: #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR # 8 OR #9 OR #10 OR #11 #13: #3 AND #12</p>

QUADRO 6 - ESTRATÉGIA DE BUSCA EMBASE
 FONTE: O autor (2014)

BASE DE DADOS CENTRAL
<p>#1 MeSH descriptor: [Catheterization, Central Venous] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Catheters] explode all trees #3 (central near (Vein or Venous)):ti,ab,kw #4 MeSH descriptor: [Catheter-Related Infections] explode all trees #5 catheter* #6 MeSH descriptor: [Catheters, Indwelling] explode all trees #7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 #8 MeSH descriptor: [Chlorhexidine] explode all trees #9 ("chlorhexidine gluconate" or Chlorhexidine or "Silver iontophoretic"):ti,ab #10 silver near/3 sulfadiazine #11 MeSH descriptor: [Silver Sulfadiazine] explode all trees #12 MeSH descriptor: [Rifampin] explode all trees #13 MeSH descriptor: [Minocycline] explode all trees #14 MeSH descriptor: [Benzalkonium Compounds] explode all tree #15 (Rifampi* or Minocyclin* or "Benzalkonium chloride"):ti,ab,kw #16 MeSH descriptor: [Heparin] explode all trees #17 MeSH descriptor: [Miconazole] explode all trees #18 MeSH descriptor: [Anti-Infective Agents] explode all trees #19 (Heparin* or Miconazole or Arrowgard or "Cook Spectrum" or Vygon or Vantex):ti,ab,kw #20 ((impregn* or bond or coat* or antiseptic* or antibiotic* or antisept* or antimicrobial) near (catheter* or cannula*or device or line)):ti,ab,kw #21 #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 #22 #7 and #21 #23 #22 in Trials</p>

QUADRO 7 - ESTRATÉGIA DE BUSCA CENTRAL
 FONTE: O autor (2014)

BASE DE DADOS CINAHL
<p>(MH "Catheterization, Central Venous" OR MH Catheters OR TI Catheter* OR AB Catheter* OR TI (Vein OR Venous) OR AB (Vein OR Venous) OR MH "Catheter-Related Infections" OR "Catheters, Indwelling") AND (MH "Chlorhexidine" OR MH "Silver Sulfadiazine" OR MH "Rifampin" OR MH "Minocycline" OR MH "Benzalkonium Compounds" OR MH "Heparin" OR MH "Miconazole" OR MH "Anti-Infective Agents" OR TI ("chlorhexidine gluconate" OR Chlorhexidine OR "Silver Sulfadiazine" OR "Silver-Sulfadiazine" OR Rifampi* OR Minocyclin* OR "Silver iontophoretic" OR "Benzalkonium chloride" OR Heparin* OR Arrowgard OR "Cook Spectrum" OR Vygon OR Vantex OR impregn* OR bond OR coat* OR antiseptic* OR antibiotic* OR antisept* OR antimicrobial) OR AB ("chlorhexidine gluconate" OR Chlorhexidine OR "Silver Sulfadiazine" OR "Silver-Sulfadiazine" OR Rifampi* OR Minocyclin* OR "Silver iontophoretic" OR "Benzalkonium chloride" OR Heparin* OR Miconazole OR Arrowgard OR "Cook Spectrum" OR Vygon OR Vantex OR impregn* OR bond OR coat* OR antiseptic* OR antibiotic* OR antisept* OR antimicrobial))</p>

QUADRO 8 - ESTRATÉGIA DE BUSCA CINAHL
 FONTE: O autor (2014)

BASE DE DADOS LILACS
(MH:E07.132.750.500\$ OR TW:"Cateteres Venosos Centrais" OR TW:"Catéteres Venosos Centrales" OR MH:E07.132\$ OR TW:Cateter* OR MH:C01.539.195\$ OR TW:"Infecções Relacionadas a Cateter" OR TW:"Infecciones Relacionadas con Catéteres" OR TW:Vein OR TW:Venous OR TW:veia OR TW:venoso OR TW:equipamento OR MH:E07.132.500\$ OR TW:"Implantable Catheters" OR TW:"Cateteres de Demora" OR TW:"Catéteres de Permanencia" OR TW:"Cateteres Implantáveis" OR TW:"Catéter de Permanencia" OR TW:"Catéter a Permanencia") AND (MH:D02.078.370.141.100\$ OR TW:Clorexidina OR TW:Clorhexidina OR TW:Chlorhexidine OR TW:"chlorhexidine gluconate" OR TW:"gluconato de clorexidina" OR MH:D02.065.884.725.755.800\$ OR MH:D02.092.146.807.755.800\$ OR MH:D02.886.590.700.725.755.800\$ OR TW:"Sulfadiazina de Plata" OR TW:"Sulfadiazina de Prata" OR TW:"Silver Sulfadiazine" OR TW:"Silver-Sulfadiazine" OR MH:D03.549.811.700\$ OR MH:D04.345.295.750.700\$ OR TW:Rifampi* OR MH:D02.455.426.559.847.562.900.550\$ OR MH:D04.615.562.900.550\$ OR TW:Minociclina OR TW:Minocyclin* OR TW:"Silver iontophoretic" OR MH:D02.092.877.096.040\$ OR MH:D02.675.276.080\$ OR TW:Benzalconio OR TW:Benzalkonium OR MH:D09.698.373.400\$ OR TW:Heparin* OR TW:"Ácido Heparínico" OR TW:"Heparina-alfa" OR TW:"alfa-Heparina" OR MH:D03.383.129.308.550\$ OR TW:Miconazol* OR TW:Arrowgard OR TW:"Cook Spectrum" OR TW:Vygon OR TW:Vantex OR TW:impregn* OR TW:bond OR TW:coat* OR MH:D27.505.954.122\$ OR TW:"Anti-Infective Agents" OR TW:Antiinfecciosos OR TW:Anti-Infeciosos OR antiseptic* OR antibiotic* OR antisept* OR antimicrobial)

QUADRO 9 - ESTRATÉGIA DE BUSCA LILACS

FONTE: O autor (2014)

Não houve restrição quanto ao idioma ou ano de publicação. Foram consultadas referências de artigos de revisão sistemática e seus ensaios clínicos randomizados identificados, bem como registros de ensaios clínicos randomizados. As bases para obter os registros de ensaios clínicos foram as seguintes:

- *Clinical Trials Gov* (<http://www.clinicaltrials.gov/>);
- *International Clinical Trials Registry Platform* (<http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx>);
- *EU Clinical Trials Register* (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>);
- *Current Controlled Trials* (<http://www.controlled-trials.com>).

A busca por estudos não publicados incluiu a consulta a anais de congressos sobre o tema. Foi realizado contato com especialistas e indústria que atuam na área de CVC, bem como autores dos estudos potencialmente elegíveis para busca de informações mais detalhadas ou dados não publicados.

Foram consultados os seguintes anais de congressos sobre o tema:

- *Annals of Vascular Surgery* – de 1986 a 2013.
- *European Society for Vascular Surgery XXVI Annual Meeting* - 2012.
- *14th Meeting of the European Venous Forum* – 2013.
- *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* – de 1994 a 2014.
- *Journal of Vascular Nursing* – de 1991 a 2014.
- *Journal of Vascular Surgery* – de 1984 a 2014.

3.8 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Cada estudo selecionado recebeu um número de identificação. Dois revisores (JGDS e FP) avaliaram, de forma independente, os títulos e resumos de todos os estudos relevantes. Os estudos foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão citados anteriormente. Foram obtidas cópias dos textos completos quando o estudo era relevante ou se o título e resumo eram insuficientes para inclusão. Em caso de divergência entre os dois revisores, a opinião de um terceiro (HR) foi utilizada, com objetivo de obter consenso.

No caso de estudos duplicados, foi incluída a publicação com informações mais completas ou mais recentes.

Para descrever a intensidade de concordância entre os dois revisores foi adotada a medida de Kappa. O programa Stata® 9.7 foi utilizado para a construção de tabelas e cálculos de índice de concordância Kappa e intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Estes foram os critérios de consenso para decisão final sobre a inclusão ou exclusão dos estudos.

3.9 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Os estudos selecionados foram lidos por duas revisoras (JGDS e FP), os dados foram extraídos por meio de um formulário predefinido (Apêndice 2). As informações incluíram características gerais do estudo tais como desfecho, população, local e fonte de dados, critérios de inclusão e exclusão dos participantes, método de recrutamento, número de participantes, perda do seguimento, informações sobre o cateter e avaliação da qualidade metodológica. Os autores foram contatados para obtenção de informações mais detalhadas quando necessário.

3.10 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

A aferição da qualidade metodológica foi efetuada por dois revisores (JGDS e FP), de acordo com a "Ferramenta da Colaboração *Cochrane* para avaliação de risco de viés de ensaios clínicos randomizados" descrita por Higgins e Green (2011), e os dados foram inseridos no programa *Review Manager* versão 5.3.0.

3.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise estatística foi empregado o programa *Review Manager* 5.3.0 da Colaboração *Cochrane*. Para as variáveis dicotômicas, foram empregados o RR, RRA e NNT de resultados benéficos com intervalo de confiança de 95% (HIGGINS; GREEN, 2011). Para variáveis contínuas foi utilizada a diferença de média (DM) com IC 95%.

Para calcular o ARR subtrai-se o risco absoluto na intervenção pelo risco absoluto na comparação, de acordo com os métodos da revisão sistemática. Para obter o NNT utilizou-se cálculo $1/RRA$.

Análises de sensibilidade foram realizadas para avaliar se os resultados globais foram afetados, com ou sem a inclusão de estudos com alto risco de viés.

3.11.1 Avaliação da heterogeneidade

A heterogeneidade clínica foi avaliada por meio do tipo de participantes, intervenções, e desfechos em cada estudo. A metanálise foi realizada por desfecho. A heterogeneidade estatística dos estudos foi calculada segundo Higgins e Green (2011) por meio do teste de qui-quadrado, tendo como significância o nível de 10% ($p < 0,10$). O teste de heterogeneidade só foi calculado quando a metanálise possuía dois ou mais estudos, sendo calculado o teste de I^2 cuja fórmula é:

$$I^2 = [(Q - df)/Q] \times 100\%$$

Q é o valor do qui-quadrado e df o seu grau de liberdade. Este cálculo demonstra a percentagem da variabilidade nas estimativas de efeitos, resultante da heterogeneidade mais do que erro na amostragem. A heterogeneidade foi considerada importante quando I^2 maior que 50%.

Para as taxas de ICSRC por 1000 cateteres dia, seguiram-se os métodos citados no capítulo 9.4.8 do *Cochrane Handbook* (HIGGINS; GREEN, 2011). Primeiro obteve-se a RR, dividindo a taxa do grupo intervenção pela taxa do grupo controle. O logaritmo do risco relativo (log (ln)) foi incluído no *RevMan* e utilizou-se a variância genérica inversa. Obteve-se o erro padrão do risco relativo com a seguinte fórmula:

$$\text{SE of ln rate ratio} = \sqrt{\frac{1}{E_E} + \frac{1}{E_C}}$$

Erro Padrão (SE); E_E (taxa do grupo intervenção); E_C (taxa do grupo controle).

3.11.2 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade foi realizada para o desfecho primário ICSRC, e os secundários relatados pelos estudos. A metanálise foi realizada separando os estudos de baixa qualidade metodológica conforme resultado da Ferramenta de risco de viés de ensaios clínicos controlados randomizados (HIGGINS; GREEN, 2011).

Para os estudos *quasi* randomizados planejou-se avaliá-los separadamente dos randomizados. Essa análise verificaria como a randomização, sigilo de alocação e o mascaramento afetariam os efeitos da intervenção.

3.12 RESUMO DOS RESULTADOS DO GRADE

Foi utilizado o sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para avaliar a qualidade das evidências, o tamanho

das intervenções e a soma dos dados disponíveis sobre os principais resultados da revisão sistemática. Para a análise estatística foi utilizado o programa GRADEpro 3.6.

3.13 FINANCIAMENTO E CONFLITO DE INTERESSE

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

4 RESULTADOS

Foram identificados 1235 estudos: 402 MEDLINE/PUBMED; 247 CINAHL; 225 EMBASE; 228 CENTRAL; 53 LILACS e 80 buscas manuais. Desses, 97 foram publicados entre 1991 e 2014, pré-selecionados e avaliados na íntegra e as discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor (HR). Foram incluídos quatro estudos pelos dois revisores (JGDS e FP) em consenso que ocorreu de forma independente e sem a necessidade do terceiro revisor (HR), conforme figura 4.

Estudos com CVC de segunda geração impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata envolvendo crianças não foram identificados.

Não foram selecionados estudos em resumos de trabalhos apresentados em congressos, bem como estudos não publicados que preenchessem os critérios de inclusão.

O fluxograma da trajetória metodológica que ocorreu entre julho de 2012 a julho de 2014 esta representada na figura 4 a seguir.

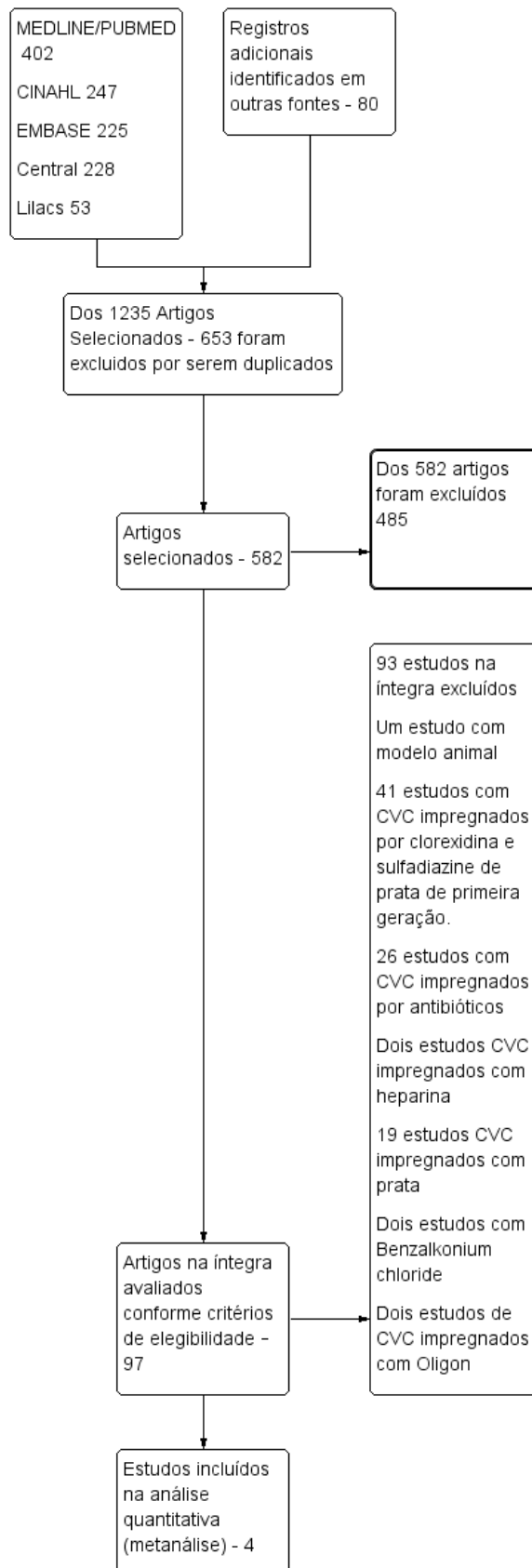


FIGURA 4 - FLUXOGRAMA
FONTE: A autor (2014)

4.1 CONCORDÂNCIA DOS AVALIADORES PELO ÍNDICE KAPPA

O índice de concordância Kappa sobre a inclusão ou exclusão dos estudos foi de 0,988 com $p < 0.001$ (Tabela 1), indicando a alta concordância entre os dois revisores.

TABELA 1 - KAPPA GERAL

KAPPA GERAL	VALOR DE KAPPA
Kappa geral	0.988
P-valor geral	< 0.001
Intervalo de 95% de confiança do Kappa	sup: 1.0 inf: 0.907

FONTE: O autor 2014

4.2 ARTIGOS EXCLUÍDOS

Dentre os 1235 estudos selecionados primeiramente foram excluídos 93. Destes 41 por apresentavam CVC de primeira geração, impregnados com clorexidina e sulfadiazina de prata, 26 envolviam CVC impregnados com antibióticos, 19 CVC impregnados com prata, um modelo animal, dois impregnados por Oligon, dois impregnados com benzalkonium chloride, dois impregnados com heparina. Destaca-se que no conjunto dos 93 estudos, três estudos envolviam crianças com uso de CVC de primeira geração impregnado com clorexidina e sulfadiazina de prata, cinco com CVC impregnado por antibiótico, e um CVC impregnado com heparina (Apêndice 3).

4.3 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

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

origem foram França, Brasil, Alemanha e EUA. Todas as intervenções avaliaram os CVC de segunda geração impregnados com clorexidina e sulfadiazina de prata em comparação com CVC não impregnados; os desfechos envolveram ICSRC, colonização, e sepse. Os estudos selecionados não apresentaram desfechos para efeitos adversos e mortalidade (Quadro 10).

ESTUDO	ANO/PAÍS	DELINEAMENTO DO ESTUDO	INTERVENÇÃO	DESFECHOS
Brun-Buisson <i>et al.</i> (2004)	2004/França	Ensaio Clínico Randomizado Multicêntrico Duplo-Cego	CVC impregnado por Clorexidina e sulfadiazina de prata <i>versus</i> o CVC não impregnado	ICSRC Sepse Colonização
Camargo <i>et al.</i> (2009)	2009/Brasil	Ensaio Clínico Randomizado Prospectivo	CVC impregnado por Clorexidina e sulfadiazina de prata <i>versus</i> o CVC não impregnado	ICSRC Colonização
Ostendorf <i>et al.</i> (2005)	2005/ Alemanha	Ensaio Clínico Randomizado Duplo-cego Prospectivo	CVC impregnado por Clorexidina e sulfadiazina de prata <i>versus</i> o CVC não impregnado	ICSRC Colonização
Rupp <i>et al.</i> (2005)	2005/USA	Ensaio Clínico Randomizado Multicêntrico Duplo-Cego	CVC impregnado por Clorexidina e sulfadiazina de prata <i>versus</i> o CVC não impregnado	ICSRC Colonização

QUADRO 10 - RELAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS DE ACORDO COM AUTOR, ANO/PAÍS, DELINEAMENTO DO ESTUDO, INTERVENÇÃO E DESFECHOS
 FONTE: O autor (2014)

- Cálculo da amostra realizada nos estudos incluídos.

Para Brun-Buisson e colaboradores (2004) o cálculo do tamanho da amostra foi planejado inicialmente com 500 pacientes por grupo, com risco de 5% de α (alfa) e um poder de 80%, contudo houve redução relativa de 50% (5%) no grupo intervenção (CVC impregnado).

Camargo e colaboradores (2009) estimaram um tamanho de 42 cateteres em cada grupo, porém no resultado final utilizaram um número maior da amostra.

No estudo de Rupp e colaboradores (2005) o cálculo do tamanho da amostra foi realizado com base em um índice esperado de ICSRC, cerca de 4% no grupo controle e de 1,5% no grupo intervenção (CVC impregnado).

Ostendorf e colaboradores (2005) não citaram o cálculo da amostra do estudo.

4.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS

A avaliação da qualidade metodológica dos quatro estudos incluídos para metanálise foi realizada por meio da "Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados". Os estudos foram julgados como 'baixo risco de viés' (*low risk of bias*), 'alto risco de viés' (*high risk of bias*) e 'risco incerto de viés' (*unclear risk of bias*) para seis domínios: geração de sequência aleatória (*random sequence generation*), ocultação da alocação (*allocation concealment*), cegamento dos participantes e profissionais (*blinding of participants and personnel*), cegamento de avaliadores do desfecho (*blinding of outcome assessment*), dados de desfechos incompletos (*incomplete outcome data*) e relato de desfecho seletivo (*selective reporting*). Por meio do julgamento dos revisores para cada domínio, foi possível inferir a qualidade geral de cada estudo; os resultados da avaliação da qualidade metodológica são apresentados na figura 5.

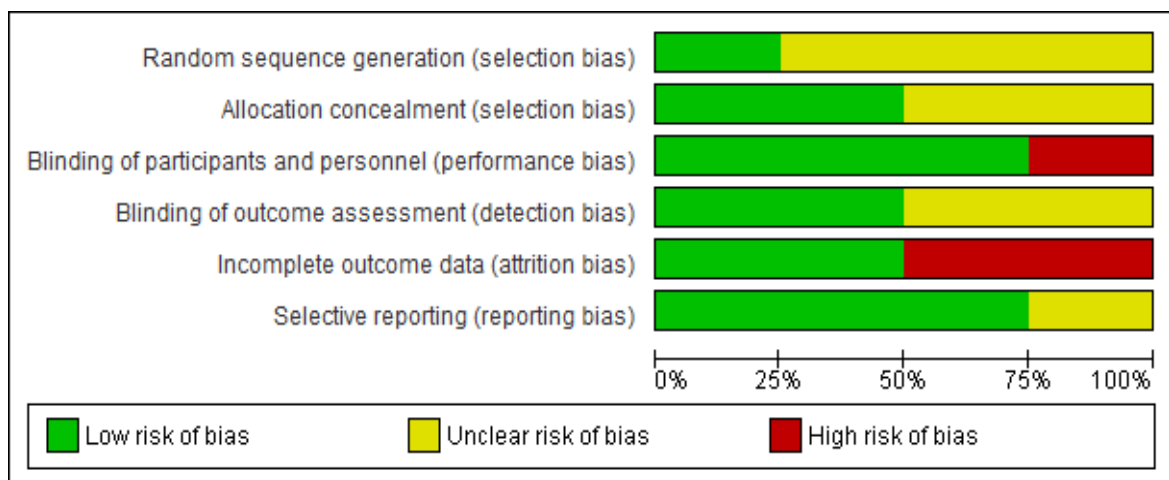


FIGURA 5 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS SOBRE CADA DOMÍNIO E AS RESPECTIVAS PORCENTAGENS
 FONTE: O autor (2014)

Observa-se que somente dois domínios apresentaram "alto risco de viés": cegamento dos participantes e dos profissionais (viés de performance) e dados de desfechos incompletos (viés de atrito). No primeiro domínio os resultados ocorreram porque os autores dos estudos não forneceram informações suficientes sobre o cegamento dos participantes e da equipe que manuseou o cateter (característica). No segundo domínio foram os dados incompletos das perdas ou exclusões, após a remoção do cateter ou ICSRC, que elevaram as taxas de viés de atrito e colocam os

estudos em alto risco de viés. Houve classificação "risco incerto de viés" em 50% relacionada a ocultação da alocação, que ocorreu pela falta de detalhamento da metodologia utilizada, que mesmo identificando os estudos como controlados ou cegos os autores não forneceram dados sobre o desenho da pesquisa, assim inviabilizam melhor avaliação da qualidade dos estudos.

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

Na categoria de avaliação metodológica dos estudos na metáanálise foi realizada avaliação dos seis domínios individualmente, os resultados são apresentados na figura 6 a seguir.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Brun-Buisson 2004	?	?	+	?	+	?
Camargo 2009	?	+	-	?	-	+
Ostendorf 2005	?	?	+	+	-	+
Rupp 2005	+	+	+	+	+	+

FIGURA 6 - AVALIAÇÃO INDIVIDUAL DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

FONTES: O Autor (2014)

NOTA: ? risco incerto de viés; + baixo risco de viés, - alto risco de viés

Somente um estudo (RUPP *et al.*, 2005) apresentou baixo risco de viés para todos os domínios avaliados, indicando alta qualidade metodológica. Em três estudos houve pelo menos dois domínios classificados com risco incerto de viés (BRUN-BUISSON *et al.*, 2004; OSTENDORF *et al.*, 2005; CAMARGO *et al.*, 2009) e um (CAMARGO *et al.*, 2009) com domínios classificados como alto risco de viés.

4.5 POPULAÇÃO

Três estudos foram realizados em UTI. Um em 14 UTI de hospitais universitários da França (BRUN-BUISSON *et al.*, 2004), um em UTI médico cirúrgica de um hospital privado do Brasil (CAMARGO *et al.*, 2009) e um em UTI de nove centros médicos coligados à universidades americanas (RUPP *et al.*, 2005). Um estudo (OSTENDORF *et al.*, 2005) abordou pacientes com doença hematológica maligna de um hospital universitário de Heidelberg (Alemanha) (Quadro 11).

ESTUDO	LOCAL DO ESTUDO	NÚMERO TOTAL DE PACIENTES	NÚMERO DE PACIENTES		IDADE MÉDIA	
			INT	CONTR	INT	CONTR
Brun-Buisson <i>et al.</i> (2004)	UTI	326	191	171	59,1	58
Camargo <i>et al.</i> (2009)	UTI	109	51	58	73	74
Ostendorf <i>et al.</i> (2005)	Hematologia	180	90	94	51	53
Rupp <i>et al.</i> (2005)	UTI	776	383	393	60	61

QUADRO 11 - LOCAL DO ESTUDO, NÚMERO TOTAL DE PACIENTES, NÚMERO DE PACIENTES NO GRUPO INTERVENÇÃO E CONTROLE, IDADE MÉDIA DOS PACIENTES NO GRUPO INTERVENÇÃO E CONTROLE

FONTE: O autor (2014)

NOTA: INT (Intervenção); CONTR (Controle).

Em relação ao número de pacientes nos grupos intervenção e controle houve equivalência, sendo o menor com 51 e 58 pacientes e o maior com 383 e 393 pacientes. O mesmo ocorreu em relação a idade, pacientes apresentaram no mínimo 51 e 53 anos e no máximo 73 e 74 anos (Quadro 11). Apenas, Rupp e colaboradores (2005) relataram que a etnia apresentou maioria de brancos (87% intervenção e 86% controle), seguido por Afro-americanos (8% intervenção, 7% controle), Hispânicos (4% intervenção e 4% controle) e outros.

Em relação as características clínicas dos pacientes internados no estudo de Brun-Buisson e colaboradores (2004) as causas foram clínicas (39% grupo controle e 46% grupo intervenção), cirurgias agendadas (13% grupo controle e 10% intervenção), trauma operatório (21% grupo controle e 17% grupo intervenção). Em relação ao uso de antibióticos em curso 58% eram do grupo intervenção e 66% do grupo controle.

No estudo de Camargo e colaboradores (2009) o diagnóstico dos pacientes admitidos na UTI eram relacionados a doença cardíaca (4% grupo intervenção e 10% do grupo controle), trauma (5% grupo intervenção e 3% grupo controle), pós operatório (10% grupo intervenção e controle 7%), falência respiratória (39% grupo intervenção e 30% grupo controle). Estavam recebendo antibiótico 84% do grupo intervenção e 79% do grupo controle.

No estudo de Rupp e colaboradores (2005) as causas de internamento na UTI foram cardiovasculares (15% grupo intervenção e 18% grupo controle), respiratórias (34% grupo intervenção e 38% grupo controle), hematológicas (2% grupo intervenção e 4% grupo controle), gastrointestinais (27% grupo intervenção e 19% grupo controle). Utilizaram antibiótico 92% pacientes do grupo intervenção e 91% no grupo controle).

Os pacientes do estudo de Ostendorf e colaboradores (2005) apresentaram diagnóstico de mieloma múltiplo (47% grupo intervenção e 42% grupo controle), linfoma não hodgkin (18% grupo intervenção e 15% grupo controle), leucemia aguda (15% em ambos os grupos). Receberam antibiótico 6% do grupo intervenção e 7% do grupo controle).

4.6 CARACTERÍSTICAS DO CATETER, LOCAL DE INSERÇÃO, TEMPO DE UTILIZAÇÃO E EVENTOS ADVERSOS

No estudo de Brun-Buisson e colaboradores (2004) os cateteres utilizados nos grupos intervenção e controle foram principalmente de duplo lúmen (82%), a maioria inserido em veia subclávia (69% CVC impregnado e 64% CVC não impregnado), seguido da veia jugular interna (31% CVC impregnado e 36% CVC não impregnado). Os cateteres apresentaram uma proporção de troca por fio guia semelhante (6%

CVC impregnado e 7% CVC não impregnado). O número total de cateteres dia foi de 1.971 impregnados e 2.099 não impregnados e a duração média de permanência do cateter foi semelhante nos dois grupos $10,5 \pm 8,9$ (8) dias em CVC impregnado e $12 \pm 11,7$ (7) dias em CVC não impregnados; a permanência ≥ 7 dias foi de 86 (43%) pacientes com CVC impregnados e 73 (42%) com não impregnados. Trinta e oito (20%) dos cateteres impregnados foram removidos por suspeita de infecção e 24 (14%) entre os não impregnados.

O estudo de Rupp e colaboradores (2005) classificaram os cateteres como de difícil inserção, quando foi necessária mais de uma punção percutânea ou pelo relato do profissional que considerou o procedimento como de difícil inserção (11% CVC impregnado e 12% CVC não impregnado). A veia jugular interna foi o local mais puncionado (57% CVC impregnado e 60% não impregnado), seguido pela veia subclávia (37% CVC impregnado e 35% CVC não impregnado) e veia femoral (6% CVC impregnado e 6% CVC não impregnado). Vinte e dois dos 252 (8,7%) cateteres que foram inseridos por meio de troca do fio guia apresentaram colonização (12 pacientes do grupo intervenção e 10 controle).

Ainda neste estudo as causas de remoção dos cateteres foram: fim da terapia intravenosa (51% impregnados 55% não impregnado), óbito (9% impregnado e 7% não impregnado), suspeita de infecção com sinais flogísticos locais (7% em ambos os grupos), suspeita de infecção local sem sinais flogísticos locais (12% impregnado e 14% não impregnado), oclusão do CVC ou trombose (3% impregnado e 2% não impregnado), funcionamento inadequado (1,8% impregnado e 1% não impregnado) e outras (17% impregnado e 14% não impregnado).

No estudo de Ostendorf e colaboradores (2005) o tempo de permanência do cateter foi 12 dias para o grupo CVC impregnado e 10 para o grupo não impregnado.

Na remoção do cateter foi inspecionado o local de inserção para verificar sinais de infecção (hiperemia, edema, dor a palpação e secreção), do número total de pacientes nos dois grupos, 113 pacientes não apresentaram sinais de infecção local. Trinta e sete pacientes do grupo impregnado e 39 do grupo não impregnado mostraram sinais de infecção local.

A mediana de tempo de permanência dos cateteres no estudo de Camargo e colaboradores (2009) foi de 14 (7,5 - 21) dias no grupo com CVC impregnado e de 12 (8 - 19) dias no não impregnado, com $P=0.40$. A veia jugular interna foi a mais puncionada (72% no grupo impregnado e 74% no grupo não impregnado), veia jugular

externa (10% em ambos os grupos), veia subclávia (16% no grupo impregnado e 14% no grupo não impregnado) e veia supra clavicular (2% em ambos grupos). As razões de remoção foram as seguintes: suspeita de infecção sítio de inserção (72% no grupo impregnado e 73% no grupo não impregnado), suspeita de infecção sistêmica (16% no grupo impregnado e 10% no grupo não impregnado) e oclusão do cateter (4% no grupo impregnado).

Em relação aos micro-organismos identificados nos exames de cultura dos cateteres, *Estafilococos* coagulase negativo, *Staphylococcus aureus*, *Enterococos* e *Candida sp* ocorreram na maioria dos estudos, conforme apresentado no quadro 12.

ESTUDO	MICRO-ORGANISMOS	NÚMERO DE CULTURAS POSITIVAS PARA CADA MICRO-ORGANISMO	
		No grupo Intervenção	No grupo Controle
Brun-Buisson <i>et al.</i> (2004)	Estafilococos coagulase negativo	4	8
	<i>Staphylococcus aureus</i>	3	4
	Enterococos	0	3
	Enterobacterias	0	7
	<i>Candida sp</i>	0	2
Camargo <i>et al.</i> (2009)	Cocos Gram positivo	10	14
	Cocos Gram positivo e Bacilos gram negativos	3	1
	Cocos Gram positivo e Fungos	0	3
	Bacilo Gram negativo	2	1
Ostendorf <i>et al.</i> (2005)	Estafilococos coagulase-negativa	1	2
	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	3
	<i>Enterococcus sp.</i>	2	2
	Bacilos gram-negativos	0	1
	<i>Candida sp</i>	3	0
	Outros	0	1
	Polimicrobiana	2	1
Rupp <i>et al.</i> (2005)	Estafilococos coagulase-negativa	22	42
	<i>Staphylococcus aureus</i>	4	10
	<i>Enterococcus sp.</i>	6	6
	Difteroides	3	12
	Bacilos gram-negativos	1	9
	<i>Candida sp</i>	4	2
	Outros	2	1
	Polimicrobiana	9	19

QUADRO 12 - RELAÇÃO DOS ESTUDOS E OS MICRO-ORGANISMOS ENCONTRADOS NAS CULTURAS DE CATETER NO GRUPO INTERVENÇÃO E CONTROLE

FONTE: O autor (2014)

No estudo de Ostendorf e colaboradores (2005) os resultados de culturas positivas para *Enterococcus sp* são os mesmos em ambos os grupos impregnado e não impregnado, resultados semelhantes foram descritos em estudo de Rupp e colaboradores (2005).

No quadro 13 são apresentadas as ICSRC, ICSRC por 1000 cateteres dia, Colonização e Colonização por 1000 cateteres dia. As evidências elencadas no

quadro seguiram os critérios definidos para os desfecho primário e secundário descritos na metodologia.

ESTUDO	ICSRC		ICSRC 1000 CD		COLONIZAÇÃO		COLONIZAÇÃO 1000 CD	
	INT	CONTR	INT	CONTR	INT	CONTR	INT	CONTR
Brun-Buisson <i>et al.</i> (2004)	04 (n=188)	11 (n=175)	3	11	07 (n=188)	23 (n=58)	3.6	11
Camargo <i>et al.</i> (2009)	08 (n=51)	06 (n=58)	10.4	7.6	15 (n=51)	20 (n=58)	19.5	25.4
Ostendorf <i>et al.</i> (2005)	03 (n=90)	07 (n=94)	-	-	11 (n=90)	31 (n=94)	-	-
Rupp <i>et al.</i> (2005)	06 (n=384)	08 (n=393)	2.48	3.27	32 (n=345)	59 (n=362)	13.3	24.1

QUADRO 13 - NÚMERO DE ICRC, ICSRC POR 1000 CATETERES DIA, COLONIZAÇÃO E COLONIZAÇÃO POR 1000 CATETERES DIA, NO GRUPO INTERVENÇÃO E CONTROLE

FONTE: O autor (2014)

NOTA: CD (cateteres dia), INT (INTERVENÇÃO) e CONTR (CONTROLE), ICSRC (infecção de corrente sanguínea relacionada ao cateter).

O estudo de Ostendorf e colaboradores (2005) não apresentaram os resultados de ICSRC e colonização por 1000 cateteres dia. Em todos os estudos os números absolutos de ICSRC e colonização são maiores nos grupos controle, com exceção de Camargo e colaboradores (2009) cujos resultados para ICSRC e ICSRC por 1000 cateteres dia os números absolutos foram maiores para os CVC impregnados, ou seja, para o grupo intervenção.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DESFECHOS

4.7.1 Infecções de corrente sanguínea relacionadas ao cateter

Na comparação dos CVC de segunda geração impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata *versus* CVC não impregnados, dos 1433 pacientes dos quatro estudos selecionados, 713 eram do grupo dos CVC impregnados e 720 do grupo não impregnado. Para o desfecho ICSRC os indivíduos alocados no grupo CVC impregnado, comparados aos do grupo CVC observaram-se os seguintes resultados (Figura 7):

- a) Casos confirmados de ICSRC igual a 2,9% correspondentes a 21 de 713 indivíduos para os impregnados *versus* 4,4% (32 de 720) para os não impregnados; RRA de 1,5% (IC 95%, 3% a 1%) indicando o benefício da intervenção; e NNT de 66 indicando que é necessário tratar 66 pacientes com ICSRC para obter melhora de 1 paciente.
- b) O resultado global mostra que não houve diferença, estatisticamente significativa, entre os cateteres impregnados em comparação com os não impregnados para ICSRC com RR de 0,68 (IC 95%, 0,40 – 1,15). Ou seja, as linhas horizontais representadas pelos IC dos estudos cruzam a linha vertical central do gráfico (linha de nulidade), bem como o diamante (losango) toca a linha de nulidade, isto indica que não há diferença estatística entre os grupos intervenção e controle em relação ao benefício ou malefício para ICSRC. A heterogeneidade, foi baixa com $I^2 = 32\%$.

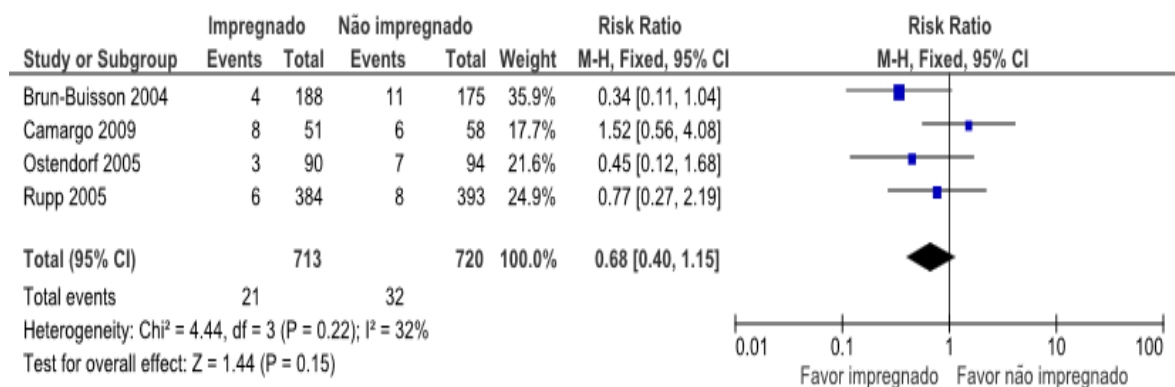


FIGURA 7 - COMPARAÇÃO ENTRE CATETER IMPREGNADO *VERSUS* NÃO IMPREGNADO PARA O DESFECHO INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA RELACIONADA AO CATETER
 FONTE: O autor (2014)

A avaliação de ICSRC por 1000 cateteres dia, conforme apresentado na figura 8, envolveu três estudos (BRUN-BUISSON *et al.*, 2004; RUPP *et al.*, 2005; CAMARGO *et al.*, 2009) totalizando 1179 pacientes, e não apresentou diferença estatística entre o grupo de CVC impregnados e os CVC não impregnados, com RR de 0,94 (IC 95%, 0,45 – 1,95). Ou seja, as linhas horizontais representadas pelos IC dos estudos cruzam a linha de nulidade, bem como o diamante, indicando que não houve diferença estatística entre os grupos intervenção e controle em relação ao benefício ou malefício para ICSRC por 1000 cateteres dia. Não houve heterogeneidade entre os estudos com $I^2 = 0\%$.

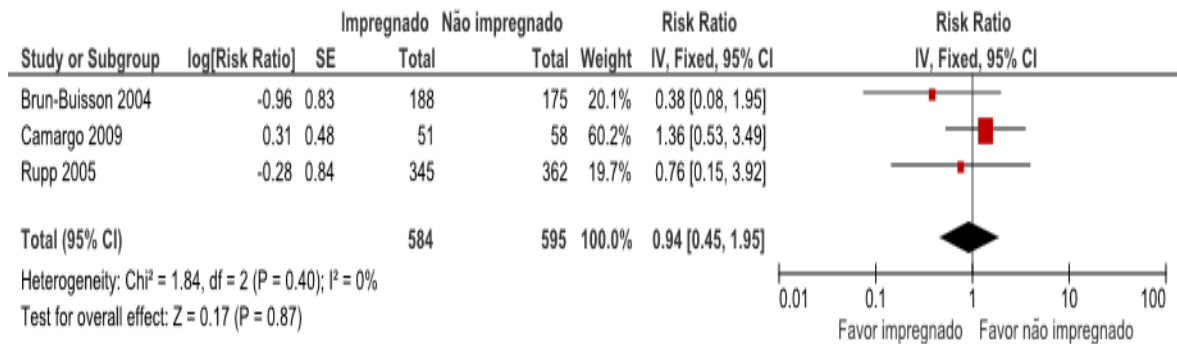


FIGURA 8 - COMPARAÇÃO ENTRE CATETER IMPREGNADO *VERSUS* NÃO IMPREGNADO PARA O DESFECHO INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA RELACIONADA AO CATETER POR 1000 CATETERES DIA
 FONTE: O autor (2014)

4.7.2 Colonização do cateter

Para o desfecho colonização (Figura 9) na comparação dos CVC de segunda geração impregnados *versus* CVC não impregnados os quatro estudos foram avaliados, totalizam 1363 pacientes, 674 eram do grupo dos CVC impregnados e 689 do grupo não impregnado. A colonização nos indivíduos do grupo CVC impregnado, comparados aos do grupo CVC mostraram:

- Os casos confirmados de colonização foram de 9,6% (65 de 674 indivíduos) *versus* 19% (133 de 689); RRA 19% (IC 95%, 10% a 4%) indicando o benefício da intervenção, NNT de 5 aponta que é necessário tratar 5 pacientes com colonização para obter melhora de 1 paciente.
- Observa-se redução de colonização nos cateteres impregnados com RR 0,51 (IC 95% de 0,33 – 0,78), ou seja, as linhas horizontais representadas pelos IC dos estudos não cruzam a linha de nulidade, com exceção de um estudo, e o diamante também não toca a linha de nulidade, indicando que o cateter impregnado diminui a colonização quando comparado aos não impregnados. A heterogeneidade entre os estudos foi alta com I² = 54%.

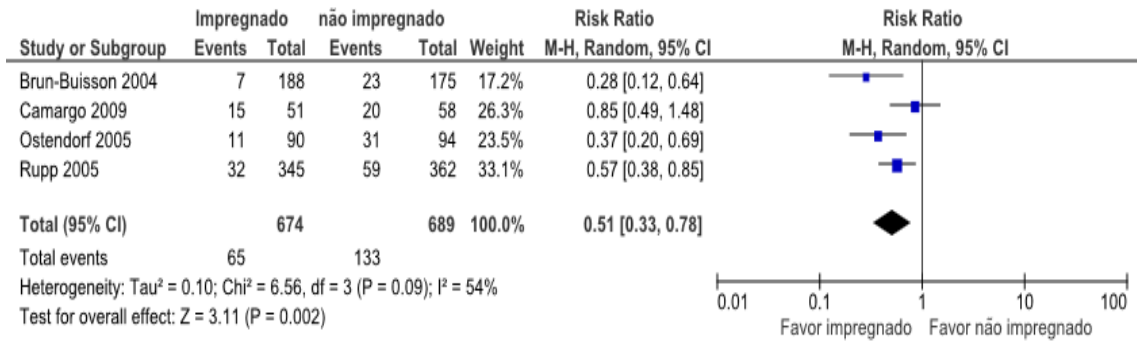


FIGURA 9 - COMPARAÇÃO ENTRE CATETER IMPREGNADO *VERSUS* NÃO IMPREGNADO PARA O DESFECHO COLONIZAÇÃO
 FONTE: O autor (2014)

Três estudos (BRUN-BUISSON *et al.*, 2004; RUPP *et al.*, 2005; CAMARGO *et al.*, 2009) descreveram a colonização por 1000 cateteres dia (Figura 10) totalizando 1189 pacientes. Não houve diferença estatística entre os cateteres impregnados e não impregnados, com RR de 0,69 (IC 95%, 0,47 – 1,01). Ou seja, as linhas horizontais representadas pelos IC dos estudos cruzam a linha de nulidade, e o diamante toca a linha de nulidade, indicando que não há diferença estatística entre os grupos intervenção e controle em relação ao benefício ou malefício para colonização por 1000 cateteres dia.

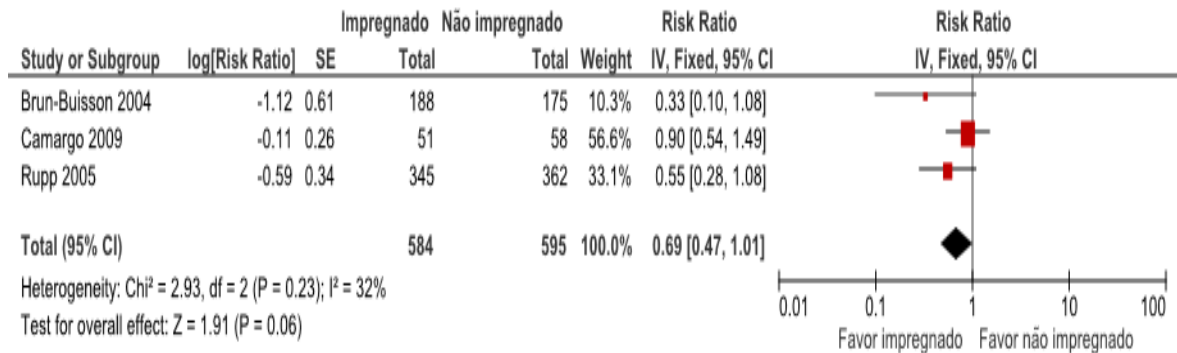


FIGURA 10 - COMPARAÇÃO ENTRE CATETER IMPREGNADO *VERSUS* NÃO IMPREGNADO PARA COLONIZAÇÃO POR 1000 CATETERES DIA
 FONTE: O autor (2014)

4.7.3 Análise de sensibilidade

Para as análises de sensibilidade utilizou-se como referência a avaliação da qualidade metodológica de acordo com a ferramenta de risco de viés de ensaios clínicos randomizados, sendo excluído o estudo de Camargo e colaboradores (2009) que apresentou maior risco de viés.

A ICSRC apresentou redução significativa nos cateteres impregnados em comparação com os não impregnados com RR de 0.50 (IC 95%, 0,26 - 0,96). Ou seja, os três estudos cruzam a linha de nulidade representadas pelos IC ultrapassando o valor 1, mostrando que o efeito pode ter ocorrido pelo acaso; no entanto, o diamante não toca a linha de nulidade, indicando que há redução do risco de ICSRC para os cateteres impregnados. Não houve heterogeneidade entre os estudos ($I^2 = 0\%$) (Figura 11).

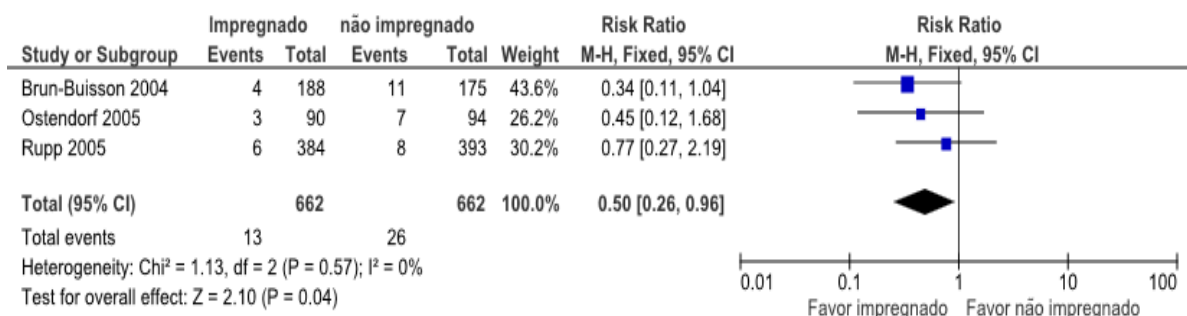


FIGURA 11 - ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PARA COMPARAÇÃO ENTRE CATETER IMPREGNADO VERSUS NÃO IMPREGNADO PARA O DESFECHO INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA RELACIONADA AO CATETER

FONTE: O autor (2014)

Na figura 12, na comparação de desfecho de ICSRC por 1000 cateteres dia, a heterogeneidade manteve-se a mesma ($I^2 = 0\%$), não houve diferença estatística entre os cateteres impregnados e não impregnados com RR de 0,54 (IC 95%, 0,17 - 1,70). Ou seja, as linhas horizontais representadas pelos IC dos estudos cruzam a linha de nulidade, bem como o diamante, indica que não há diferença estatística entre os grupos intervenção e controle para este desfecho.

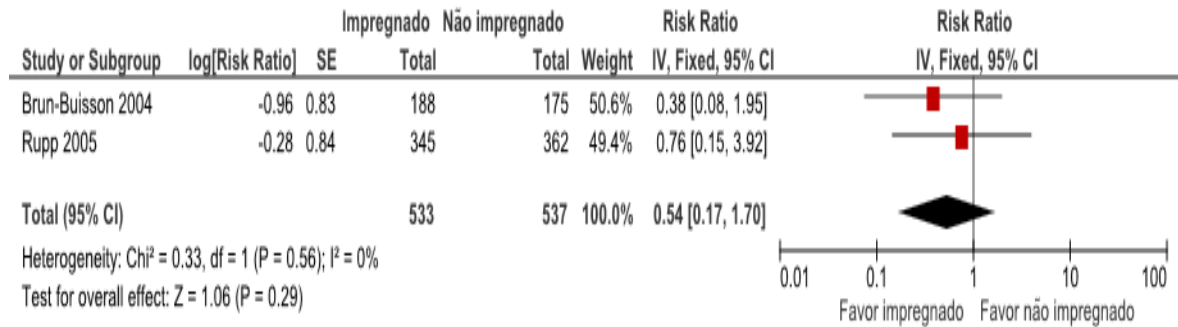


FIGURA 12 - ANÁLISE DE SENSIBILIDADE COMPARAÇÃO ENTRE CATETER IMPREGNADO *VERSUS* NÃO IMPREGNADO PARA O DESFECHO INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA RELACIONADA AO CATETER POR 1000 CATETERES DIA
 FONTE: O autor (2014)

A figura 13 mostra que na análise de sensibilidade, para o desfecho colonização a heterogeneidade foi de $I^2 = 30\%$ o que indica baixa heterogeneidade entre os estudos. Também, houve diminuição da colonização nos cateteres impregnados quando comparados aos não impregnados com RR de 0,45 (IC 95%, 0,33 – 0,62). Ou seja, os estudos não cruzam a linha de nulidade representados pelos IC, bem como o diamante, apontando redução importante do risco de colonização para os cateteres impregnados.

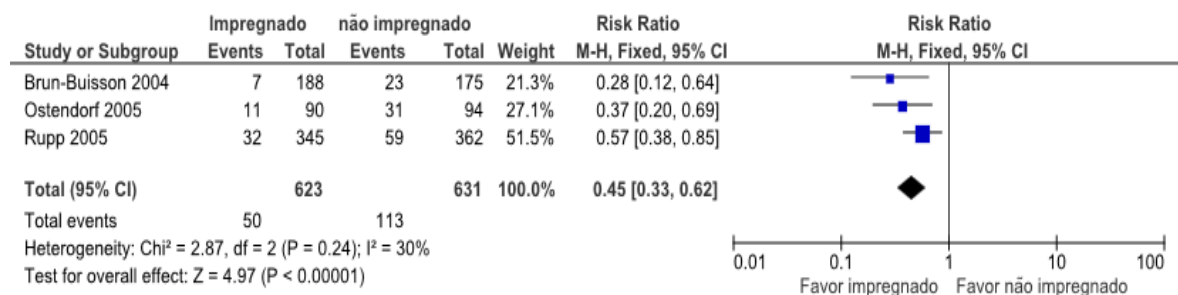


FIGURA 13 - ANÁLISE DE SENSIBILIDADE COMPARAÇÃO ENTRE CATETER IMPREGNADO *VERSUS* NÃO IMPREGNADO PARA O DESFECHO COLONIZAÇÃO
 FONTE: O autor (2014)

Na figura 14, a análise de sensibilidade do desfecho colonização por 1000 cateteres dia não houve heterogeneidade com $I^2 = 0\%$. Observa-se diminuição da colonização por 1000 cateter dia, nos cateteres impregnados com clorexidina e sulfadiazina de prata comparados aos não impregnados com RR de 0,49 (IC 95%, 0,27 – 0,87). Ou seja, os estudos não cruzam a linha de nulidade representada pelo IC, bem como o diamante, indicando redução importante para este desfecho.

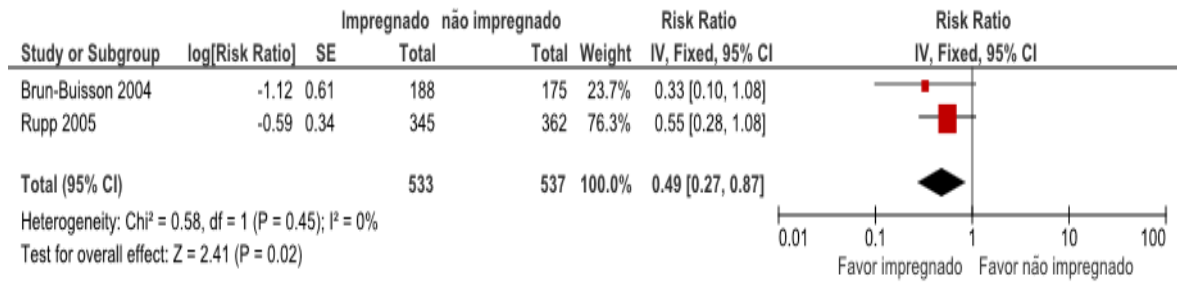


FIGURA 14 - ANÁLISE DE SENSIBILIDADE COMPARAÇÃO ENTRE CATETER IMPREGNADO *VERSUS* NÃO IMPREGNADO PARA O DESFECHO COLONIZAÇÃO POR 1000 CATETERES DIA
 FONTE: O autor (2014)

4.7.4 Infecção no local de inserção

A metanálise para infecção no local de inserção totalizou 891 pacientes (Figura 15). Não houve diferença estatística entre os CVC impregnados e não impregnados com RR de 0,97 (IC 95%, 0,72 – 1,30). Ou seja, os estudos cruzam a linha de nulidade representada pelo IC, bem como o diamante, indicando que não houve benefício ou malefício entre os dois tipos de cateter para este desfecho. A heterogeneidade entre estudos foi baixa $I^2 = 0\%$.

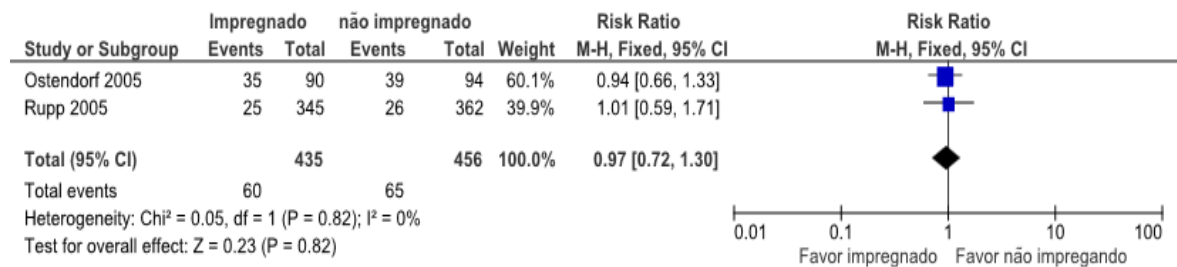


FIGURA 15 - COMPARAÇÃO ENTRE CATETER IMPREGNADO *VERSUS* NÃO IMPREGNADO PARA INFECÇÃO NO LOCAL DE INSERÇÃO
 FONTE: O autor (2014)

4.7.5 Tempo de permanência do cateter

Em relação ao tempo de permanência do cateter, três estudos (BRUN-BUISSON *et al.*, 2004; OTENDORF *et al.*, 2005; CAMARGO *et al.*, 2009) apresentaram este dado, totalizando 656 pacientes. Na figura 16 observa-se que não houve significância estatística entre os dois grupos, com RR de 1,05 (IC 95%,

0,68 – 1,62), ou seja, os estudos cruzam a linha de nulidade representada pelo IC, bem como o diamante, indicando que não houve benefício ou malefício entre os dois tipos de cateter para o tempo de permanência. A heterogeneidade entre os estudos foi baixa $I^2 = 0\%$.

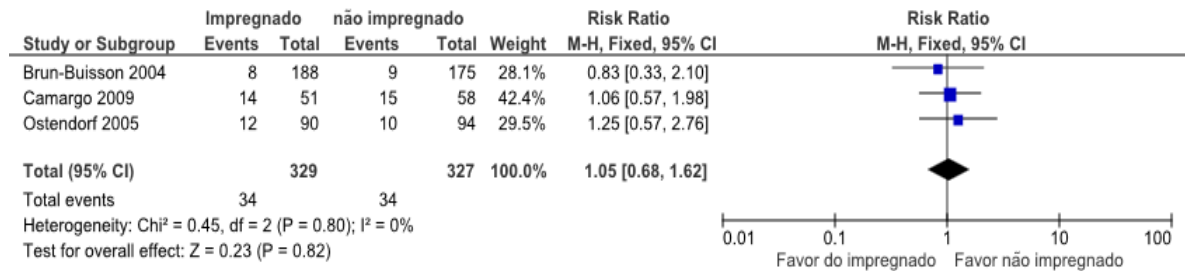


FIGURA 16 - COMPARAÇÃO ENTRE CATETER IMPREGNADO *VERSUS* NÃO IMPREGNADO PARA TEMPO DE PERMANÊNCIA DO CATETER
FONTE: O autor (2014)

4.8 SEPSE

O desfecho sepse foi identificado apenas no estudo de Brun-Buisson e colaboradores (2004). Um paciente do grupo intervenção apresentou choque séptico após 1 hora de inserção do cateter, o que levou sua retirada por suspeita de reação alérgica, no entanto, posteriormente foi atribuída a sepse relacionada ao cateter.

4.9 EFEITOS ADVERSOS

Os eventos adversos observados no estudo de Rupp e colaboradores (2005) foram: 41 (10,7%) óbitos por causas subjacentes em pacientes do grupo intervenção e 43 (10,9%) do grupo do controle, 9 (2,3%) eventos adversos no grupo controle associados ao cateter: pneumotórax, trombose, hematoma, hemotórax, reação alérgica, e embolia pulmonar e 9 (2,3%) no grupo intervenção (pneumotórax, trombose, hematoma, hemotórax, reação alérgica e embolia pulmonar). Um paciente do grupo controle e 2 do grupo intervenção tiveram reação alérgica (não anafilática).

No estudo de Brun-Buisson e colaboradores (2004) um paciente apresentou pneumotórax no grupo intervenção e 9 pacientes tiveram punção arterial no grupo intervenção e 2 no controle.

4.10 MORTALIDADE RELACIONADA AO CATETER

Os estudos não relatam dados sobre mortalidade associada ao cateter. No estudo de Rupp e colaboradores (2005) os casos de óbito foram relacionados a causas subjacentes.

4.11 GRADE

Na revisão sistemática, a abordagem GRADE define a qualidade de um corpo de evidências, ou seja, a medida em que se pode ter certeza que uma estimativa de efeito ou associação fica próximo da qualidade de interesse específico (HIGGINS; GREEN, 2011).

A qualidade da evidência inclui a consideração de julgamento de risco de viés (qualidade metodológica), a retidão da evidência, a heterogeneidade, a precisão das estimativas de efeito e risco de viés de publicação. A qualidade da evidência é considerada como alta, moderada, baixa, muito baixa (HIGGINS; GREEN, 2011).

O GRADE desta metanálise é apresentado na figura 17, para os desfecho ICSRC e infecção no local de inserção a qualidade foi moderada indicando que mais pesquisas são susceptíveis de apresentar um impacto importante sobre a confiança na estimativa de efeito e pode modificar a estimativa. Para o desfecho Colonização a qualidade foi alta sendo improvável que mude a confiança na estimativa do efeito. Em relação ao tempo de permanência do cateter a qualidade foi baixa, assim mais pesquisas são propensas a ter um impacto importante sobre a confiança na estimativa e é provável alterar a estimativa.

Cateteres de segunda geração impregnados em comparação com não impregnados para redução de infecção de corrente sanguínea relacionada ao cateter venoso central

Patient or population: Pacientes em uso de cateter venoso central impregnado por clorexidina e sulfadiazina de prata

Settings: Pacientes hospitalizados (UTI e oncologia)

Intervention: Cateter de segunda geração impregnado por clorexidina e sulfadiazina de prata

Comparison: Outros cateter impregnados ou não

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Outros cateter impregnados ou não	Cateter de segunda geração impregnado por clorexidina e sulfadiazina de prata				
ICSRC Foram considerados características clínicas e hemoculturas + do sangue periférico e cateter	Study population¹		RR 0.68 (0.40 to 1.15)	1433 (4 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate ^{2,3}	
	44 per 1000	30 per 1000 (18 to 51)				
	Moderate					
Colonização Cultura de cateter (métodos microbiológicos)	Study population¹		RR 0.51 (0.33 to 0.78)	1363 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	
	193 per 1000	98 per 1000 (64 to 151)				
	Moderate					
Infecção no local de inserção Culturas (métodos microbiológicos) e característica clínicas	Study population¹		RR 0.97 (0.72 to 1.30)	591 (4 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate ²	
	417 per 1000	404 per 1000 (300 to 542)				
	Moderate					
Tempo de permanência do cateter	Study population¹		RR 1.05 (0.68 to 1.62)	656 (4 studies)	⊕⊕⊖⊖ low ^{2,4}	
	104 per 1000	109 per 1000 (71 to 168)				
	Moderate					

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Para cada resultado deste quadro foi atribuído valores de risco, "baixo risco" e "alto risco". Utilizamos a recomendação GRADE escolhendo o estudos incluídos como de menor valor de risco controle (não-zero), ou seja, "baixo risco" e o valor mais alto risco de controle como "alto risco".

² Há viés de publicação de acordo com o gráfico funil para este desfecho mostrando que os resultados de alguns estudos favorecem os cateteres não impregnados.

³ O IC de 95% varia de 0,40 - 1,15, o que não é suficientemente estreito para decisão de confiança no tamanho do efeito.

⁴ O IC de 95% varia de 0,68 - 1,62, o que não é suficiente para decisão do efeito a favor da intervenção.

FIGURA 17 - RESUMO DAS QUALIDADES DO GRADE

FONTE: O autor (2014)

5 DISCUSSÃO

5.1 ENUNCIADO DOS ACHADOS DA REVISÃO

A partir da metanálise dos quatro ensaios clínicos controlados randomizados, 1433 pacientes foram avaliados no desfecho ICSRC. Observou-se que não houve diferença estatística entre os cateteres impregnados e não impregnados para o desfecho ICSRC (RR 0,69, IC 95% de 0,35 – 1,35). Resultado semelhante é o encontrado na comparação entre o cateter impregnado *versus* o não impregnado para ICSRC por 1000 cateter dia. Nesta metanálise um estudo (OSTENDORF *et al.*, 2005) não foi incluído por não apresentar este desfecho em seu estudo. Os resultados apontam que não houve diferença estatística significativa (RR 0,94, IC 95%, 0,45 – 1,95).

No entanto, a análise de sensibilidade realizada com três estudos (BRUN-BUISSON *et al.*, 2004; RUPP *et al.*, 2005; OSTENDORF *et al.*, 2005) demonstrou redução significativa de ICSRC nos cateteres impregnados (RR 0,50, IC 95% de 0,26 – 0,96). Este resultado aponta que um dos estudos (CAMARGO, 2009) apresentou baixa qualidade metodológica, ou seja, alto risco de viés para os dados referentes as desfechos incompletos e o cegamento dos participantes e da equipe que manuseou o cateter. A retirada deste estudo na análise de sensibilidade influenciou os índices da metanálise, indicando o efeito protetor do cateter impregnado para ICSRC.

Para discussão das afirmações anteriores são elencadas a seguir os resultados de metanálises⁶ que abordaram o tema da presente revisão. Metanálise de Lai e colaboradores (2013), que avaliou 19 estudos com cateteres impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata de primeira e segunda geração, obteve diminuição de ICSRC nos cateteres impregnados com RR 0,73 (IC 95%, 0,57 – 0,94) e para as ICSRC por 1000 cateteres dia RR 1,20 (IC 95%, 0,70 – 2,06) indicam que este último não apresentou diferença estatística importante. Comparando estes

⁶ Essas metanálises avaliaram os cateteres de primeira e segunda geração em conjunto, e estes apresentam diferenças importantes (Apêndice 1). A não existência de estudos sobre o cateter de segunda geração nos levou a utilizar esses estudos para discussão.

resultados com a metanálise do presente estudo conclui-se que os resultados são semelhantes para ICSRC por 1000 cateteres dia, contudo diferem para as ICSRC.

Resultados semelhantes ao encontrado na metanálise da presente pesquisa foram identificados em duas metanálises, nos quais não houve diferença estatisticamente significativa entre os cateteres de primeira e segunda geração impregnados com clorexidina e sulfadiazina de prata quando comparados aos não impregnados para ICSRC com RR de 0,8 (IC95%, 0,62 – 1,04) (GILBERT, HARDEN; 2008). A metanálise de Wang e colaboradores (2010) avaliou diferentes tipos de cateteres impregnados dentre eles os por clorexidina e sulfadiazina de prata de segunda geração (descreve três estudos incluídos nessa revisão) e identificou ICSRC com OR 0,50 (IC 95%, 0,14 – 1,26).

O revestimento interno e externo com clorexidina e sulfadiazina de prata nos CVC de segunda geração diminui a aderência de micro-organismos e de biofilme e, conseqüentemente, o risco de infecção relacionada ao cateter, bem como reduz consideravelmente o custo hospitalar (HALTON *et al.*, 2009; RAAD *et al.*, 2012). Em muitos locais sua utilização tornou-se padrão de atendimento (RAAD *et al.*, 2012).

Estudo em vitro e em vivo (coelho) que utilizou cateter impregnado interna e externamente com clorexidina e sulfadiazina de prata demonstrou eficácia na prevenção de ICSRC quando 10^6 unidades formadoras de colônia (UFC) de *Staphylococcus aureus* foram inoculadas dois dias após a implantação do dispositivo ($P < 0,001$), o resultado sugere atividade anti-infecciosa prolongada na superfície deste (BASSETTI *et al.*, 2001).

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

O mesmo não ocorreu com desfecho colonização por 1000 cateteres dia (RR 0,69; IC 95% de 0,47 – 1,01) que não apresentou diferença estatística entre o cateter impregnado e os não impregnados. Este dado é atribuído ao pequeno número de estudos incluídos (BRUN-BUISSON *et al.*, 2004; RUPP *et al.*, 2005; CAMARGO *et al.*, 2009), com um total de 118 pacientes.

Em relação a este foco de análise Lai e colaboradores (2013) referem que colonização nos cateteres de primeira e segunda geração impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata foi baixa com RR 0,59 (IC 95% de 0,49 – 0,72) o mesmo

ocorreu nas colonizações por 1000 cateteres dia com RR 0,53 (IC 95%, 0,28 – 1,02). Com excessão das colonizações por 1000 cateteres dia estes dados corroboram com os encontrados na presente pesquisa.

Outros estudos encontraram resultados próximos aos apresentados nesta pesquisa. Para Gilbert e Harden (2008), que avaliaram cateteres de primeira e segunda geração, o RR para colonização foi de 0,58 (IC 95% de 0,43 – 0,77). Para Wang e colaboradores (2010) a colonização nos cateteres impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata também foi diminuída (OR 0,37, IC 95% de 0,17 – 0,69). Valor semelhante foi descrito por Casey e colaboradores (2008) com OR 0,39 (IC 95%, 0,25 – 0,60) para os cateteres impregnados.

Na metanálise de Hockenhull e colaboradores (2008) que avaliou 32 estudos e identificou sete diferentes tipos de antimicrobianos impregnados, dentre eles o cateter impregnado com clorexidina e sulfadiazina de prata, verificou-se redução significativa do risco de colonização (RR 0,56, IC 95% de 0,45 – 0,69) nos cateteres impregnados quando comparados aos não impregnados com antimicrobianos, dentre eles os impregnados com clorexidina e sulfadiazina de prata de primeira e segunda geração.

Ainda há relato de estudos randomizados conduzidos com a primeira geração de cateteres impregnados com clorexidina e sulfadiazina de prata demonstrando impacto positivo na colonização, mas não na ocorrência de ICSRC quando comparados com os cateteres não impregnados (SHENG *et al.*, 2000; CARRASCO *et al.*, 2004; BRUN-BUISSON, 2004), outros referem que há redução tanto na colonização quanto na ICSRC (MAKI *et al.*, 1997; JEAGER *et al.*, 2005).

Em relação à colonização do CVC, os resultados da ação bacteriana de dois diferentes tipos de cateteres em estudo *in vitro*, um impregnado com clorexidina e sulfadiazina de prata e outro não impregnado, demonstraram que os cateteres impregnados reduziram a adesão de micro-organismos em 95,4%, 98,4%, 99,4 e 99,6% nos dias 7, 14, 21 e 28, respectivamente. Os cateteres impregnados com clorexidina e sulfadiazina de prata reduziram drasticamente a formação de biofilme e previniram a adesão bacteriana (MONZILLO *et al.*, 2012).

Estudo com modelo animal (rato) e meio agar suave avaliou a colonização microbiana de cateteres impregnados, interna e externamente, com clorexidina e sulfadiazina de prata e obteve adesão significativamente menor de *Staphylococcus aureus* (0 a 10 UFC/cm) quando comparados a cateteres não impregnados ($1,9 \times 10^3$ a $4,0 \times 10^3$ UFC/cm) infectados no dia 1 ou 14 ($P < 0.05$). Para *Staphylococcus*

epidermidis a colonização média foi de 0 a 36 UFC/cm para os cateteres impregnados e $4,0 \times 10^3 - 5,7$ UFC/cm ($P < 0.05$) para os não impregnados. No sétimo dia os cateteres impregnados impediram a adesão desses micro-organismos (0 a 8 UFC/cm – $P < 0.05$). Os cateteres impregnados com clorexidina e sulfadiazina de prata impediram a colonização de todos os organismos testados: *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida albicans* no modelo agar (GAONKAR; MODAK, 2003).

Outro desfecho estudado nesta pesquisa foi o tempo de permanência do cateter avaliado em três estudos (BRUN-BUISSON *et al.*, 2004; OSTENDORF *et al.*, 2005; CAMARGO *et al.*, 2009), no entanto esses não apresentaram diferença estatística significativa, devido ao pequeno número de estudos incluídos.

A infecção no local de inserção foi avaliada em dois estudos (RUPP *et al.*, 2005; OSTENDORF *et al.*, 2005), no entanto não houve diferença estatística significante, explicada pela diferença entre os participantes do estudo e o pequeno número de estudos incluídos. A sepse e mortalidade não foram avaliadas por falta de dados disponíveis nos estudos incluídos.

Os efeitos adversos mencionados estavam relacionados a complicações mecânicas (pneumotórax, hemotórax, embolia pulmonar, punção arterial e hematoma), reações alérgicas e reação alérgica não anafilática. No entanto, não foram descritas quais as reações alérgicas ocorridas e somente dois estudos relataram esses dados (RUPP *et al.*, 2005; BRUN-BUISSON *et al.*, 2004).

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

As revisões sistemáticas citadas anteriormente (WANG *et al.*, 2010; CASEY *et al.*, 2008; GILBERT, HARDEN; 2008; HOCKENHULL *et al.*, 2008) avaliaram a efetividade de cateteres impregnados por agentes antimicrobianos, de primeira e segunda geração, no entanto não há uma análise específica para os desfechos:

sepsis, mortalidade, efeitos adversos e tempo de permanência do cateter, com excessão de Lai e colaboradores (2013).

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

5.2 APLICABILIDADE DA EVIDÊNCIA

Foram identificados somente quatro estudos que avaliavam os CVC de segunda geração, impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata e que preencheram os critérios de inclusão desta revisão. Os países em que os estudos foram desenvolvidos abrangeram a Europa, Brasil e EUA, sendo dois estudos multicêntricos (Europa e EUA). A maioria da população foi de pacientes internados em UTI e um estudo com pacientes hematológicos.

O número reduzido de estudos encontrados indica a lacuna existente nas evidências do uso dos cateteres de segunda geração, impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata. Porém, os estudos descritos foram desenvolvidos com pacientes de terapia intensiva e oncologia e a metanálise demonstrou como já descrito anteriormente que o uso do cateter de segunda geração impregnado por clorexidina e sulfadiazina de prata é superior ao cateter não impregnado, pois apresenta menores índices de colonização. A análise de sensibilidade sugere a efetividade dos CVC impregnados na ICSRC; desta forma, instituições reguladoras de saúde como a ANVISA, EPIC3 (*Guidelines for Preventing Healthcare Associated Infections*) SHEA (*Society for Healthcare Epidemiology of America*), HICPAC (*Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee*) apoiam o uso dos cateteres impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata na prevenção de ICSRC (PRATT *et al.*, 2007; MARSCHALL *et al.*, 2008; ANVISA, 2010; O'GRADY *et al.*, 2011; LOVEDAY *et al.*, 2014).

5.3 FORÇAS E FRAQUEZAS DAS EVIDÊNCIAS

O número insuficiente de estudos não permitiu uma metanálise para os seguintes desfechos: sepses, mortalidade e efeitos adversos. Somente um estudo preencheu todos os critérios da avaliação do risco de viés avaliados pela ferramenta da colaboração *Cochrane* para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados (RUPP *et al.*, 2005), os demais estudos não foram claros em alguns critérios avaliados tais como detalhamento da metodologia, cegamento dos participantes e da equipe, perdas e exclusões de pacientes com cateter.

Os pontos fortes dessa revisão sistemática incluem a estratégia de busca robusta, na qual foram incluídos cinco bases de dados principais, buscou-se informações de estudos não publicados, bem como o contato com indústria e autores para evitar perdas de estudos. Quando retirado o estudo que apresentava risco de viés as análises de sensibilidade apresentaram melhora significativa no desfecho.

6 CONCLUSÕES

6.1 IMPLICAÇÕES PARA PRÁTICA

Os estudos selecionados que empregaram CVC de segunda geração, impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata, evidenciaram benefícios na redução de colonização do cateter, porém não houve evidência sobre redução de sepse, mortalidade e efeitos adversos.

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

Desta forma, é importante que o cateter seja indicado após a implementação das medidas básicas para redução ICSRC e para pacientes com risco elevado de complicações de ICSRC tais como os que necessitam de válvula cardíaca ou prótese articular, marca-passo, enxertos, pacientes de terapia intensiva e imunossuprimidos.

No que se refere aos cateteres de segunda geração, impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata, a PBE poderá auxiliar cada vez mais a incorporação desses na prática clínica, uma vez que auxilia os profissionais de saúde por meio das evidências, a refletir, analisar e avaliar os riscos e benefícios para o paciente.

A avaliação da efetividade do cateter de segunda geração, impregnado por clorexidina e sulfadiazina de prata, requer a análise crítica do profissional, bem como a valorização da preferência do paciente. O uso demanda atitudes e condutas diferenciadas, a fim de compreender o impacto que pode causar no cuidado. As evidências científicas são ferramentas de apoio para incorporar essa tecnologia.

6.2 IMPLICAÇÕES PARA PESQUISA

- Incluir nos ensaios clínicos desfechos relevantes tais como: a avaliação da sepse, mortalidade e efeitos adversos.
- Descrever claramente em estudos futuros a caracterização dos participantes e as medidas de controle de infecção adotadas no local estudado.
- Realizar ensaios clínicos com amostras maiores, a fim de minimizar a margem de erro e aumentar a precisão dos resultados encontrados.
- Realizar estudos com maior e melhor detalhamento do cegamento, a fim de implementar a qualidade do estudo e reduzir o viés.
- Realizar estudos que avaliem o impacto econômico do uso de CVC de segunda geração impregnados por clorexidina e sulfadiazina de prata.
- Recomendar estudos com crianças para determinação da efetividade do CVC de segunda geração impregnado por clorexidina e sulfadiazina de prata nesta população.
- Avaliação em estudos com crianças e que estimem a ICSRC decorrente do uso de CVC de segunda geração impregnado por clorexidina e sulfadiazina de prata, a colonização, a sepses, a mortalidade, os efeitos adversos e os custos.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **Corrente sanguínea: critérios nacionais de infecção relacionada a assistência a saúde.** Unidade de Investigação e Prevenção das Infecções e dos Efeitos Adversos – UIPEA. Gerência Geral de Tecnologia em Serviço. 2009. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/manuais/correntesanguinea.pdf>>. Acesso em: 29 jan. 2013.

_____. **Infecção de corrente sanguínea: orientações para prevenção de infecção primária de corrente sanguínea.** Unidade de Investigação e Prevenção das Infecções e dos Efeitos Adversos – UIPEA. Gerência Geral de Tecnologia em Serviços. 2010. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/ef02c3004a04c83ca0fda9aa19e2217c/manual+Final+preven%C3%A7%C3%A3o+de+infec%C3%A7%C3%A3o+da+corrente.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 10 out. 2013.

_____. **Segurança do paciente e qualidade nos serviços de saúde: critérios diagnósticos de infecção relacionada à assistência à saúde.** Brasília, 2013a. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/fb486e004025bf44a2e4f2dc5a12ff52/Modulo_2_Criterios_Diagnosticos_IRA_Saude.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 10set. 2013.

_____. **Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (2013-2015).** Brasília, 2013b. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/1d49a88041551a81a69dafa8d08ea2d4/PNCIRAS_17092013_AS_1642.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 10 out. 2013.

AKOBENG, A. K. Understanding systematic reviews and meta-analysis. **Archives of Disease in Childhood**, v.90, n.8, p.845-848, 2005.

ANGUS, D. C.; LINDE-ZWIRBLE, W. T.; LIDICKER, J.; CLERMONT, G.; CARCILLO, J.; PINSKY, M. R. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. **Critical Care Medicine**, v.29, n.7, p.1303-1310, 2001.

ANSI/NISO. **Guidelines for the Construction, Format, and Management of Monolingual Controlled Vocabularies.** Z39.19, 2005. Disponível em: <http://www.niso.org/apps/group_public/download.php/6487/Guidelines%20for%20the%20Construction%2C%20Format%2C%20and%20Management%20of%20Monolingual%20Controlled%20Vocabularies.pdf>. Acesso em: 11 jun. 2013.

ARROWg+ard Blue[®]. **Antimicrobial Catheter Technology Information**. 2013a. Disponível em: <<http://www.teleflex.com/en/usa/productAreas/vascularAccess/productGroups/arrowErgoPack/safety-information/documents/arrowgard-blue-technology-information.pdf>>. Acesso em: 12 fev. 2014.

ARROWg+ard Blue PLUS[®]. **Antimicrobial Catheter Technology Information**. 2013b. Disponível em: <<http://www.teleflex.com/en/usa/productAreas/vascularAccess/productGroups/arrowErgoPack/safety-information/documents/arrowgard-blue-plus-technology-information.pdf>>. Acesso em: 12 fev. 2014.

ATALLAH, A. N.; CASTRO, A. A. Medicina baseada em evidências: o elo entre a boa ciência e a boa prática. **Revista da Imagem**, v.20, n.1, p.5-9, jan./mar. 1998.

_____. **Curso de revisão sistemática e metanálise**. [online] São Paulo: LED-DIS/UNIFESP, 2002. Disponível em: <<http://www.virtual.emp.br/cursos/metanalise>>. Acesso em: 30 fev. 2013.

AUGUSTOVSKI, F.; PICHON-RIVIERE, A.; RUBINSTEIN, A. Critérios utilizados pelos sistemas de saúde para incorporação de tecnologias. In: NITA, M. E (Org.). **Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão**. Porto Alegre: Artmed, 2010. p.493-505.

AVELAR, A. F. M. Inserção de cateteres intravenosos periféricos. In: HARADA, M. J. C. S.; PEDREIRA, M. L. G. (Orgs.). **Terapia intravenosa e infusões**. São Paulo: Yendis, 2011. p.203-228.

BAE, Y. J.; PARK, C. S.; LEE, J. K.; JEONG, E.; KIM, T. B.; CHO, Y. S.; MOON, H. B. A case of anaphylaxis to chlorhexidine during digital rectal examination. **Journal of Korean Medical Science**, v.23, n.3, p.526-528, 2008.

BASSETTI, S.; HU, J.; D'AGOSTINO, R. B.; SHERERTZ, R. J. Prolonged antimicrobial activity of a catheter containing chlorhexidine-silver sulfadiazine extends protection against catheter infections in vivo. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.45, n.5, p.1535-1538, 2001.

BERNARDO, W. M.; NOBRE, M. R.; JATENE, F. B. Evidence-based clinical practice. Part II - Searching evidence databases. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.50, n.1, p.104-108, 2004.

BERWANGER, O.; SUZUMURA, E. A.; BUEHLER, A. M.; OLIVEIRA, J. B. Como avaliar Revisões Sistemáticas e Metanálise. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v.19, n.4, p.475-480, 2007.

BLOT, S. I.; DEPUYDT, P.; ANNEMANS, L.; BENOIT, D.; HOSTE, E. D. E.; DE WAELE, J. J.; DECRUYENAERE, J.; VOGELAERS, D.; COLARDYN, F.; VANDEWOUDE, K. H. Clinical and economic outcomes in critically ill patients with nosocomial catheter-related bloodstream infections. **Clinical Infectious Diseases**, v.41, n.11, p.1591-1598, 2005.

BORK, A. M. T. **Enfermagem baseada em evidências**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

BORSCHER, D. M.; CHENOWETH, C. E.; KAUFMAN, S. R.; HYDE, K. V.; VANDERELZEN, K. A.; RAGHUNATHAN, T. E.; VANDERELZEN, K. A.; RAGHUNATHAN, T. E.; COLLINS, C. D.; SAINT, S. Are antiseptic-coated central venous catheters effective in a real-world setting? **American Journal of Infection Control**, v.34, n.6, p.388-393, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Avaliação de tecnologias em saúde: institucionalização das ações no Ministério da Saúde. **Revista de Saúde Pública**, v.40, n.4, p.743-747, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n.º 2.690, de 5 de novembro de 2009. Institui, no âmbito do sistema único de saúde (SUS), a política nacional de gestão de tecnologias em saúde. Brasília, 2009. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis./gm/2009/prt2690_05_11_2009.html>. Acesso em: 1.º maio 2013.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Política Nacional de gestão de tecnologia em saúde**. Textos Básicos em Saúde - Série B, Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_gestao_tecnologias_saude.pdf>. Acesso em: 15 mar. 2013.

_____. Classe: II 10342310029, 8032 - Revalidação de Registro de família de Material de Uso Médico. **Diário Oficial da União**, Brasília, Suplemento, Seção 1, p.10, 30 jan. 2012. Disponível em: <<http://www.jusbrasil.com.br/diarios/33975800/dou-suplemento-secao-1-30-01-2012-pg-10>>. Acesso em: 1.º jan. 2014.

_____. Ministério da Saúde. Portaria n.º 529, de 1.º de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). 2013a. Disponível em: <http://www.in.gov.br/visualiza/index.jsp?data=02/04/2013&jornal=1&pagina=43&totalArquivos=120>. Acesso em: 05 maio 2013.

_____. Ministério da Saúde. Resolução – RDC n.º 36, de 26 de julho de 2013. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. 2013b. Disponível em: <<http://www.in.gov.br/visualiza/index.jsp?data=26/07/2013&jornal=1&pagina=32&totalArquivos=112>>. Acesso em: 05 out. 2013.

_____. **Guia prático para a sociedade**: saiba como acessar os estudos no Sistema de Informação da Rebrats - SisRebrat. Brasília, 2013c. Disponível em: <<http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/SisRebrats%20sociedade.pdf>>. Acesso em: 07 out. 2013.

BRUN-BUISSON, C.; DOYON, F.; SOLLET, J. P.; COCHARD, J. F.; COHEN, Y.; NITENBERG, G. Prevention of intravascular catheter-related infection with newer chlorhexidine-silver sulfadiazine-coated catheters: a randomized controlled trial. **Intensive Care Medicine**, v.30, n.5, p.837-843, 2004.

CAMARGO, L. F. A.; MARRA, A. R.; BU´CHELE, G. L.; SOGAYAR, A. M.; CAL, R. G.; DE SOUSA, J. M.; SILVA, E.; KNOBEL, E.; EDMOND, M. B. Double-lumen central venous catheters impregnated with chlorhexidine and silver sulfadiazine to prevent catheter colonisation in the intensive care unit setting: a prospective randomised study. **Journal of Hospital Infection**, v.72, n.3, p.227-233, 2009.

CARRASCO, M. N.; BUENO, A.; CUEVAS, C.; JIMENEZ, S.; SALINAS, I.; SARTORIUS, A.; RECIO, T.; GENERELO, M.; RUIZ-OCAÑA, F. Evaluation of a triple-lumen central venous heparin-coated catheter versus a catheter coated with chlorhexidine and silver sulfadiazine in critically ill patients. **Intensive Care Medicine**, v.30, n.4, p.633-638, 2004.

CARVALHO, A. D.; SILVA, V.; GRANDE, A. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. **Diagnóstico e Tratamento**, v.18, n.1, p.38-44, 2013. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2013/v18n1/a3444.pdf>>. Acesso em: 30 out. 2013.

CASEY, A. L.; MERMEL, L. A.; NIGHTINGALE, P.; ELLIOTT, T. S. Antimicrobial central venous catheters in adults: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Infectious Diseases**, v.8, n.12, p.763-776, 2008.

CDC/NHSN. **Surveillance Definition of Healthcare-Associated Infection and Criteria for Specific Types of Infections in the Acute Care Setting**. 2014. Disponível em: <http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosindef_current.pdf>. Acesso em: 10 abr. 2014.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. **Issues in healthcare settings**: CDC's 7 healthcare safety challenges, 2001. Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/about_challenges.html>. Acesso em: 20 jan. 2013.

_____. **Antibiotic/Antimicrobial resistance**: Glossary. Centers for Disease Control and Prevention health topics 22 July 2010. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/drugresistance/glossary.html>>. Acesso em: 10 mar. 2014.

CICALINI, S.; PALMIERI, F.; PETROSILLO, N. Clinical review: New technologies for prevention of intravascular catheter-related infections. **Critical Care**, v.8, n.3, p.157-62, 2004.

CILISKA, D. K.; PINELLI, J.; DICENSO, A.; CULLUM, N. Resources to enhance evidence-based nursing practice. **American Association of Critical-Care Nurses**, v.12, n.4, p.520-528, 2001.

CILISKA, D.; CULLUM, N.; MARKS, S. Evaluation of systematic reviews of treatment or prevention intervention. **Evidence Basead Nursing**, v.4, n.4, p.100-104, 2001.

CLARIDGE, J.A.; FABIAN, T.C. History and development of evidence-based medicine. **World Journal of Surgery**, v.29, n.5, p.547-553, 2005.

CLARKE, M.; HORTON, R. Bringing it all together: Lancet-Cochrane collaborate on systematic reviews. **The Lancet**, v.357, n.9270, p.1728, 2001.

COOK, D. J.; MULROW, C. D.; HAYNES, R. B. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. **Annals of Internal Medicine**, v.126, n.5, p.376-380, 1997.

CRANE, J. The future of research utilization. **Nursing Clinics of North America**, v.30, n.3, p.565-577, 1995.

DAL FORNO, B. C.; CORREA, L.; SCATENA, P. D.; SILVA, C. V.; SHIRAMIZO, S.; SANTOS, O. F. P.; SANTOS, O. F. P.; CENDOROGLO NETO, M.; TEICH, V.; TEICH, N.; SARDENBERG, C. Bloodstream infection in the intensive care unit: preventable adverse events and cost savings. **Value in Health Regional Issues**, v.1, n.2, p.136-141, 2012.

DAROUICHE, R. O. Device-associated infections: a macroproblem that starts with microadherence. **Clinical Infectious Diseases**, v.33, n.9, p.1567-1572, 2001.

DEZFULIAN, C.; LAVELLE, J.; NALLAMOTHU, B. K.; KAUFMAN, S. R.; SAINT, S. Rates of infection for single-lumen versus multilumen central venous catheters: a meta-analysis. **Critical Care Medicine**, v.31, n.9, p.2385-2390, 2003.

DICKENSON-HAZARD, N. Foreword. In. DICENSO, A.; GUYATT, G.; CILISKA, D. **Evidence-Based Nursing: a guide to clinical Practice**. St Louis: Elsevier Mosby, 2005. p.xxiii-xxiv.

DONLAN, R. M. Biofilm formation: a clinically relevant microbiological process. **Clinical Infectious Diseases**, v.33, n.8, p.1387-1392, 2001.

DRUMMOND, J. P.; SILVA, E. **Medicina baseada em evidências: novo paradigma assistencial e pedagógico**. Rio de Janeiro: Atheneu, 1998.

DUDECK, M.; HORAN, T.; PETERSON, K.; ALLEN-BRIDSON, K.; MORRELL, G.; POLLOCK, D.; EDWARDS, J. R. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, Data Summary for 2010, device- associated module. **American Journal of Infection Control**, v.39, n.10, p.798-816, 2011.

EDGEWORTH, J. Intravascular catheter infections. **Journal of Hospital Infection**, v.73, n.4, p.323-330, 2009.

EL DIB, R. P.; ATALLAH, A. N. Evidence-based speech, language and hearing therapy and the Cochrane Library's systematic reviews. **Medical Journal**, v.124, n.2, p.51-54, 2006.

ELLIOTT, T. S. J.; MOSS, H. A.; TEBBS, S. E.; WILSON, I. C.; BONSER, R. S.; GRAHAM, T. R.; BURKE, L. P.; FAROQUI, M. H. Novel approach to investigate a source of microbial contamination of central venous catheters. **European Journal of Clinical Microbiology**, v.16, n.3, p.210-213, 1997.

ESTARBROOKS, C. A. Will evidence-based nursing practice make perfect? **Canadian Journal of Nursing Research**, v.30, n.1, p.15-36, 1998.

FLETCHER, R. W.; FLETCHER, S. E. **Epidemiologia clínica: elementos essenciais**. 4.ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.

FRASCA, D.; DAHYOT-FIZELIER, C.; MIMOZ, O. Prevention of central venous catheter-related infection in the intensive care unit. **Critical Care**, v.14, n.2, p.212, 2010.

FRASER, J. F.; CUTTLE, L.; KEMPF, M.; KIMBLE, R. M. Cytotoxicity of topical antimicrobial agents used in burn wounds in Australasia. **ANZ Journal of Surgery**, v.74, n.3, p.139-142, 2004.

FRIENDLAND, D. J.; GO, A. S.; DAVOREN, J. B.; SHLIPAK, M. G.; BENT, S. W.; SUBAK, L. L.; MENDELSON, T. **Medicina baseada em evidências**: uma estrutura para a prática clínica. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2001.

GALICE, D. M.; BONACORSI, C.; SOARES, V. C. G.; RADDI, M. S. G.; FONSECA, L. M. Effect of subinhibitory concentration of chlorhexidine on *Streptococcus agalactiae* virulence factor expression. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.28, n.2, p.143-146, 2006.

GAONKAR, T. A.; MODAK, S. M. Comparison of microbial adherence to antiseptic and antibiotic central venous catheters using a novel agar subcutaneous infection model. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.52, n.3, p.389-396, 2003.

GARCIA, P. C.; ERNESTO PAYÁ, G. E.; OLIVARES C. R.; COTERA F. A.; RODRÍGUEZ T. J.; SANZ, R. M. Diagnóstico de las infecciones asociadas a catéteres vasculares centrales. **Revista Chilena Infectología**, v.20, n.1, p.41-50, 2003.

GEMMELL, C. G.; EDWARDS, D. I.; FRAISE, A. P.; GOULD, F. K.; RIDGWAY, G. L.; WARREN, R. E. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.57, n.4, p.589-608, 2006.

GEORGE, N.; FAOAGALI, J.; MULLER, M. Silvazine (silver sulfadiazine and chlorhexidine) activity against 200 clinical isolates. **Burns**, v.23, n.6, p.493-495, 1997.

GGTES/ANVISA. Segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde. **Boletim Informativo**, Brasília, v.1, n.3, jan./jul. 2011. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/f72c20804863a1d88cc88d2bd5b3ccf0/BOLETIM+I.PDF?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 10 abr. 2013.

GILBERT, R. E.; HARDEN, M. Effectiveness of impregnated central venous catheters for catheter related blood stream infection: a systematic review. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v.21, n.3, p.235-245, 2008.

GOEDE, M. R.; COOPERSMITH, C. M. Catheter-Related Bloodstream Infection. Pesquisa. **Surgical Clinics of North America**, v.89, n.2, p.463-474, 2009.

GOMES, H. E.; CAMPOS, M. L. A. Tesouro e normalização terminológica: o termo como base para intercâmbio de informações. **Data Grama Zero**, v.5, n.6, 2004. Disponível em: <http://www.dgz.org.br/dez04/Art_02.htm>. Acesso em: 11 abr. 2013.

GOODMAN, C. S. **Introduction to health care technology assessment: ten basic steps**. 1998. Disponível em: <<http://www.nlm.nih.gov/nichsr/ta101/ta101.pdf>>. Acesso em: 10/06/2013.

GREENHALGH, T. **Como ler artigos científicos: fundamentos da medicina baseada em evidências**. 3.ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

GUIDUGLI, F. **Prevenção e tratamento da leptospirosis: revisão sistemática de ensaios clínicos aleatórios com metanálises**. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 2000. Disponível em: <<http://www.metodologia.org/guidugli2000.pdf>>. Acesso em: 20 jun. 2013.

GULERI, A.; KUMAR, A.; RICHARD, J. M.; HARTLEY, M.; ROBERTS, D. Anaphylaxis to Chlorhexidine-Coated Central Venous Catheters: A Case Series and Review of the Literature. **Surgery Infections**, v.13, n.3, p.171-174, 2012.

HALTON, K. A.; COOK, D. A.; WHITBY, M.; PATERSON, D. L.; GRAVES, N. Cost effectiveness of antimicrobial catheters in the intensive care unit: addressing uncertainty in the decision. **Critical Care**, v.13, n.2, p.35, 2009.

HANNAN, M.; JUSTE, R. N.; UMASANKER, S.; GLENDENNING, A.; NIGHTINGALE, C.; AZADIAN, B.; SONI, N. Antiseptic-bonded central venous catheters and bacterial colonization. **Anaesthesia**, v.54, n.9, p.868- 872, 1999.

HEINEMANN, C.; SINAIKO, R.; MAIBACH, H. I. Immunological contact urticaria and anaphylaxis to chlorhexidine: Overview. **Exogenous Dermatology**, v.1, n.4, p.186-194, 2002.

HERBERT, R.; JAMTVEDT, G.; MEAD, J.; HAGEN, K. B. **Practical Evidence-Based Physiotherapy**. 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 2011.

HEWLETT, A. L.; RUPP, M. E. New Developments in the Prevention of Intravascular Catheter Associated Infections. **Infectious Disease Clinics of North America**, v.26, n.1, p.1-11, 2012.

HHS-US. Department of Health and Human Services. **HHS action plan to prevent healthcare-associated infections**. 2009. Disponível em: <http://www.hhs.gov/ash/initiatives/hai/actionplan/hhs_hai_action_plan_final_06222009.pdf>. Acesso em: 13 abr. 2013.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0** [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: <<http://www.cochrane-handbook.org>>. Acesso em: 15 jun. 2013.

HIGGINS, J. P.; THOMPSON, S. G.; DEEKS, J. J.; ALTMAN, D. G. Measuring inconsistency in meta-analyses. **British Medical Journal**, v.327, n.7414, p.557-560, 2003.

HIGUERA, F.; RANGEL-FRAUSTO, M. S.; ROSENTHAL, V. D.; SOTO, J. M.; CASTAÑÓN, J.; FRANCO, G.; TABAL-GALAN, N.; RUIZ, J.; DUARTE, P.; GRAVES, N. Attributable cost and length of stay for patients with central venous catheter-associated bloodstream infection in Mexico City intensive care units: A prospective, matched analysis. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v.28, n.1, p.31-35, 2007.

HIOM, S. J.; FURR, J. R.; RUSSELL, A. D.; DICKINSON, J. R. Effects of chlorhexidine diacetate and cetylpyridinium chloride on whole cells and protoplasts of *Saccharomyces cerevisiae*. **Microbios**, v.74, n.299, p.111-120, 1993.

HOCKENHULL, J. C.; DWAN, K.; BOLAND, A.; SMITH, G.; BAGUST, A.; DÜNDAR, Y.; GAMBLE, C.; McLEOD, C.; WALLEY, T.; DICKSON, R. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of central venous catheters treated with anti-infective agents in preventing bloodstream infections: a systematic review and economic evaluation. **Health Technol Assess**, v.12, n.12, p.iii-iv, xi-xii, 1-154, 2008.

HOCKENHULL, J. C.; DWAN, K. M.; SMITH, G. W.; GAMBLE, C. L.; BOLAND, A.; WALLEY, T. J.; DICKSON, R. C. The clinical effectiveness of central venous catheters treated with anti-infective agents in preventing catheter-related bloodstream infections: a systematic review. **Critical Care Medicine**, v.37, n.2, p.702-712, 2009.

HOUSER, J.; OMAN, K. S. **Evidence based-practice: an implementation guide for healthcare organizations**. Canada: Jones & Bartlett Learning, 2011.

HOW-TO GUIDE. **Prevent Central Line-Associated Bloodstream Infections (CLABSI)**. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement, 2012. Disponível em: <<http://www.ihl.org>>. Acesso em: 13 jul. 2013.

HULLEY, S. B.; CUMMINGS, S. R.; BROWNWR, W. S.; GRADY, G. D.; NEWMAN, T. B. **Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica**. 3.ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

INGERSOLL, G. L. Evidence-based nursing: what it is and what it isn't. **Nursing Outlook**, v.48, n.4, p.151-152, 2000.

JADAD, A. R.; MOORE, R. A.; CARROLL, D.; JENKINSON, C.; REYNOLDS, D. J.; GAVAGHAN, D. J.; MCQUAY, H. J. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is Blinding necessary? **Controlled Clinical Trials**, v.17, n.1, p.1-12, 1996.

JAEGER, K.; ZENZ, S.; JÜTTNER, B.; RUSCHULTE, H.; KUSE, E.; HEINE, J.; PIEPENBROCK, S.; GANSER, A.; KARTHAUS, M. Reduction of catheter-related infections in neutropenic patients: a prospective controlled randomized trial using a chlorhexidine and silver sulfadiazine-impregnated central venous catheter. **Annals of Hematology**, v.84, n.4, p.258-262, 2005.

KATSIKOIANNI, M.; MISSIRLIS, Y. F. Concise review of mechanisms of bacterial adhesion to biomaterials and techniques used in estimating bacteria-material interactions. **European Cells and Materials**, v.8, p.37-57, 2004.

KESSLER, L. G. **FDA Alert: Hypersensitivity Reactions to Central Venous Catheters**. May 1998. Disponível em: <http://anestit.unipa.it/mirror/asa2/newsletters/1998/05_98/FDA_0598.html>. Acesso em: 15/04/2014.

KHAN, K. S.; TER RIET, G.; POPAY, J.; NIXON, J.; KLEIJNEN, J. Study quality. In: KHAN, K. S.; TER RIET, G.; GLANVILLE, J.; SOWDEN, A. J.; KLEIJNEN, J. (Eds.). NHS Centre for Reviews and Dissemination (CRD). **Undertaking Systematic Reviews of Research on Effectiveness. CRD's Guidance for Carrying Out or Commissioning Reviews**. 2.ed. York: CRD Report No. 4, NHS Centre for Reviews and Dissemination, University of York, 2000.

KLASEN, H. J. A historical review of the use of silver in the treatment of burns. II. Renewed interest for silver. **Burns**, v.26, n.2, p.31-138, 2000.

KLEVENS, R. M.; EDWARDS, J. R.; RICHARDS, C. L. J. R.; HORAN, T. C.; GAYNES, R. P.; POLLOCK, D. A.; CARDO, D. M. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. **Public Health Reports**, v.122, n.2, p.160-166, 2007.

LAI, N .M.; CHAIYAKUNAPRUK, N.; LAI, N. A.; O'RIORDAN, E.; PAU, W. S.; SAINT, S. Catheter impregnation, coating or bonding for reducing central venous catheter-related infections in adults. **Cochrane Database Systematic Review**, v.6, n.6, 2013.

LEFEBVRE, C.; MANHEIMER, E.; GLANVILLE, J. Chapter 6: Searching for studies. In: HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (Eds.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). **The Cochrane Collaboration**, 2011. Disponível em: <www.cochrane-handbook.org>. Acesso em: 1.º ago. 2013.

LEVY, M. M.; FINK, M. P.; MARSHALL, J. C.; ABRAHAM, E.; ANGUS, D.; COOK, D.; COHEN, J.; OPAL, S. M.; VINCENT, J. L.; RAMSAY, G.; INTERNATIONAL SEPSIS DEFINITIONS CONFERENCE. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. **Intensive Care Medicine**, v.29, n.4, p.530-538, 2003.

LIMA, D. V. M. **Repercurssões oxi-dinâmicas do banho no paciente adulto internado em estado crítico: evidências pela revisão sistemática de literatura**. 258f. Tese (Doutorado) - Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

LIMA, M. S. de; SOARES, B. G. O.; BACALTCHUK, J. Psiquiatria baseada em evidências. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.22, n.3, p.142-145, 2000.

LOPEZ-LOPEZ, G.; PASCUAL, A.; PEREA, E. J. Effect of plastic catheters material on bacterial adherence and viability. **Journal of Medical Microbiology**, v.34, n.6, p.349-353, 1991.

LOVEDAY, H.P.; WILSON, J.A.; PRATT, R.J.; GOLSORKHI, M.; TINGLE, A.; BAK, A.; BROWNE, J.; PRIETO, J.; WILCOX, M.; UK DEPARTMENT OF HEALTH. Epic3: national evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. **Journal Hospital Infection**, v.86, Suppl. 1:S, p.1-70, 2014.

MAKI, D. G.; STOLZ, S. M.; WHEELER, S.; MERMEL, L. A. Prevention of Central Venous Catheter-Related Bloodstream Infection With an Antiseptic-Impregnated Catheter: A Randomized, Controlled Trial. **Annals of Internal Medicine**, v.127, n.4, p.257-266, 1997.

MARIK, P. E.; FLEMMER, M.; HARRISON, W. The risk of catheter-related bloodstream infection with femoral venous catheters as compared to subclavian and internal jugular venous catheters: a systematic review of the literature and meta-analysis. **Critical Care Medicine**, v.40, n.8, p.2479-2485, 2012.

MARSCHALL, J.; MERMEL, L. A.; CLASSEN, D.; ARIAS, K. M.; PODGORNÝ, K.; ANDERSON, D. J.; BURSTIN, H.; CALFEE, D. P.; COFFIN, S. E.; DUBBERKE, E. R.; FRASER, V.; GERDING, D. N.; GRIFFIN, F. A.; GROSS, P.; KAYE, K. S.; KLOMPAS, M.; LO, E.; NICOLLE, L.; PEGUES, D. A.; PERL, T. M.; SAINT, S.; SALGADO, C. D.; WEINSTEIN, R. A.; WISE, R.; YOKOE, D. S. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals. **Infection Control Hospital Epidemiology**, v.29, Suppl 1:S, p.22-23, 2008.

McDONNELL, G.; RUSSELL, A. D. Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action, and Resistance. **Clinical Microbiology Reviews**, v.12, n.1, p.147-179, 1999.

McKIBBON, K. A. Evidence-based practice. **Bulletin of the Medical Library Association**, v.86, n.3, p.396-401, 1998.

McQUAY, H. J.; MOORE, R. A. Using Numerical Results from Systematic Reviews in Clinical Practice. **Annals of Internal Medicine**, v.126, n.9, p.712-720, 1997.

MERMEL, L. A. Prevention of intravascular catheter-related infections. **Annals of Internal Medicine**, v.132, n.5, p.391-402, 2000. Erratum in: *Ann Intern Med*, v.133, n.5, p.395, 2000.

_____. New technologies to prevent intravascular catheter-related bloodstream infections. **Emerging Infectious Diseases**, v.7, n.2, p.197-199, 2001.

_____. What Is The Predominant Source of Intravascular Catheter Infections? **Clinical Infectious Diseases**, v.52, n.2, p.211-212, 2011.

MONAFO, W. W.; WEST, M. A. Current treatment recommendations topical burn therapy. **Drugs**, v. 40, n.3, p.364-373, 1990.

MONZILLO, V.; CORONA, S.; LANZARINI, P.; VALLE, C. D.; MARONE, P. Chlorhexidine-silver sulfadiazine-impregnated central venous catheters: in vitro antibacterial activity and impact on bacterial adhesion. **New Microbiologica**, v.35, n.2, p.175-182, 2012.

MORGAN, D. J.; LOMOTAN, L. L.; AGNES, K.; McGRAIL, L.; ROGHMANN, M. C. Characteristics of healthcare-associated infections contributing to unexpected in-hospital deaths. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v.31, n.8, p.864-866, 2010.

MORIARTY, T. F.; ZAAT, S. A. J.; BUSSCHER, H. J. **Biomaterials associated a infection: immunological aspects and antimicrobial strategies**. New York: Springer, 2013.

MUIR GRAY, J. A. **Evidence-Based Healthcare: How to Make Health Policy and Management Decisions**. London: Churchill Livingstone, 2004.

MULROW, C. D.; LOHR, K. N. Proof and policy from medical research evidence. **Health Affairs**, v.20, n.5, p.249-266, 2001.

NATIONAL FORUM HEALTH. **Canada Health Action: Building on the Legacy**. Ottawa National Forum Health, 1997. v.1. p.3-43. Disponível em: <<http://www.hc-sc.gc.ca/hcs-sss/pubs/renewal-renouv/1997-nfoh-fnss-v1/index-eng.php#sthash.sOUGDJID.dpuf>>. Acesso em: 20 abr. 2013.

NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTIONS SURVEILLANCE - NNIS. System report, data summary from January 1990eMay 1999, issued June 1999. **American Journal of Infection Control**, v.27, n.6, p.520-532, 1999.

NEUMANN, P. J.; ROSEN, A. B.; WEINSTEIN, M. C. Medicare and cost-effectiveness analysis. **New England Journal of Medicine**, v.353, n.14, p.1516-1522, 2005.

NOBRE, M.; BERNARDO, W. **Prática baseada em evidência**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

O'GRADY, N. P.; ALEXANDER, M.; BURNS, L. A.; DELLINGER, E. P.; GARLAND, J.; HEARD, S. O.; LIPSETT, P. A.; MASUR, H.; MERMEL, L. A.; PEARSON, M. L.; RAAD, I. I.; RANDOLPH, A. G.; RUPP, M. E.; SAINT, S.; HEALTHCARE INFECTION CONTROL PRACTICES ADVISORY COMMITTEE (HICPAC). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. **Clinical Infectious Diseases**, v.52, n.9, p.162-193, 2011.

OSTENDORF, T.; MEINHOLD, A.; HARTE, C.; SALWENDER, H.; EGERER, G.; GEISS, H. K.; HO, A.D.; GOLDSCHMIDT, H. Chlorhexidine and silver-sulfadiazine coated central venous catheters in haematological patients--a double-blind, randomized, prospective, controlled trial. **Supportive Care in Cancer**, v.13, n.12, p.993-1000, 2005.

PARAHOO, K. Barriers to, and facilitators of, research utilization among nurses in Northern Ireland. **Journal of Advanced Nursing**, v.31, n.1, p.89-98, 2000.

PASCUAL, A. Pathogenesis of catheter-related infections: lessons for new designs. **Clinical Microbiology and Infection**, v.8, n.5, p.256-264, 2002.

PERISSÉ, A. R. S.; GOMES, M. M.; NOGUEIRA, A. S. Revisões sistemáticas (inclusive metanálise) e diretrizes clínicas. In: GÓMEZ, M. M. **Medicina baseada em evidência: princípios e práticas**. Rio de Janeiro (RJ): Reichmann & Affonso, 2001. p.131-148.

PHILLIPS, L. D. **Manual de terapia intravenosa**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2001.

PIMENTO, S. E. La cateterización venosa central en la Fundación Santafé de Bogotá: de seguimiento asistencial a indicador de gestión. **Medicina**, v.24, n.60, p.169-187, 2002.

PIOZZI, A.; FRANCOLINI, I.; OCCHIAPERTI, L.; DI ROSA, R.; RUGGERI, V.; DONELLI, G. Polyurethanes loaded with antibiotics: influence of polymer-antibiotic interactions on in vitro activity against *Staphylococcus epidermidis*. **Journal Chemother**, v.16, n.5, p.446-452, 2004.

POLDERMAN, K. H.; GIRBES, A. R. J. Central venous catheter use Part 2: Infections complication. **Intensive Care Medicine**, v.28, n.1, p.18-28, 2002.

PAYNE, C. M.; BLADIN, C.; COLCHESTER, A. C.; BLAND, J.; LAPWORTH, R.; LANE, D. Argyria from excessive use of topical silver sulphadiazine. **Lancet**, v.340, n.8811, p.126, 1992.

PRATT, R. J.; PELLOWE, C.; LOVEDAY, H. P.; ROBINSON, N.; SMITH, G. W.; BARRETT, S.; DAVEY, P.; HARPER, P.; LOVEDAY, C.; MCDUGALL, C.; MULHALL, A.; PRIVETT, S.; SMALES, C.; TAYLOR, L.; WELLER, B.; WILCOX, M.; DEPARTMENT OF HEALTH (ENGLAND). The epic project: developing national evidence-based guidelines for preventing healthcare associated infections. Phase I: Guidelines for preventing hospital-acquired infections. Department of Health (England). **Journal of Hospital Infection**, v.47, Suppl:S, p.3-82, 2001.

PRATT, R. J.; PELLOWE, C. M.; WILSON, J. A.; LOVEDAY, H. P.; HARPER, P. J.; JONES, S. R.; MCDUGALL, C.; WILCOX, M. H. National evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. **Journal of Hospital Infection**, v.65, suppl. 1, p.S1-64, 2007.

PRAVIKOFF, D. S.; TANNER, A. B.; PIERCE, S. T. Readiness of U.S. nurses for evidence-based practice. **American Journal Nursing**, v.105, n.9, p.40-51, 2005.

PRONOVOST, P.; NEEDHAM, D.; BERENHOLTZ, S.; SINOPOLI, D.; CHU, H.; COSGROVE, S.; SEXTON, B.; HYZY, R.; WELSH, R.; ROTH, G.; BANDER, J.; KEPROS, J.; GOESCHEL, C. An intervention to decrease catheter related bloodstream infections in the ICU. **The New England Journal of Medicine**, v.355, n.26, p.2725-2732, 2006.

RAAD, I.; DAVIS, S.; KHAN, A.; TARRANT, J.; BODEY, G. P. Catheter removal affects recurrence of catheter-related coagulase-negative staphylococci bacteraemia (CRCNSB). **Infection Control Hospital Epidemiology**, v.13, p.215-221, 1992.

RAAD, I.; MOHAMED, J. A.; REITZEL, R. A.; JIANG, Y.; RAAD, S.; AL SHUAIBI, M.; CHAFTARI, A. M.; HACHEM, R. Y. Improved Antibiotic-Impregnated Catheters with Extended-Spectrum Activity against Resistant Bacteria and Fungi. **Antimicrob Agents Chemother**, v.56, n.2, p.935-941, 2012.

RODRIGUES, C. L.; ZIEGELMANN, P. K. Metanálise: um guia prático. **Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, v.30, n.4, p.436-447, 2010.

ROSENTHAL, V. D.; GUZMAN, S.; MIGONE, O.; CRNICH, C. J. The attributable cost, length of hospital stay, and mortality of central line-associated bloodstream infection in intensive care departments in Argentina: A prospective, matched analysis. **American Journal Infection Control**, v.31, n.8, p.475-480, 2003.

ROSENTHAL, V. D.; MAKI, D. G.; SALOMAO, R.; MORENO, C. A.; MEHTA, Y.; HIGUERA, F.; CUELLAR, L. E.; ARIKAN, O. A.; ABOUQAL, R.; LEBLEBICIOGLU, H.; INTERNATIONAL NOSOCOMIAL INFECTION CONTROL CONSORTIUM. Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. **Annals of Internal Medicine**, v.145, p.582-591, 2006.

RUPP, M. E.; LISCO, S. J.; LIPSETT, P. A.; PERL, T. M.; KEATING, K.; CIVETTA, J. M.; MERMEL, L. A.; LEE, D.; DELLINGER, E. P.; DONAHOE, M.; GILES, D.; PFALLER, M. A.; MAKI, D. G.; SHERERTZ, R. Effect of a second generation venous catheter impregnated with chlorhexidine and silver sulfadiazine on central catheter-related infections: a randomized, controlled trial. **Annals of Internal Medicine**, v.143, n.8, p.570-580, 2005.

SACKETT, D. L.; HAYES, R. B.; GUYATR, G. H.; TUGWELL, P. **Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine**. 2.ed. Boston: Little Brown, 1991.

SACKETT, D. L.; RICHARDSON, W. S.; ROSENBERG, W.; HAYES, R. B. **Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM**. New York: Churchill Livingstone, 1997.

SACKETT, D. L.; ROSENBERG, W.; GRAY, J. A.; HAYNES, R. B.; RICHARDSON, W. S. Evidence based Medicine: what it is and what it isn't. **British Medical Journal**, v.312, n.7023, p.71, 1996.

SAFDAR, N.; MAKI, D. G. The pathogenesis of catheter-related bloodstream infection with noncuffed short-term central venous catheters. **Intensive Care Medicine**, v.30, n.1, p.62-67, 2004.

SALOMAO, R.; ROSENTHAL, V. D.; SILVA, M. A. M.; VILINS, M.; BLECHER, S. The attributable cost and length of hospital stay of central line associated blood stream infection in intensive care units in Brazil. A prospective, matched analysis. **American Journal of Infection Control**, v.34, n.5, p.E22, 2006.

SAMPATH, L.; TAMBE, S.; MODAK, S. M. In vitro and in vivo efficacy of catheters impregnated with antiseptics or antibiotics: evaluation of the risk of bacterial resistance to the antimicrobials in the catheter. **Infection control and hospital epidemiology**, v.22, n.10, p.640-646, 2001.

SCALES, K. Central venous access devices. Part 1: devices for acute care. **British Journal of Nursing**, v.19, n.2, p.88-92, 2010.

SCHMUCKER, C.; BLUEMLE, A.; BRIEL, M.; PORTALUPI, S.; LANG, B.; MOTSCHALL, E.; SCHWARZER, G.; BASSLER, D.; MUELLER, K. F.; VON ELM, E.; MEERPOHL, J. J.; OPEN CONSORTIUM. A protocol for a systematic review on the impact of unpublished studies and studies published in the gray literature in meta-analyses. **Systematic Reviews**, v.2, p.24, 2013.

SCOTT, R. D. **Healthcare-associated infections in U.S. hospitals and the benefits of prevention**. Center for Infectious Diseases Centers for Disease Control and Prevention March 2009. Disponível em: <http://www.cdc.gov/hai/pdfs/hai/scott_costpaper.pdf>. Acesso em: 05 abr. 2013.

SHENG, W. H.; KO, W. J.; WANG, J. T.; CHANG, S. C.; HSUEH, P. R.; LUH, K. T. Evaluation of antiseptic-impregnated central venous catheters for prevention of catheter-related infection in intensive care unit patients. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v.38, n.1, p.1-5, 2000.

SIBBALD, R. G.; ORSTED, H.; SCHULTZ, G. S.; COUTTS, P.; KEAST, D.; INTERNATIONAL WOUND BED PREPARATION ADVISORY BOARD; CANADIAN CHRONIC WOUND ADVISORY BOARD. Preparing the wound bed 2003: focus on infection and inflammation. **Ostomy Wound Manage**, v.49, n.11, p.24-51, 2003.

SILVA, E.; PEDRO, M. A.; SOGAYAR, A. C.; MOHOVIC, T.; SILVA, C. L.; JANISZEWSKI, M.; CAL, R. G.; DE SOUSA, E. F.; ABE, T. P.; DE ANDRADE, J.; DE MATOS, J. D.; REZENDE, E.; ASSUNÇÃO, M.; AVEZUM, A.; ROCHA, P. C.; DE MATOS, G. F.; BENTO, A. M.; CORRÊA, A. D.; VIEIRA, P. C.; KNOBEL, E.; BRAZILIAN SEPSIS EPIDEMIOLOGICAL STUDY. Brazilian Sepsis epidemiological Study. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). **Critical Care**, v.8, n.4, p.R251-260, 2004.

SILVA, L. K. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. **Ciência & Saude Coletiva**, v.8, n.2, p.501-502, 2003.

_____. Avaliação tecnológica em saúde: questões metodológicas e operacionais. **Caderno de Saúde Pública**, v.20, Sup 2, p.S199-S207, 2004.

SILVA, O. B.; STEIN, A. Medicina baseada em evidências. Número necessário para tratar (NNT): um parâmetro útil para analisar artigos com enfoque terapêutico ou preventivo. **Associação Médica do Rio Grande do Sul**, v.45, n.3-4, p.146-150, 2001.

SILVER, S.; PHUNG, L. T.; SILVER, G. Silver as biocides in burn and wound dressings and bacterial resistance to silver compounds. **Journal of Industrial Microbiology Biotechnology**, v.33, n.7, p.627-634, 2006.

STETLER, C. B.; BRUNELL, M.; GIULIANO, K. K.; MORSI, D.; PRINCE, L.; NEWELL-STOKES, V. Evidence-based practice and the role of nursing leadership. **Journal of Nursing Administration**, v.28, n.7-8, p.45-53, 1998.

STONE, P. W.; BRACCIA, D.; LARSON, E. Systematic review of economic analyses of health care-associated infections. **American Journal of Infection Control**, v.33, n.9, p.501-509, 2005.

STOTTS, N. A. Evidence-based practice: what is it and how is it used in wound care? **Nursing Clinics of North America**, v.34, n.4, p.955-963, 1999.

STRAUS, S.; RICHARDSON, W. S.; GLASZIOU, P.; HAYNES, R. B. **Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM**. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2005.

STROUP, D. F.; BERLIN, J. A.; MORTON, S. C.; OLKIN, I.; WILLIAMSON, G. D.; RENNIE, D.; MOHER, D.; BECKER, B. J.; SIPE, T. A.; THACKER, S. B. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. **Journal of the American Medical Association - JAMA**, v.283, n.15, p.2008-2012, 2000.

SWINDLE, M. M.; NOLAN, T.; JACOBSON, A.; WOLF, P.; DALTON, M. J.; SMITH, A. C. Vascular access port (VAP) usage in large animal species. **Contemporary Topics in Laboratory Animal Science**, v.44, n.3, p.7-17, 2005.

TAVARES, L. M. E.; ALVES, M. F. T.; EIRAS, M. V. G.; LENZ, N.; CÁCERES, R. A. M.; GARCIA, S. R. N. **Terapia intravenosa utilizando cateter central de inserção periférica (CCIP)**. São Paulo: Iátria, 2009.

THE JOINT COMMISSION. **Preventing Central Line–Associated Bloodstream Infections: A Global Challenge, a Global Perspective**. Oak Brook, IL: Joint Commission Resources, May 2012. Disponível em: <<http://www.PreventingCLABSIs.pdf>>. Acesso em: 10 abr. 2013.

TOMLINSON, D.; MERMEL, L. A.; ETHIER, M. C.; MATLOW, A.; GILLMEISTER, B.; SUNG, L. Defining bloodstream infections related to central venous catheters in patients with cancer: A systematic review. **Clinical Infection Disease**, v.53, n.7, p.697-710, 2011.

UMSCHEID, C. A.; MITCHELL, M. D.; DOSHI, J. A.; AGARWAL, R.; WILLIAMS, K. BRENNAN, P. J. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. **Infection Control Hospital Epidemiology**, v.32, n.2, p.101-114, 2011.

VEENSTRA, D. L.; SAINT, S.; SULLIVAN, S. D. Cost-effectiveness of antiseptic-impregnated central venous catheters for the prevention of catheter related bloodstream infection. **Journal of the American Medical Association - JAMA**, v.282, n.6, p.554-560, 1999a.

VEENSTRA, D. L.; SAINT, S.; SAHA, S.; LUMLEY, T.; SULLIVAN, S. D. Efficacy of antiseptic-impregnated central venous catheters in preventing catheter-related bloodstream infection: a metaanalysis. **Journal of the American Medical Association - JAMA**, v.281, n.3, p.261-267, 1999b.

VERHAGEN, A. P.; DE VET, H. C.; DE BIE, R. A.; KESSELS, A. G.; BOERS, M.; BOUTER, L. M.; BOUTER, L. M.; KNIPSCHILD, P. G. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. Pesquisa. **Journal of Clinical Epidemiology**, v.51, n.12, p.1235-1241, 1998.

VET, H. C. W.; DE BIE, R. A.; VAN DER HEIJDEN, G. J.; VERHAGEN, A. P.; SIJPKES, P.; KNIPSCHILD, P. G. Systematic reviews on the basis of methodological criteria. **Physiotherapy**, v.83, p.284-289, 1997.

WANG, H.; HUANG, T.; JING, J.; JIN, J.; WANG, P.; YANG, M.; CUI, W.; ZHENG, Y.; SHEN, H. Effectiveness of different central venous catheters for catheter-related infections: a network meta-analysis. **Journal Hospital Infection**, v.76, n.1, p.1-11, 2010.

WASSIL, S. K.; CRILL, C. M.; PHELPS, S. J. Antimicrobial impregnated catheters in the prevention of catheter-related bloodstream infection in hospitalized patients. **Journal Pediatric Pharmacology and Therapeutics**, v.12, n.2, p.77-90, 2007.

WEBER, D. J.; RUTALA, W. A.; SICKBERT-BENNETT, E. E. Outbreaks associated with contaminated antiseptics and disinfectants. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.51, n.12, p.4217-4224, 2007.

WHO - World Health Organization [Internet]. Geneva: World Health Organization (SW). **World Alliance for Patient Safety (27 October 2004)**. Disponível em: <<http://www.who.int/patientsafety/launch/en/index.html>>. Acesso em: 17 abr. 2013.

WOLF, H. H.; LEITHÄUSER, M.; MASCHMEYER, G.; SALWENDER, H.; KLEIN, U.; CHABERNY, I.; WEISSINGER, F.; BUCHHEIDT, D.; RUHNKE, M.; EGERER, G.; CORNELLY, O.; FÄTKENHEUER, G.; MOUSSET, S.; INFECTIOUS DISEASES WORKING PARTY (AGIHO) OF THE GERMAN SOCIETY OF HEMATOLOGY AND ONCOLOGY (DGHO). Central venous catheter-related infections in hematology and oncology. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). **Annals Hematology**, v.87, n.11, p.863-876, 2008.

YAFFE, J.; MONTGOMERY, P.; SALLY HOPEWELL, S.; SHEPARD, L. D. Empty Reviews: A Description and Consideration of Cochrane Systematic Reviews with No Included Studies. **PLoS ONE**, v.7, n.5, p.1, 2012.

APÊNDICES

**APÊNDICE 1 - CARACTERÍSTICAS DO CVC DE PRIMEIRA E SEGUNDA
GERAÇÃO IMPREGNADO POR CLOREXIDINA E SULFADIAZINA DE PRATA**

O quadro A.1.1 indica as diferenças entre os cateteres de primeira e segunda geração em relação às características de impregnação, atividade da impregnação, quantidade de impregnação número de lúmens e tamanho disponível do cateter.

TIPO DE CATETER	DIFERENÇAS						
	Marca	Impregnação	Atividade	Quantidade de impregnação	Material do cateter	Número de lúmens	Tamanho
CVC de primeira geração impregnado por clorexidina e sulfadiazina de prata	ARROWg+ard Blue®	Gluconato de clorexidina e sulfadiazina de prata	Superfície externa do cateter	Gluconato de clorexidina (0,75mg) sulfadiazina de prata (0,70mg)	Poliuretano	Simples, duplo, triplo.	5 a 30 cm 4 a 15 Fr
CVC de segunda geração impregnado por clorexidina e sulfadiazina de prata	ARROWg+ard Blue PLUS®	Acetato de clorexidina e sulfadiazina de prata	Superfície externa e interna (incluindo linhas de extensão e hubs)	Em 20 cm do cateter a quantidade média de clorexidina é de (9,3mg), prata (0,63 mg) e sulfadiazina (1,50 mg)	Poliuretano	Duplo, triplo e quádruplo	16 a 30cm 7 a 8,5 Fr

QUADRO A.1.1 - CARACTERÍSTICAS DOS CATETERES DE PRIMEIRA E SEGUNDA GERAÇÃO MARCA, IMPREGNAÇÃO, ATIVIDADE, QUANTIDADE DE IMPREGNAÇÃO, MATERIAL, NÚMERO DE LÚMENS, TAMANHO
 FONTE: Teleflex (<http://www.teleflex.com/en/usa/productAreas/index.html>)

O quadro A.1.2 descreve os vários tipos de cateteres impregnados, a atividade de impregnação, o nome do fabricante e a disponibilidade desses cateteres nos EUA e Reino Unido.

TIPOS DE CATETER	ATIVIDADE	NOME (fabricantes ou distribuidores)	DISPONÍVEIS	
			RU	EUA
Silver with platinum and carbono (iontophoretic)	Externa e interna	Vantex CVC kits (Edwards Life Sciences, Irvine, CA, USA)	Sim	Sim
Silver in a ceramic zeolite matrix (impregnated)	Externa e interna	Multicath Expert range (Vygon Ltd, Ecouen, France)	Sim	Não
First-generation chlorhexidine and silver – Sulfadiazine	Externa	ARROWg+ard Blue (Arrow International, Inc, Reading, PA, USA)	Sim	Sim
Second-generation chlorhexidine and silver – Sulfadiazine	Externa (mais revestimento interno com clorexidina)	ARROWg+ard Blue PLUS (Arrow International, Inc)	Sim	Sim
Benzalkonium chloride	Externa e interna	Hydrocath Assure (BD Ltd, Franklin Lakes, NJ, USA)	Sim	Sim
Benzalkonium chloride–heparin bonded	Externa e interna	AMC Thromboshield treatment (Edwards Life Sciences)	Sim	Sim
Minocycline and rifampicin	Externa e interna	Cook Spectrum (Cook Medical, Inc, Bloomington, IN, USA)	Sim	Sim
Miconazole and rifampicin	Externa e interna	Multistar (Vygon Ltd)	Sim	Não

QUADRO A.1.2 - TIPOS DE CVC IMPREGNADOS COM ANTIMICROBIANOS PARA ADULTOS DISPONÍVEIS NO REINO UNIDO E NOS ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

FONTE: Casey *et al.* (2008)

NOTA: RU – Reino Unido; EUA – Estados Unidos da América

**APÊNDICE 2 - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS DOS ESTUDOS
SELECIONADOS**



**EFETIVIDADE DOS CATETERES DE SEGUNDA GERAÇÃO
IMPREGNADOS POR CLOREXIDINA E SULFADIAZINA DE PRATA NA
PREVENÇÃO DE INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA EM
PACIENTES HOSPITALIZADOS: REVISÃO SISTEMÁTICA**

IDENTIFICAÇÃO			
Título			
Autor(es)			
Autor Correspondente			
Revista/Periódico			
Ano/País:	V -	N.º	Pg
CARACTERÍSTICA DO ESTUDO			
Risco de viés	Julgamento	Suporte de Julgamento	
1. Geração de sequência de alocação (viés de seleção)			
2. Ocultação de alocação (viés de seleção)			
3. Blinding de participantes e pessoal (viés de performance) Todos os resultados			
4. Blinding de avaliação de resultados (detecção bias) Resultados microbiológicos, como a colonização do cateter			
5. Blinding de avaliação de resultados (detecção bias) Os resultados clínicos como CRBSI			
6. Dados de resultados incompletos (viés de atrito) Todos os resultados			
7. Relatórios seleccionados (bias relatórios)			
CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE			
1. Critérios de Inclusão:			
2. Critério de Exclusão:			
Tipo de intervenção:			
Tipo de comparação:			
Tipo de desfecho:			

CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES	
Sexo	
Masculino Intervenção Controle	Feminino Intervenção Controle
Idade: Grupo Intervenção: Grupo Controle:	
Raça	
Comorbidades	
Gravidade da doença	
Recrutamento dos pacientes (telephone, e-mail)	
Obtenção de Consentimento () SIM () NÃO	
Randomização	
Total randomizado N final	
Número de pacientes Randomizados Grupo Intervenção (CVC impregnado):	
Grupo Controle (sem intervenção):	
Cálculo do tamanho da amostra:	
Características do Cateter	
COLONIZAÇÃO	
INFECÇÃO	
SEPSE	
INFECÇÃO NO LOCAL DE INSERÇÃO	
MORTALIDADE	
EVENTOS ADVERSOS	
Financiamento:	

APÊNDICE 3
RELAÇÃO DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS

RELAÇÃO DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS

N.º	ESTUDO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
1	Abdelkefi A, Chelli M, Achour W, Ben Romdhane N, Torjman L, Ladeb S. Catheter related bloodstream infection in haematological patients: a prospective randomized study comparing heparin-coated with chlorhexidine and silver sulfadiazine impregnated central venous catheters. Blood. 2008;112:1174,CC: SR-CHILDCA	Cateter de primeira geração
2	Abdelkefi A, Achour W, Ben Othman T, Ladeb S, Torjman L, Lakhal A, et al. Use of heparin-coated central venous lines to prevent catheter-related bloodstream infection. J Support Oncol. 2007 Jun;5(6):273-8.	Impregnação somente com Heparina/estudo em criança
3	Antonelli M. Comparison of central venous catheters with silver nanoparticles versus conventional catheters (NanoAgCVC). www.clinicaltrials.gov 13 May 2011.	Impregnado nanoparticulas de prata
4	Antonelli M, De Pascale G, Ranieri VM, Pelaia P, Tufano R, Piazza O, et al. Comparison of triple-lumen central venous catheters impregnated with silver nanoparticles (AgTive®) vs conventional catheters in intensive care unit patients. J Hosp Infect. 2012 Oct;82(2):101-7.	Impregnado por Prata
5	Arvaniti K, Lathyris D, Clouva-Molyvdas P, Haidich AB, Mouloudi E, Synnefaki E, et al. Comparison of Oligon catheters and chlorhexidine-impregnated sponges with standard multilumen central venous catheters for prevention of associated colonization and infections in intensive care unit patients: a multicenter, randomized, controlled study. Crit Care Med. 2012;40(2):420-9.	Impregnado por OLIGON
6	Babycos CR, Barrocas A, Webb WR. A prospective randomized trial comparing the silver-impregnated collagen cuff with the bedside tunneled subclavian catheter. J Parenter Enteral Nutr. 1993;17(1):61-3.	Cuff impregnado prata
7	Bach A, Darby D, Böttiger B, Bohrer H, Motsch J, Martin E. Retention of the antibiotic teicoplanin on a hydromer-coated central venous catheter to prevent bacterial colonization in postoperative surgical patients. Intensive Care Med. 1996;22(10):1066-9.	Impregnado com antibiótico - Teicoplamina
8	Bach A, Böhrer H, Motsch J, Martin E, Geiss HK, Sonntag HG. Prevention of bacterial colonization of intravenous catheters by antiseptic impregnation of polyurethane polymers. J Antimicrob Chemother. 1994 May;33(5):969-78.	Estudo comparativo cateter primeira geração
9	Bach A, Eberhardt H, Frick A, Schmidt H, Böttiger BW, Martin E. Efficacy of silver-coating central venous catheters in reducing bacterial colonization. Crit Care Med. 1999 Mar;27(3):515-21.	Impregnado com Prata
10	Bach A, Schmidt H, Böttiger B, Schreiber B, Böhrer H, Motsch J, et al. Retention of antibacterial activity and bacterial colonization of antiseptic-bonded central venous catheters. J Antimicrob Chemother. 1996 Feb;37(2):315-22.	Cateter de primeira geração
11	Baskin KM, Hunnicutt C, Beck ME, Cohen ED, Crowley JJ, Fitz CR. Long-Term Central Venous Access in Pediatric Patients at High Risk: Conventional versus Antibiotic-Impregnated Catheters. J Vasc Interv Radiol. 2014 Mar;25(3):411-8.	PICC impregnado por antibiótico/estudo em crianças
12	Bertini G, Elia S, Ceciari F, Dani C. Reduction of catheter-related bloodstream infections in preterm infants by the use of catheters with the AgION antimicrobial system. Early Hum Dev. 2013 Jan;89(1):21-5	Impregnado com Prata/estudo com criança
13	Bong JJ, Kite P, Wilco MH, McMahon MJ. Prevention of catheter related bloodstream infection by silver iontophoretic central venous catheters: a randomised controlled trial J Clin Pathol. 2003;56(10):731-5.	Impregnado por Prata
14	Borschel DM, Chenoweth CE, Kaufman SR, Hyde KV, VanDerElzen KA, Raghunathan TE, Collins CD, Saint S. Are antiseptic-coated central venous catheters effective in a real-world setting? Am J Infect Control. 2006 Aug;34(6):388-93.	Estudo econômico cateter de primeira geração
15	Böswald M, Lugauer S, Regenfus A, Braun GG, Martus P, Geis C, et al. Reduced rates of catheter-associated infection by use of a new silver-impregnated central venous catheter. Infection. 1999;27 Suppl 1:S56-60.	Impregnado com Prata
16	Carbon RT, Lugauer S, Geitner U, Regenfus A, Böswald M, Greil J, et al. Reducing catheter-associated infections with silver-impregnated catheters in long-term therapy of children. Infection. 1999;27 Suppl 1:S69-73.	Impregnado com Prata/ utilizado também em criança
17	Carrasco MN, Bueno A, de las Cuevas C, Jimenez S, Salinas I, Sartorius A, 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. Intensive Care Med. 2004; Apr;30(4):633-8.	Cateter de primeira geração

QUADRO A.3.1 - LISTA DE ESTUDOS EXCLUÍDOS

continua

N.º	ESTUDO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
18	Chatzinikolaou I, Finkel K, Hanna H, Boktour M, Foringer J, Ho T, Raad I. Antibiotic-coated hemodialysis catheters for the prevention of vascular catheter-related infections: a prospective, randomized study. Am J Med. 2003 Oct 1;115(5):352-7.	Impregnado com antibiótico
19	Chelliah A, HeydonKH, Zaoutis TE, Rettig SL, Dominguez TE, Lin R, et al. Observational trial of antibiotic-coated central venous catheters in critically ill paediatric patients. Pediatr Infect Dis J. 2007;26(9):816-20.	Impregnado com antibiótico/ estudo com criança
20	Ciresi DL, Albrecht RM, Volkens PA, Scholten DJ. Failure of antiseptic bonding to prevent central venous catheter-related infection and sepsis. Am Surg. 1996; Aug;62(8):641-6.	Cateter de primeira geração
21	Collin GR. Decreasing catheter colonization through the use of an antiseptic-impregnated catheter: a continuous quality improvement project. Chest. 1999; Jun;115(6):1632-40.	Cateter de primeira geração, realizado também com crianças
22	Corral L, Nolla-Salas M, Ibañez-Nolla J, León MA, Díaz RM, Cruz Martín M, Iglesia R, Catalan R. A prospective, randomized study in critically ill patients using the Oligon Vantex catheter. J Hosp Infect. 2003; Nov;55(3):212-9.	Impregnado com heparina e prata
23	Cox EG, Knoderer CA, Jennings A, Brown JW, Rodefild MD, Walker SG, Turrentine MW. A Randomized, Controlled Trial of Catheter-Related Infectious Event Rates Using Antibiotic-Impregnated Catheters Versus Conventional Catheters in Pediatric Cardiovascular Surgery Patients. J Pediatr Infect Dis Soc. 2012:1-4.	Impregnado por antibiótico/ estudo em criança
24	Darouiche R, Raad I, Heard S, Gabrielli A, Thornby J, Wenker O, et al. Comparative efficacy of central venous catheters impregnated with minocycline and rifampin vs catheters impregnated with chlorhexidine gluconate and silver sulfadiazine: a prospective, randomized, multicenter clinical trial. Crit Care Med. 1998;26(Suppl):128A.	Impregnado com antibiótico
25	Darouiche RO, Berger DH, Khardori N, Robertson CS, Wall MJ Jr, Metzler MH, et al. Comparison of antimicrobial impregnation with tunneling of long-term central venous catheters: a randomized controlled trial. Ann Surg. 2005 Aug;242(2):193-200.	Impregnado com antibiótico
26	Darouiche RO, Raad II, Heard SO, Thornby JI, Wenker OC, Gabrielli A, et al. A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. N. Engl J Med. 1999 Jan 7;340(1):1-8.	Cateter de primeira geração
27	Dünser MW, Mayr AJ, Hinterberger G, Flörl CL, Ulmer H, Schmid S, et al. Central venous catheter colonization in critically ill patients: a prospective, randomized, controlled study comparing standard with two antiseptic-impregnated catheters. Anesth Analg. 2005 Dec;101(6):1778-84.	Cateter de primeira geração
28	Edwards D, Swindell R, Kaczmarek E, Lawrance J, Laasch HU. Clinical evaluation of silver impregnated tunnelled central lines. J Vasc Interv Radiol. 2009;32:S7.	Impregnado com prata
29	Elliott TS, Moss HA. A new antimicrobial central venous catheter for the prevention of infections. J-Hosp-Infect. 1998;40(Suppl A):8.1.1.	Impregnado com antibiótico
30	Fraenkel D, Rickard C, Thomas P, Faoagali J, George N, Ware R. A prospective, randomized trial of rifampicin-minocycline-coated and silver-platinum-carbon-impregnated central venous catheters. Crit Care Med. 2006 Mar;34(3):668-75.	Impregnado com antibiótico e prata
31	George SJ, Vuddamalay P, Boscoe MJ. Antiseptic-impregnated central venous catheters reduce the incidence of bacterial colonization and associated infection in immunocompromised transplant patients. Eur J Anaesthesiol. 1997 Jul;14(4):428-31.	Cateter de primeira geração
32	Gilbert R. A randomised controlled trial comparing the effectiveness of heparin bonded or antibiotic impregnated central venous catheters (CVCs) with standard CVCs for the prevention of hospital acquired blood stream infection in children. http://www.controlled-trials.com/ISRCTN34884569	Impregnado com antibiótico/ estudo em crianças
33	Goldschmidt H, Hahn U, Salwender HJ, Haas R, Jansen B, Wolbring P, Rinck M, Hunstein W. Prevention of catheter-related infections by silver coated central venous catheters in oncological patients. Zentralbl Bakteriologie. 1995 Dec;283(2):215-23.	Impregnado com prata
34	Gowardman JR, Robertson IK, Parkes S, Rickard CM. Influence of insertion site on central venous catheter colonization and bloodstream infection rates. Intensive Care Med. 2008 Jun;34(6):1038-45.	Cateter de primeira geração – estudo observacional
35	Hagau N, Studnicska D, Gavrus RL, Csapak G, Hagau R, Slavcovici AV. Central venous catheter colonization and catheter-related bloodstream infections in critically ill patients: a comparison between standard and silver-integrated catheters. Eur J Anaesthesiol. 2009 Sep;26(9):752-8.	Impregnado com prata
36	Hanna H, Benjamin RS, Chatzinikolaou I, Deborah R, Marts K, Mansfield PF, Raad I. The role of long term silicone central venous catheters impregnated with rifampin and minocycline (S-CVC-RM) in preventing catheter-related infections: a prospective randomised study [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol. 2002;21(Pt 1):355a.	Impregnado com antibiótico

QUADRO A.3.1 - LISTA DE ESTUDOS EXCLUÍDOS

continua

N.º	ESTUDO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
37	Hanna H, Benjamin R, Chatzinikolaou I, Alakech B, Richardson D, Mansfield P, et al. Long-term silicone central venous catheters impregnated with minocycline and rifampin decrease rates of catheter-related bloodstream infection in cancer patients: a prospective randomized clinical trial. J Clin Oncol. 2004 Aug 1;22(15):3163-71.	Impregnado com antibiótico
38	Hannan M, Juste RN, Umasanker S, Glendenning A, Nightingale C, Azadian B, Soni N. Antiseptic-bonded central venous catheters and bacterial colonization. Anaesthesia. 1999 Sep;54(9):868-72.	Cateter de primeira geração
39	Harter C, Salwender HJ, Bach A, Egerer G, Goldschmidt H, Ho AD. Catheter-related infection and thrombosis of the internal jugular vein in hematologic-oncologic patients undergoing chemotherapy: a prospective comparison of silver-coated and uncoated catheters. Cancer 2002; 94:245-51.	Impregnado com Prata
40	Heard SO, Wagle M, Vijayakumar E, McLean S, Brueggemann A, Napolitano LM, et al. Influence of triple-lumen central venous catheters coated with chlorhexidine and silver sulfadiazine on the incidence of catheter-related bacteremia. Arch Intern Med. 1998 Jan 12;158(1):81-7.	Cateter de primeira geração
41	Heerden PV, Webb SA, Fong S, Golledge CL, Roberts BL, Thompson WR. Central venous catheters revisited--infection rates and an assessment of the new Fibrin Analysing System brush. Anaesth Intensive Care. 1996;24(3):330-3.	Impregnado com Prata
42	Immergluck LH, Hayani KC, Starosta D, Schwartz A, Kecskes S. Antibiotic coated central venous catheters in critically ill children. Pediatr Res. 2003;54(5):779.	Impregnado com antibiótico/ estudo com criança
43	Jaeger K, Osthaus A, Heine J, Ruschulte H, Kuhlmann C, Weissbrodt H, Ganser A, Karthaus M. Efficacy of a benzalkonium chloride-impregnated central venous catheter to prevent catheter-associated infection in cancer patients. Chemotherapy. 2001 Jan-Feb;47(1):50-5.	Benzalkonium chloride
44	Jaeger K, Zenz S, Jüttner B, Ruschulte H, Kuse E, Heine J, et al. Reduction of catheter-related infections in neutropenic patients: a prospective controlled randomized trial using a chlorhexidine and silver sulfadiazine-impregnated central venous catheter. Ann Hematol. Apr;84(4):258-62.	Cateter de primeira geração
45	Juste R, Hannan M, Umasankar S, Azadian B, Soni N. A study of bacterial colonisation of standard and antiseptic coated triple lumen catheters in critically ill patients [abstract] Br J Anaesth. 1997;78(Suppl 1):112.	Cateter de primeira geração
46	Kahveci F, Fatma FN, Osma S, Kutlay O. Influence of Antiseptic-impregnated Central Venous Catheters on Catheter Colonization and Catheter-Related Bacteremia Incidences in Patients Receiving TPN. Türk Anest Rean Der Dergis 2005; 33:321-7.	Cateter de primeira geração
47	Kalfon P, de Vaumas C, Samba D, Boulet E, Lefrant JY, Eyraud D, et al. Comparison of silver-impregnated with standard multi-lumen central venous catheters in critically ill patients. Crit Care Med. 2007 Apr;35(4):1032-9.	Impregnado com Prata
48	Kamal GD, Pfaller MA, Rempe LE, Jebson PJ. Reduced intravascular catheter infection by antibiotic bonding. A prospective, randomized, controlled trial. JAMA. 1991;265(18): 2364-8.	Impregnado com antibiótico em CVC e Arterial
49	Baskin KM, Hunnicutt C, Beck ME, Cohen ED, Crowley JJ, Fitz CR Long-Term Central Venous Access in Pediatric Patients at High Risk: Conventional versus Antibiotic-Impregnated Catheters. J Vasc Interv Radiol. 2014 March;25(3):411-8.	Impregnado com antibiótico/ estudo com criança
50	Khare MD, Bukhari SS, Swann A, Spiers P, McLaren I, Myers J. Reduction of catheter-related colonisation by the use of a silver zeolite-impregnated central vascular catheter in adult critical care. J Infect. 2007 Feb;54(2):146-50.	Impregnado com Prata
51	Kurtz P, Kalichsztein M, Nobre G, Almeida G, Kezen J, Braga F. ANCCADI Antibiotic Coated Catheter to Decrease Infection: a pilot trial. Crit care. 2007;11(Suppl 2): 81.	Impregnado com Antibiótico
52	Lenz AM, Vassallo JC, Moreno GE, Althabe M, Gomez S, Magliola R, et al. Prevention of catheter-related infection; usefulness and cost-effectiveness of antiseptic catheters in children. Rev Chil Pediatr. 2012;83(1):84-5.	Cateter de primeira geração / estudo em criança
53	León C, Ruiz-Santana S, Rello J, de la Torre MV, Vallés J, Alvarez-Lerma F, Sierra R, Saavedra P, Alvarez-Salgado. Benefits of minocycline and rifampin-impregnated central venous catheters. A prospective, randomized, double-blind, controlled, multicenter trial. Intensive Care Med. 2004 Oct;30(10):1891-9.	Impregnado com antibiótico
54	Logghe C, Van Ossel C, D'Hoore W, Ezzedine H, Wauters G, Haxhe JJ. Evaluation of chlorhexidine and silver-sulfadiazine impregnated central venous catheters for the prevention of bloodstream infection in leukaemic patients: a randomized controlled trial. J Hosp Infect. 1997 Oct;37(2):145-56,	Cateter de primeira geração
55	Loo S, van Heerden PV, Golledge CL, Roberts BL, Power BM. Infection in central lines: antiseptic-impregnated vs standard non-impregnated catheters. Anaesth Intensive Care. 1997 Dec;25(6):637-9.	Cateter de primeira geração

QUADRO A.3.1 - LISTA DE ESTUDOS EXCLUÍDOS

continua

N.º	ESTUDO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
56	Lorente L, Lecuona M, Ramos MJ, Jiménez A, Mora ML, Sierra A. The use of rifampicin-miconazole-impregnated catheters reduces the incidence of femoral and jugular catheter-related bacteremia. Clin Infect Dis. 2008 Nov 1;47(9):1171-5.	Impregnado com Antibiótico
57	Maaskant JM, De Boer JP, Dalesio O, Holtkamp MJ, Lucas C. The effectiveness of chlorhexidine-silver sulfadiazine impregnated central venous catheters in patients receiving high-dose chemotherapy followed by peripheral stem cell transplantation. Eur J Cancer Care (Engl). 2009 Sep;18(5):477-82.	Cateter de primeira geração - Coorte Histórico
58	Macedo S, Molina Filho J, Lima G, Brito L. Comparative study between conventional and antiseptic impregnated central venous catheters. Crit Care. 2009;13(Suppl 1):192.	Cateter de primeira geração
59	Marik PE, Abraham G, Careau P, Varon J, Fromm RE Jr. The ex vivo antimicrobial activity and colonization rate of two antimicrobial-bonded central venous catheters. Crit Care Med. 1999 Jun;27(6):1128-31.	Cateter de primeira geração
60	Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1997 Aug 15;127(4):257-66.	Cateter de primeira geração
61	Mer M, Duse AG, Galpin JS, Richards GA. Central venous catheterization: a prospective, randomized, double-blind study. Clin Appl Thromb Hemost. 2009 Feb;15(1):19-26.	Cateter primeira geração
62	Moretti EW, Ofstead CL, Kristy RM, Wetzler HP. Impact of central venous catheter type and methods on catheter-related colonization and bacteraemia. J Hosp Infect. 2005 Oct;61(2):139-45.	Impregnado com Prata
63	Moss HA, Tebbs SE, Faroqui MH, Herbst T, Isaac JL, Brown J, Elliott TS. A central venous catheter coated with benzalkonium chloride for the prevention of catheter-related microbial colonization. Eur J Anaesthesiol. 2000 Nov;17(11):680-7.	Impregnado com Benzalkonium chloride
64	Osma S, Kahveci SF, Kaya FN, Akalin H, Ozakin C, Yilmaz E, Kutlay O. Efficacy of antiseptic-impregnated catheters on catheter colonization and catheter-related bloodstream infections in patients in an intensive care unit. J Hosp Infect. 2006 Feb;62(2):156-62.	Cateter de primeira geração
65	Pachl J, Sevcik P, Brauer B. Rate of catheter colonization and risk of bloodstream infection during use of two different central venous catheters (CVC). www.clinicaltrials.gov 4 February 2010.	Cateter de primeira geração
66	Pemberton LB, Ross V, Cuddy P, Kremer H, Fessler T, McGurk E. No difference in catheter sepsis between standard and antiseptic central venous catheters. A prospective randomized trial. Arch Surg. 1996 Sep;131(9):986-9.	Cateter de primeira geração
67	Pierce CM, Wade A, Mok Q. Heparin-bonded central venous lines reduce thrombotic and infective complications in critically ill children. Med. 2000; 26:967-72.	Impregnado com heparina/ estudo com criança
68	Raad I, Darouiche R, Dupuis J, Abi-Said D, Gabrielli A, Hachem R, et al. Central venous catheters coated with minocycline and rifampin for the prevention of catheter-related colonization and bloodstream infections: a randomized, double-blind trial... including commentary by Pearson ML and Abrutyn E. Ann Intern Med. 1997 Aug 15; 127(4):267-74, 304-6.	Cateter impregnado com antibiótico
69	Raad II, Darouiche RO, Hachem R, Abi-Said D, Safar H, Darnule T, Mansouri M, Morck D. Antimicrobial durability and rare ultrastructural colonization of indwelling central catheters coated with minocycline and rifampin. Crit Care Med. 1998 Feb;26(2):219-24.	Cateter impregnado com antibiótico
70	Raad II, Hachem RY, Abi-Said D, Rolston KV, Whimbey E, Buzaid AC, Legha S. A prospective crossover randomized trial of novobiocin and rifampin prophylaxis for the prevention of intravascular catheter infections in cancer patients treated with interleukin-2. Cancer. 1998 Jan 15;82(2):403-11.	Cateter impregnado com antibiótico
71	Ramos G, Bolgiani A, Patiño O, Prezzavento G, Guastavino P, Durlach R, Fernandez Caniggia L, Benaim F. Antiseptic-impregnated central venous catheters: their evaluation in burn patients. Ann Burns Fire Disasters. 2006 Jun 30;19(2):63-7.	Cateter de primeira geração
72	Ranucci M, Isgrò G, Giomarelli PP, Pavesi M, Luzzani A, Cattabriga I, et al. Impact of oligon central venous catheters on catheter colonization and catheter-related bloodstream infection. Crit Care Med. 2003 Jan;31(1):52-9.	Cateter impregnado com OLIGON
73	Richards B, Chaboyer W, Bladen T, Schluter PJ. Effect of central venous catheter type on infections: a prospective clinical trial. J Hosp Infect. 2003 May;54(1):10-7.	Cateter de primeira geração
74	Richardson D. Efficacy of long-term silicone central venous catheters impregnated with minocycline and rifampin. J Assoc Vasc Access. 2006 Spring;11(1):31-6, 45-6.	Cateter impregnado com antibiótico
75	Rickard CM, Lipman J, Courtney M, Siversen R, Daley P. Routine changing of intravenous administration sets does not reduce colonization or infection in central venous catheters. Infect Control Hosp Epidemiol. 2004 Aug;25(8):650-5.	Cateter de primeira geração

QUADRO A.3.1 - LISTA DE ESTUDOS EXCLUÍDOS

conclusão

N.º	ESTUDO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
76	Schierholz JM, Nagelschmidt K, Nagelschmidt M, Lefering R, Yücel N, Beuth J. Antimicrobial central venous catheters in oncology: efficacy of a rifampicin-miconazole-releasing catheter. <i>Anticancer Res.</i> 2010 Apr;30(4):1353-8.	Impregnado com antibiótico
77	Schuerer DJ, Zack JE, Thomas J, Borecki IB, Sona CS, Schallom ME, et al. Effect of chlorhexidine/silver sulfadiazine-impregnated central venous catheters in an intensive care unit with a low blood stream infection rate after implementation of an educational program: a before-after trial. <i>Surg Infect (Larchmt).</i> Aug;8(4):445-54.	Cateter de primeira geração - Estudo Observacional
78	Sheng WH, Ko WJ, Wang JT, Chang SC, Hsueh PR, Luh KT. Evaluation of antiseptic-impregnated central venous catheters for prevention of catheter-related infection in intensive care unit patients. <i>Diagn Microbiol Infect Dis.</i> 2000 Sep;38(1):1-5.	Cateter de primeira geração
79	Sherertz RJ, Heard SO, Raad II, Gentry L, Bowton D, Scuderi P, Hu J, et al. Gamma radiation-sterilized, triple-lumen catheters coated with a low concentration of chlorhexidine were not efficacious at preventing catheter infections in intensive care unit patients. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 1996;40(9):1995-7.	Modelo animal
80	Shorr AF, Humphreys CW, Helman DL. New choices for central venous catheters: potential financial implications. <i>Chest.</i> 2003 Jul;124(1):275-84.	Cateter de primeira geração
81	Stoiser B, Kofler J, Staudinger T, Georgopoulos A, Lugauer S, Guggenbichler JP; Burgmann H; Frass M. Contamination of central venous catheters in immunocompromised patients: a comparison between two different types of central venous catheters. <i>J Hosp Infect.</i> 2002 Mar;50(3):202-6.	Impregnado com prata
82	Tennenberg S, Lieser M, McCurdy B, Boomer G, Howington E, Newman C, Wolf I. A prospective randomized trial of an antibiotic- and antiseptic-coated central venous catheter in the prevention of catheter-related infections. <i>Arch Surg.</i> 1997 Dec; 132(12):1348-51.	Cateter de primeira geração
83	Theaker C, Juste R, Lucas N, Tallboys C, Azadian B, Soni N. Comparison of bacterial colonization rates of antiseptic impregnated and pure polymer central venous catheters in the critically ill. <i>J Hosp Infect.</i> 2002 Dec;52(4):310-2.	Cateter de primeira geração
84	Thornton J, Todd N J, Webster N R. Central venous line sepsis in the intensive care unit. A study comparing antibiotic coated catheters with plain catheters. <i>Anaesthesia.</i> 1996 Nov;51(11):1018-20.	Cateter impregnado com antibiótico
85	Trerotola SO, Johnson MS, Shah H, Kraus MA, McKusky MA, Ambrosius WT, et al. Tunneled hemodialysis catheters: use of a silver-coated catheter for prevention of infection--a randomized study. <i>Radiology.</i> 1998;207(2):491-6.	Impregnado com Prata
86	van Heerden PV, Webb SA, Fong S, Golledge CL, Roberts BL, Thompson WR. Central venous catheters revisited--infection rates and an assessment of the new Fibrin Analysing System brush. <i>Anaesth Intensive Care.</i> 1996 Jun;24(3):330-3.	Cateter de primeira geração/ envolve população de crianças
87	Veenstra DL, Saint S, Sullivan SD. Cost-effectiveness of antiseptic-impregnated central venous catheters for the prevention of catheter-related bloodstream infection. <i>JAMA.</i> 1999 Aug 11;282(6):554-60.	Cateter de primeira geração - Custo Efetividade
88	Vliet J, Leusink JÁ, Jongh BM, Boer A. A comparison between two types of central venous catheters in the prevention of catheter-related infections: The importance of performing all the relevant cultures. <i>Clin Intensive care.</i> 2001;12(3):135-40.	Cateter de primeira geração
89	Vokurka S, Kabatova-Maxova K, Skardova J, Bystricka E. Antimicrobial chlorhexidine/silver sulfadiazine-coated central venous catheters versus those uncoated in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. <i>Support Care Cancer.</i> 2009 Feb;17(2):145-51.	Cateter de primeira geração - Prospectivo não randomizado
90	Walz JM, Avelar RL, Longtine KJ, Carter KL, Mermel LA, Heard SO. Anti-infective external coating of central venous catheters: a randomized, noninferiority trial comparing 5-fluorouracil with chlorhexidine/silver sulfadiazine in preventing catheter colonization. <i>Crit Care Med.</i> 2010 Nov;38(11):2095-102.	Cateter de primeira geração
91	Weber JM, Sheridan RL, Fagan S, Ryan CM, Pasternack MS, Tompkins RG. Incidence of Catheter-Associated Bloodstream Infection After Introduction of Minocycline and Rifampin Antimicrobial-Coated Catheters in a Pediatric Burn Population. <i>J Burn Care Res.</i> 2012;33:539-43.	Impregnado com antibiótico/ Estudo em crianças
92	Yorganci K, Krepel C, Weigelt JA, Edmiston CE. Activity of antibacterial impregnated central venous catheters against <i>Klebsiella pneumoniae</i> . <i>Intensive Care Med.</i> 2002;28(4):438-42	Cateter de primeira geração - Estudo Laboratorial
93	Yücel N, Lefering R, Maegle M, Max M, Rossaint R, Koch A, Schwarz R, Korenkov M, Beuth J, Bach A, Schierholz J, Pulverer G, Neugebauer EA. Reduced colonization and infection with miconazole-rifampicin modified central venous catheters: a randomized controlled clinical trial. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2004 Dec;54(6):1109-15.	Impregnado com antibiótico

QUADRO A.3.1 - LISTA DE ESTUDOS EXCLUÍDOS
 FONTE: A autora (2014)

ANEXO

ANEXO 1 - CRITÉRIO DIAGNÓSTICO PARA SEPSIS (2001 SCCM/ESICM/ ACCP/ATS/SIS INTERNATIONAL SEPSIS DEFINITIONS CONFERENCE)

Table 1. Diagnostic criteria for sepsis

Infection,^a documented or suspected, and some of the following:^b

General variables

- Fever (core temperature $>38.3^{\circ}\text{C}$)
- Hypothermia (core temperature $<36^{\circ}\text{C}$)
- Heart rate $>90\text{ min}^{-1}$ or >2 sd above the normal value for age
- Tachypnea
- Altered mental status
- Significant edema or positive fluid balance ($>20\text{ mL/kg}$ over 24 hrs)
- Hyperglycemia (plasma glucose $>120\text{ mg/dL}$ or 7.7 mmol/L) in the absence of diabetes

Inflammatory variables

- Leukocytosis (WBC count $>12,000\ \mu\text{L}^{-1}$)
- Leukopenia (WBC count $<4000\ \mu\text{L}^{-1}$)
- Normal WBC count with $>10\%$ immature forms
- Plasma C-reactive protein >2 sd above the normal value
- Plasma procalcitonin >2 sd above the normal value

Hemodynamic variables

- Arterial hypotension^b (SBP $<90\text{ mm Hg}$, MAP <70 , or an SBP decrease $>40\text{ mm Hg}$ in adults or <2 sd below normal for age)
- $\text{S}\bar{\text{v}}\text{O}_2 >70\%^b$
- Cardiac index $>3.5\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{M}^{-23}$

Organ dysfunction variables

- Arterial hypoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 <300$)
- Acute oliguria (urine output $<0.5\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$ or 45 mmol/L for at least 2 hrs)
- Creatinine increase $>0.5\text{ mg/dL}$
- Coagulation abnormalities (INR >1.5 or aPTT $>60\text{ secs}$)
- Ileus (absent bowel sounds)
- Thrombocytopenia (platelet count $<100,000\ \mu\text{L}^{-1}$)
- Hyperbilirubinemia (plasma total bilirubin $>4\text{ mg/dL}$ or 70 mmol/L)

Tissue perfusion variables

- Hyperlactatemia ($>1\text{ mmol/L}$)
- Decreased capillary refill or mottling

WBC, white blood cell; SBP, systolic blood pressure; MAP, mean arterial blood pressure; $\text{S}\bar{\text{v}}\text{O}_2$, mixed venous oxygen saturation; INR, international normalized ratio; aPTT, activated partial thromboplastin time.

^aInfection defined as a pathologic process induced by a microorganism; ^b $\text{S}\bar{\text{v}}\text{O}_2$ sat $>70\%$ is normal in children (normally, 75–80%), and CI 3.5–5.5 is normal in children; therefore, NEITHER should be used as signs of sepsis in newborns or children; ^cdiagnostic criteria for sepsis in the pediatric population are signs and symptoms of inflammation plus infection with hyper- or hypothermia (rectal temperature >38.5 or $<35^{\circ}\text{C}$), tachycardia (may be absent in hypothermic patients), and at least one of the following indications of altered organ function: altered mental status, hypoxemia, increased serum lactate level, or bounding pulses.
