

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**Ensaio clínico comparando os usos de heparina e MEDTA como selo de cateter de  
hemodiálise**

**DIEGO DA ROSA MILTERSTEINER**

**Orientadores**

**Prof. Dr Elvino J. G. de Barros**

**Prof. Dr. Fernando Saldanha Thome**

**Dissertação de Mestrado**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**DIEGO DA ROSA MILTERSTEINER**

**Ensaio clínico comparando os usos de heparina e MEDTA como selo de cateter de  
hemodiálise**

**Orientadores**

**Prof. Dr Elvino J. G. de Barros**

**Prof. Dr. Fernando Saldanha Thome**

**Dissertação apresentada ao Programa  
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências  
Médicas, como pré-requisito obrigatório  
para obtenção do título de Mestre**

**Porto Alegre**

**2010**

**AGRADECIMENTOS**

Aos Profs. Drs. Elvino Barros e Fernando Thome, por todo incentivo durante todo o período da pesquisa, pela valorosa orientação nesse projeto, e pela confiança dispensada

Ao Prof. Carlos Prompt, por fazer da nefrologia um campo de atuação cada dia mais amplo, responsável direto pela colocação dos cateteres de longa permanência

Ao Laboratório Lebon, na figura da aluna Marcela Byernat, pelo fornecimento do material necessário para a pesquisa.

Às enfermeiras Caren, Juliana, Alessandra, Adriana, Graziela, Selma e Célia, por todo o suporte durante a fase de acompanhamento dos pacientes durante as sessões.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, por todo o empenho durante a realização das disciplinas

Aos pacientes, pela disponibilidade, pelo entendimento e pela confiança

*Aos meus pais, Enio e Marlene Miltersteiner, por todos os dias me ensinarem que (quase) nada é impossível, por todo carinho, compreensão, e suporte*

*À minha irmã Caroline, que sempre é a minha primeira banca desde a época da faculdade*

*À minha irmã Aline, a primeira Mestra da família*

*À minha namorada Tauana, pelo apoio incondicional*

*A Deus, por ter me dado a honra de poder contar com todos eles, quando eu mais precisava*

**Esse projeto recebeu financiamento da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)**

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

EDTA - Edetato dissódico

M-EDTA - Associação entre minociclina e edetato dissódico

K/DOQI - Dialysis outcomes quality initiative - National Kidney Foundation

FAV - Fístula arteriovenosa

CDC - Centro para controle e prevenção de doenças

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. Cateter temporário (esquerda) e de longa permanência.....	4
Figura 2. Formação do biofilme .....	7
Figura 3. Taxa de mortalidade anual devido a sepse por infecção pulmonar, comparativa entre a população em diálise e a geral.....	9

## **LISTA DE TABELAS DO ARTIGO**

Table 1. Characteristics of the study population .....	31
Table 2. Comparative analysis of outcomes .....	32
Table 3. Microorganisms found in discard cultures .....	33

## LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO

Figure 1. Positive discard cultures and episodes of bacteremia .....	34
Figure 2. Comparison of heparin and M-EDTA on positive discard material-free survival time among patients undergoing regular hemodialysis .....	35
Figure 3. Comparison of the heparin and M-EDTA on free survival time for changes to catheter flow among patients undergoing regular hemodialysis .....	36
Figure 4. Comparison of heparin and M-EDTA against time free use of thrombolytic therapy among patients undergoing regular hemodialysis .....	37
Figure 5 - Comparison of heparin and M-EDTA on bacteremia-free survival	



## SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO .....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA .....	2
2.1 O uso de cateteres de longa permanência como via de acesso vascular .....	2
2.2 Bacteremia e sepse como complicações relacionadas ao cateter de hemodiálise .....	4
2.3 A formação do biofilme .....	6
2.4 Impacto sobre a população em hemodiálise .....	8
2.5 O uso de selos com antibiótico e anticoagulante .....	10

2.6 A associação entre minociclina e EDTA .....	10
3. JUSTIFICATIVA .....	12
4. OBJETIVOS .....	13
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA .....	14
6. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS .....	19
7. CONSIDERAÇÕES GERAIS .....	39

## RESUMO

### Ensaio clínico comparando os usos de heparina e MEDTA como selo de cateter de hemodiálise

DIEGO DA ROSA MILTERSTEINER, ELVINO JOSÉ GUARDIÃO DE BARROS, FERNANDO SALDANHA THOME

**Introdução:** Sepses relacionadas ao cateter é a principal causa de hospitalizações e a segunda causa de morte em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise. O uso de medicações que possam diminuir a incidência de bacteremia relacionada ao cateter parece uma alternativa para diminuir o número de eventos.

**Objetivo:** Comparação do uso de heparina contra minociclina e edetato dissódico (MEDTA) como selo de cateter de longa permanência em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise, comparando desfecho de sobrevivência de cateter em relação ao tempo livre de bacteremias, alterações de fluxo, necessidade de trombolítico e cultura positiva de material de descarte.

**Método:** Ensaio clínico, randomizado, multicêntrico, aberto, controlado, comparativo entre heparina e MEDTA.

**Resultados:** 28 pacientes foram incluídos no total do estudo (14 no grupo heparina e 14 no grupo MEDTA). Os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas em relação à

idade, sexo, níveis de albumina e hemoglobina, tempo de permanência de cateter, alterações de fluxo do cateter (fluxo < 250mL/min) e necessidade de uso de trombolítico. O grupo MEDTA apresentou significativamente menos episódios de bacteremia e menor número de culturais de material de descarte positivos (P< 0,05).

**Conclusões:** O uso de MEDTA como selo parece diminuir a incidência de bacteremias em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise em uso de acesso vascular por cateter, apresentando índices semelhantes de patência de cateter.

**Palavras-chave:** Hemodiálise, infecção, cateter, selo de antibiótico

## ABSTRACT

### Clinical trial comparing the use of heparin and MEDTA as a hemodialysis catheter lock

MILTERSTEINER DIEGO DA ROSA, ELVINO JOSE GUARDIÃO DE BARROS, FERNANDO SALDANHA THOME

**Introduction:** Catheter-related sepsis is the leading cause of hospitalization and the second cause of death in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. The use of medications that can reduce the incidence of catheter-related bacteremia seems as an alternative to reduce the number of events.

**Objective:** Comparison of heparin against minocycline and disodium edetate (MEDTA) as a tunneled catheter lock in patients with chronic renal failure on hemodialysis, comparing outcome of catheter survival over time free survival time of bacteremia, flow alterations, need of thrombolytic therapy and positive culture of material from discard.

**Method:** Clinical trial, randomized, multicenter, open, controlled comparative between heparin and MEDTA.

**Results:** 28 patients were included in the overall study (14 in the heparin group and 14 in MEDTA group). The groups showed no statistically significant differences regarding age, sex, albumin and hemoglobin levels, length of catheter, catheter flow changes (flow <250mL/min) and required use of thrombolytic therapy. MEDTA group had significantly fewer episodes of bacteremia and fewer positive cultural of discarded material (P <0.05).

**Conclusions:** The use of MEDTA as a catheter lock appears to decrease the incidence of bacteremia in patients with chronic renal failure in hemdiálise inuse vascular access catheter, showing similar rates of patency of the catheter.

**Keywords:** Hemodialysis, infection, catheter antibiotic lock

## **1. INTRODUÇÃO**

Sepse relacionada ao cateter é a principal causa de hospitalizações e a segunda causa de morte em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise [1]. Entretanto, a necessidade de uso de cateter como acesso vascular para hemodiálise segue aumentando progressivamente. Os principais motivos para utilização de cateter são perda temporária do acesso para hemodiálise, encaminhamento tardio para início de terapia renal substitutiva, necessidade de espera para maturação de fístula arteriovenosa, e dificuldade de acesso em pacientes com doença vascular periférica severa[2].

A heparina classicamente tem sido utilizada como selo de cateter de hemodiálise, embora nunca tenha demonstrado que pudesse prevenir infecções relacionadas ao cateter, e que a eficácia da manutenção da patência do cateter possa não ser melhor do que o uso de solução salina isolada. A utilização de compostos químicos e antibióticos tem sido proposta na tentativa de reduzir os altos índices de mortalidade relacionados à contaminação de tais dispositivos. A associação entre edetato dissódico (EDTA) e minociclina parece promissora: com ação biocida por parte dos dois componentes formadores do composto, e ação anticoagulante do edetato dissódico, alguns estudos tem demonstrado bons resultados em relação à diminuição do número de bacteremias relacionadas ao cateter, e manutenção da patência [3-5]. Não temos descrição de estudos controlados que possam atestar a eficácia da utilização dessa associação em nosso meio. Dessa forma, o objetivo desse estudo foi comparar em um ensaio randomizado, controlado, aberto e multicêntrico, a utilização do selo de heparina contra a associação de minociclina e edetato dissódico, como selo de cateteres de pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise.

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

## **2.1 O uso de cateteres de longa permanência como via de acesso vascular**

Um certo dia no início da década de 40, Dr. Nills Alwall entrou na sala de sua casa e perguntou à sua esposa se, na sua opinião, o sangue poderia ser lavado. Ela respondeu que teoricamente tudo poderia ser lavado, e isso provavelmente iniciou a busca do processo hoje conhecido como terapia dialítica[6]. Contudo, muito pouco crédito é dado ao Dr. Alwall, embora sem sua importante contribuição a história da diálise teria findado precocemente, já que os primeiros experimentos de Scribner e Kolff não eram encorajadores no início. A diálise como terapia renal substitutiva foi introduzida no início da década de 60, quando Dr. Scribner e colaboradores desenvolveram uma técnica de acesso vascular de longa duração, além da formulação de um dispositivo para preparo da solução dialítica. Isso ocorreu graças às pesquisas do Dr. Alwall, a partir da idéia da inserção de um tubo de Teflon na artéria radial e em uma veia do antebraço, produzindo o primeiro esboço do que hoje conhecemos como hemodiálise [7, 8].

A criação e a manutenção dos acessos vasculares continuam sendo pontos cruciais na oferta de uma terapia dialítica adequada em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise[9]. Diretrizes da National Kidney Foundation's Kidney / Dialysis Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) recomendaram um aumento no uso de fístulas arteriovenosas (FAV) como acesso vascular, e a redução da utilização de cateteres tunelizados como forma de acesso permanente, principalmente devido ao menor índice de complicações associadas ao uso de FAV[10].

Desde a introdução dos cateteres tunelizados de longa permanência no início da década de 80, a utilização de dispositivos artificiais para canulação de veia central tornou-se uma maneira adequada para realização de hemodiálise, principalmente na ausência de outro

acesso vascular permanente[7]. Nas últimas três décadas, tanto o índice de colocação de acesso central como o tempo de permanência aumentaram de forma expressiva, sendo que, no Brasil cerca de 67% dos pacientes que fazem hemodiálise, iniciam por meio de cateter [11]. Nos Estados Unidos, cerca de 83% dos pacientes utilizam essa via como preferencial para o início da terapia renal substitutiva[9]. Vários fatores estão envolvidos nesta prática que não é considerada ideal segundo as diretrizes do K/DOQI: encaminhamento tardio ao nefrologista, e consequente atraso na obtenção de acesso vascular definitivo por fístula arteriovenosa (FAV), recursos inadequados, e o progressivo envelhecimento da população que inicia tratamento dialítico, com maior número de comorbidades, em que um acesso permanente funcionando pode não ser possível[12].

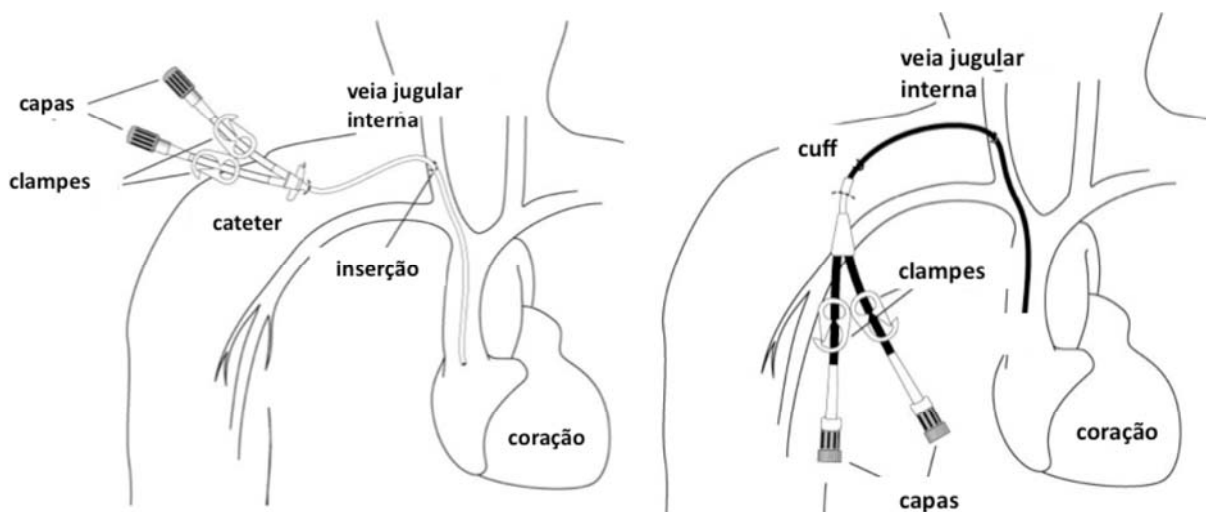
Na prática, podemos dividir os cateteres de hemodiálise em dois tipos: os não-tunelizados e os cateteres tunelizados. Ambos são cateteres que podem ser utilizados imediatamente após a sua colocação. Entretanto, os cateteres tunelizados apresentam um *cuff* de dácron proximal à extremidade do cateter, que pela técnica de implantação é colocado no tecido subcutâneo, formando um túnel. Ao redor dessa fibra de poliéster ocorrerá uma reação inflamatória, que além de fixar o cateter na posição adequada, bloqueia a comunicação entre a extremidade distal (leito vascular) e a superfície cutânea, diminuindo a probabilidade de infecções[13, 14]. Por essa razão, existe a orientação de que o cateter tunelizado seja preferível sobre o não-tunelizado, caso o paciente necessite de mais do que uma semana de utilização[10]. A Figura 1 ilustra os dois tipos de cateter.

Adaptado de Ronco[15]

**Figura 1** - Cateter temporário (esquerda) e de longa permanência

## 2.2 Bacteremia e sepse como complicações relacionadas ao cateter de hemodiálise

Sendo o cateter de hemodiálise um corpo estranho permanentemente cruzando o tegumento, a sua presença predispõe à ocorrência de complicações infecciosas. Bacteremia



relacionada ao cateter é a complicação mais frequente e a mais importante, comumente causada por bactérias gram-positivas como *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermis*[16]. O Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) postulou os critérios para definição de bacteremia[17]. As bacteremias primárias incluem as sepses confirmadas laboratorialmente e as sepses clínicas. A confirmação laboratorial inclui a presença de: 1) uma ou mais hemoculturas positivas para um microorganismo, sem relação com qualquer outro foco infeccioso, ou 2) na ocorrência de febre, calafrios ou hipotensão, pelo menos a presença de duas hemoculturas positivas para um germe contaminante habitual de pele (estafilococo coagulase-negativo, e.g.), ou, na presença de uma hemocultura positiva a resposta clínica após terapêutica antibiótica adequada, ou detecção de antígenos (*Haemophilus influenzae*, e.g..) sem relação com qualquer outro foco infeccioso. A sepse clínica em adultos deve apresentar, na ausência de outras justificativas, presença de febre ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ), hipotensão (pressão sistólica  $< 90\text{mmHg}$ ) ou oligúria ( $< 20\text{mL/h}$ ), na ausência de hemoculturas positivas ou teste de antígenos.



As bactérias têm uma afinidade especial por dispositivos sintéticos. Os fatores que aumentam essa afinidade são a textura da superfície do cateter e a carga eletrostática. Em qualquer condição que sejam utilizada essa modalidade de acesso vascular, a ocorrência de infecção pode se tornar um problema muito grave. Uma vez que este sistema esteja contaminado, as bactérias podem facilmente se aderir à bainha de fibrina que cobre o cateter[18].

Qualquer episódio de bacteremia relacionada ao cateter traz o risco potencial de infecção metastática via disseminação hematogênica: endocardite, osteomielite e abscesso dural são as complicações mais severas. Cerca de 75% das mortes relacionadas a doenças infecciosas são causadas por bacteremia[1]. O acesso vascular para hemodiálise é a principal fonte, sendo essa modalidade de acesso a que apresenta o maior risco para bacteremia e morte[19]. O risco de bacteremia relacionada ao acesso vascular tem sido descrito como até 48% após 6 meses de inserção, e anualmente cerca de 30% dos pacientes com acesso central apresentam episódios de sepse ou bacteremia, implicando em necessidade de internação hospitalar, e aumento da mortalidade por infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, doença vascular periférica e evento vascular cerebral. [20]

Apesar de várias possibilidades terapêuticas, o melhor tratamento para infecção relacionada ao cateter parece ainda indefinido: somente o uso de antibióticos não é suficiente[21]. A infecção do túnel do cateter requer remoção imediata em todos os casos. No momento, ainda não existe consenso sobre a utilização de selos de cateter com antibiótico no manejo das bacteremias associadas[22].

### **2.3 A formação do biofilme**

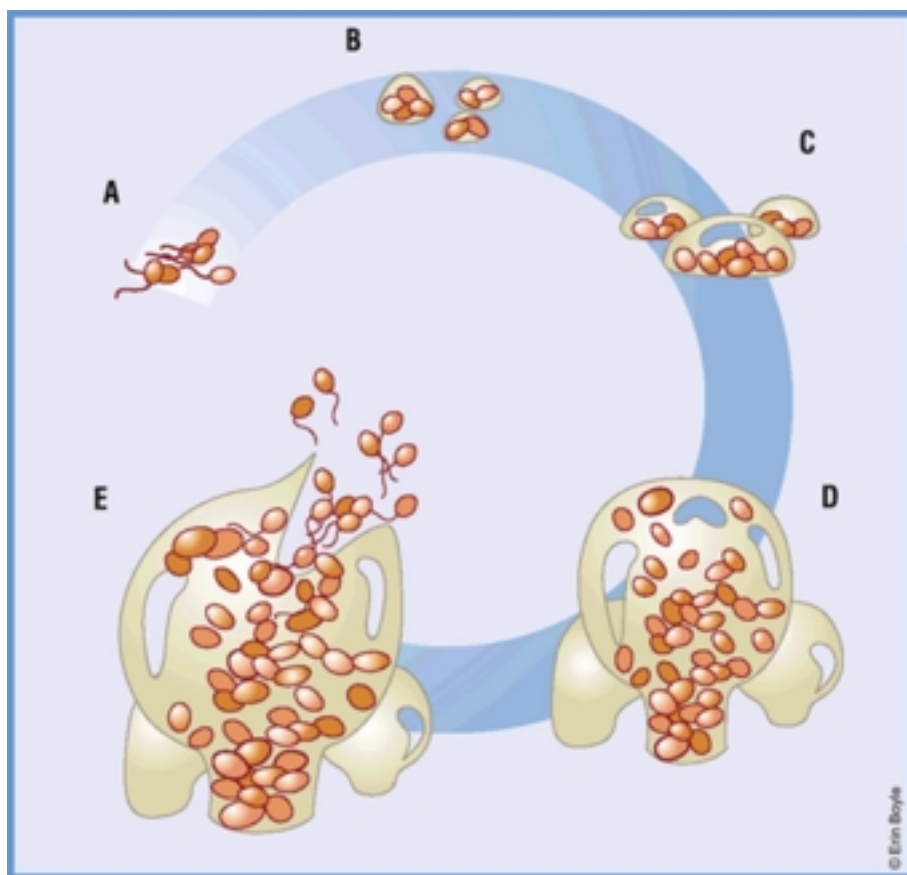
O processo de hemodiálise purifica o sangue através da passagem pela membrana de diálise de um lado, e do líquido de diálise do. Sendo esse processo essencialmente baseado

num sistema de purificação e extração de líquido, como todos os processos que envolvem distribuição de água, também está suscetível à formação de biofilme. O aumento de nutrientes ofertados pelo dialisato e pelos componentes do sangue faz com que este seja um ambiente ideal para o crescimento de diversos microorganismos formadores de biofilme. Nesse grupo de pacientes, o impacto da formação do biofilme é mais amplo, devido ao comprometimento do sistema imune e outras comorbidades que aumentam o risco de doenças infecciosas[23].

A formação do biofilme ocorre quando bactérias planctônicas se aderem de maneira irreversível à estrutura do cateter de hemodiálise[24]. Todos os cateteres de hemodiálise se apresentam colonizados por microorganismos dentro das primeiras 24hs de inserção[25]. As bactérias são introduzidas a partir da flora existente circunjacente ao local de introdução do cateter ou das mãos da equipe assistente do paciente. Uma vez que a bactéria tenha aderido ao lúmen do cateter, as colônias formadas passam a produzir um glicocálice de proteção, também conhecido como biofilme, que consiste em uma trama de exopolissacarídeos, proteínas, fibrinas e fibronectina[26].

A maturação do biofilme forma uma barreira extremamente resistente à penetração e ação de antibióticos ou outros antimicrobianos. Isso facilita a perpetuação do processo infeccioso, e a subsequente disseminação hematogênica. A A Figura 2 ilustra o processo de formação do biofilme.

**Figura 2** - Formação do biofilme. A - Adesão reversível das bactérias; B - Adesão irreversível, e início da produção da matriz; C - Maturação; D - Espessura máxima dos agregados



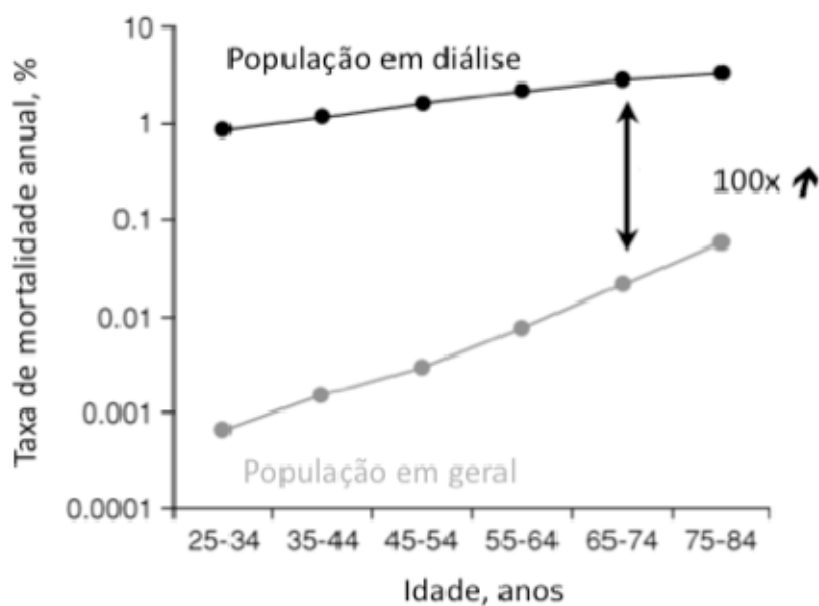
bacterianos; E - Dispersão da matriz e disseminação de bactérias planctônicas. Adaptado de Schachter [27]

É sabido que a partir do momento em que o microorganismo torna-se envolto pelo biofilme, ele se torna relativamente resistente aos antimicrobianos. Por exemplo, a *Escherichia coli* requer uma dose 500 vezes maior do que a concentração inibitória mínima de ampicilina, e o *Staphylococcus aureus* requer uma dose de vancomicina cerca de 10 vezes

maior que a concentração mínima[28, 29]. Aliado ao fato do indivíduo já apresentar uma imunodepressão relativa, torna-se muito difícil o manejo de infecções relacionadas a este tipo de acesso sem a remoção do cateter de hemodiálise. Dessa forma, a ênfase no manejo da bacteremia relacionada ao cateter parece ser mais interessante se mantido como foco a profilaxia de tais eventos, utilizando compostos modificadores de superfície (antibióticos e/ou anticoagulantes), que possam inibir essa colonização bacteriana[30].

## 2.4 Impacto sobre a população em hemodiálise

Uma complicação potencialmente grave do uso de cateter como via de acesso vascular é o risco de infecção. Nos pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise, infecção é a causa mais comum de morbidade e a segunda causa mais comum de morte, atrás apenas de óbito relacionado a doença cardiovascular[20]. O risco de morte atribuído à sepse é cerca de 100 vezes maior ao da população em geral [31]. A Figura 3 adaptada de Jaber[32] ilustra essa comparação.



**Figura 3** - Taxa de mortalidade anual devido a sepse por infecção pulmonar, comparativa entre a população em diálise e a geral. Adaptado de Jaber [32]

O uso de cateteres temporários apresenta a maior taxa de infecções (6,3 / 1000 cateteres-dia; 2,3 eventos / paciente-ano), e o uso de FAV as menores (0,05 eventos por paciente-ano). A taxa de bacteremia em pacientes com cateteres tunelizados varia de 0,7 a 6,5 episódios por 1000 cateteres-dia. A população em hemodiálise é única no que se refere à necessidade de manutenção de um acesso vascular confiável a longo prazo. O uso de antibióticos sistêmicos é pouco eficaz na erradicação de infecções com disseminação hematogênica[33]. Nesse cenário, a retirada do cateter é geralmente indicada[34]. Principalmente naqueles pacientes que dependem totalmente de cateter como via de acesso para hemodiálise, a necessidade de remoção e reposição pode implicar em risco de vida ao indivíduo [13, 35, 36].

## **2.5 O uso de selos com antibiótico e anticoagulante**

O termo selo refere-se ao preenchimento total e exclusivo do lúmen do cateter de hemodiálise, de maneira que o material empregado confira o efeito desejado (anticoagulante, antibiótico ou os dois). O selo de cateter ideal deve apresentar as seguintes características: concentração suficiente para maximizar a atividade antimicrobiana, atividade anticoagulante para prevenir formação de trombos, estabilidade intraluminal sob condições normais, e ausência de exposição à circulação sistêmica[37].

O uso de selo de antibiótico pode ajudar a diminuir a incidência de bacteremias relacionadas ao cateter. Diversas associações têm sido testadas: gentamicina em dose

baixa[3], taurolidina[38], combinação de cefotaxima e heparina[39], e associação de minociclina com edetato dissódico [3-5, 40, 41], entre outros. Todos esses estudos demonstraram benefício quanto à prevenção de novos episódios de bacteremia quando comparados ao uso de heparina. Dessa forma, a escolha racional do selo de cateter deve passar pela avaliação de qual tem a tendência a causar menor prejuízo. O uso de gentamicina, por exemplo, tem sido relacionado à ototoxicidade, enquanto o uso de vancomicina carrega o risco de indução de resistência ao antibiótico[42].

## **2.6 A associação entre minociclina e EDTA**

Diversos estudos têm apontado os benefícios da associação entre minociclina e EDTA na prevenção de bacteremias relacionadas ao cateter [3-5, 40, 41]. A associação entre edetato dissódio (EDTA) e minociclina parece vantajosa: com ação biocida por parte dos dois componentes formadores do composto, e ação anticoagulante do edetato dissódico, além da diminuição do número de bacteremias relacionadas ao cateter, este selo parece também propiciar manutenção da patência.

O EDTA é uma substância orgânica, etilenodiamino-diacetato de sódio, com propriedades quelantes, que age de modo direto contra bactérias gram-positivas, gram-negativas e fungos, removendo cálcio, magnésio e ferro da membrana celular. Isto faz com que ocorra uma maior passagem de agentes biocidas após a lesão da membrana celular bacteriana, determinando sua morte[43]. Essa ação também ocorre contra a estrutura físico-química de biofilmes existentes na luz de cateteres, permitindo, assim, a efetiva penetração de antibiótico associado em altas concentrações locais e o seu efetivo contato com as bactérias sésseis após a destruição do biofilme. O EDTA também tem uma boa ação anticoagulante, determinada pela remoção de cálcio do sangue, evitando a formação de coágulos[5]. O EDTA

desestrutura o biofilme afetando a parede microbiana, através da remoção de ferro das bactérias, alterando seu metabolismo. A depleção de ferro interfere diretamente na atividade de enzimas bacterianas envolvidas com a síntese de DNA (ribonucleotídioreduases), transporte de elétrons e defesa de estresse oxidativo (superoxido-dismutases e catalases).

A minociclina é um antibiótico da classe das tetraciclinas com ação bacteriostática, com ampla atividade contra aeróbios e anaeróbios gram positivos e negativos. Pouco utilizada na prática clínica, parece o antibiótico ideal para uso como selo de cateter, já que a indução de resistência pelo uso a longo prazo não teria a mesma repercussão, como a utilização de vancomicina ou gentamicina, por exemplo[40, 44].

### **3. JUSTIFICATIVA**

Considerando-se o grande impacto das bacteremias relacionadas ao cateter de hemodiálise sobre morbimortalidade dos pacientes em terapia renal substitutiva, é de grande importância a pesquisa e o desenvolvimento de técnicas e métodos de profilaxia destes episódios.

Dessa forma, pretendemos avaliar o efeito do uso de selo de cateter de hemodiálise sobre os desfechos considerados essenciais para avaliação de um acesso vascular: tempo livre de bacteremia, de alterações de fluxo de cateter, necessidade de uso de trombolítico, e cultura de material de descarte positivas.

#### **4. OBJETIVOS**

##### **Objetivo geral:**

- Avaliar o efeito do uso do selo de cateter com M-EDTA sobre a incidência de bacteremias relacionadas ao cateter e culturas de material de descarte, em pacientes com acesso vascular para hemodiálise por cateter central tunelizado, comparando com grupo controle com heparina

##### **Objetivos secundarios**

- Avaliar o efeito do uso do selo de cateter com M-EDTA sobre a incidência de alterações de fluxo de cateter com necessidade de uso de trombolítico, em pacientes com acesso vascular para hemodiálise por cateter central tunelizado, comparando com grupo controle com heparina.



## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Ishani, A., et al., *Septicemia, access and cardiovascular disease in dialysis patients: the USRDS Wave 2 study*. *Kidney Int*, 2005. **68**(1): p. 311-8.
2. Feely, T., A. Copley, and A.J. Bleyer, *Catheter lock solutions to prevent bloodstream infections in high-risk hemodialysis patients*. *Am J Nephrol*, 2007. **27**(1): p. 24-9.
3. Nori, U.S., et al., *Comparison of low-dose gentamicin with minocycline as catheter lock solutions in the prevention of catheter-related bacteremia*. *Am J Kidney Dis*, 2006. **48**(4): p. 596-605.
4. Raad, I., et al., *In vitro and ex vivo activities of minocycline and EDTA against microorganisms embedded in biofilm on catheter surfaces*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003. **47**(11): p. 3580-5.
5. Bleyer, A.J., et al., *A randomized, controlled trial of a new vascular catheter flush solution (minocycline-EDTA) in temporary hemodialysis access*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2005. **26**(6): p. 520-4.

6. Ronco, C.N.W.L., *Hemodialysis Vascular Access and Peritoneal Dialysis Access*. Vol. 142. 2004, Basel: Karger. 1.
7. Dunn, J., W. Nylander, and R. Richie, *Central venous dialysis access: experience with a dual-lumen, silicone rubber catheter*. *Surgery*, 1987. **102**(5): p. 784-9.
8. Scribner, B.H., et al., *The treatment of chronic uremia by means of intermittent hemodialysis: a preliminary report*. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 1960. **6**: p. 114-22.
9. Hakim, R.M. and J. Himmelfarb, *Hemodialysis access failure: a call to action-- revisited*. *Kidney Int*, 2009. **76**(10): p. 1040-8.
10. National Kidney Foundation, D.O.Q.I., *Clinical Practice Guidelines for Vascular Access, Update 2006. Guideline 1. Patient Preparation for Permanent Hemodialysis Access*. 2006.
11. Sesso, R., Lopes, AA, Thomé, FS, Bevilacqua, FS, Romão Junior, JE, Lugon J, *Brazilian Dialysis Census Report, 2008*. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 2008. **30**(4): p. 6.
12. Betheseda, M., (*US Renal Data System:USRDS 2005 Annual Data Report: Atlas of Endstage Renal Disease in the United States, in Incidence and Prevalence; Patient Characteristics*. Betheseda. 2005.
13. Rocklin, M.A., et al., *Comparison of cuffed tunneled hemodialysis catheter survival*. *Am J Kidney Dis*, 2001. **37**(3): p. 557-63.
14. Saad, T.F., *Bacteremia associated with tunneled, cuffed hemodialysis catheters*. *Am J Kidney Dis*, 1999. **34**(6): p. 1114-24.
15. Ronco, C. and D.N. Cruz, *Hemodialysis : from basic research to clinical trials*. *Contributions to nephrology*,. 2008, Basel ; New York: Karger. x, 277 p.

16. Mandolfo, S., W. Piazza, and F. Galli, *Central venous catheter and the hemodialysis patient: a difficult symbiosis*. J Vasc Access, 2002. **3**(2): p. 64-73.
17. Grady, M., Alexander, M., Dellinger, EP, Gerberding, JL, Heard, SO, Maki, DG, Masur H. , *Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections*. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2002. **51**(10): p. 26.
18. Lameire, N. and R.L. Mehta, *Complications of dialysis*. 2000, New York: M. Dekker. xiv, 877 p.
19. Lemaire, X., et al., *Analysis of risk factors for catheter-related bacteremia in 2000 permanent dual catheters for hemodialysis*. Blood Purif, 2009. **28**(1): p. 21-8.
20. Foley, R.N., et al., *Septicemia in the United States dialysis population, 1991 to 1999*. J Am Soc Nephrol, 2004. **15**(4): p. 1038-45.
21. Ashby, D.R., et al., *Bacteremia associated with tunneled hemodialysis catheters: outcome after attempted salvage*. Clin J Am Soc Nephrol, 2009. **4**(10): p. 1601-5.
22. Maya, I.D., *Antibiotic lock for treatment of tunneled hemodialysis catheter bacteremia*. Semin Dial, 2008. **21**(6): p. 539-41.
23. Shirtliff, M., *The role of biofilms in device-related infections*. 2008, New York: Springer.
24. Dasgupta, M.K., *Biofilms and infection in dialysis patients*. Semin Dial, 2002. **15**(5): p. 338-46.
25. Raad, I., et al., *Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheters: a quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement*. J Infect Dis, 1993. **168**(2): p. 400-7.
26. Kanaa, M., M.J. Wright, and J.A. Sandoe, *Examination of tunnelled haemodialysis catheters using scanning electron microscopy*. Clin Microbiol Infect, 2010. **16**(6): p. 780-6.

27. Schachter, B., *Slimy business--the biotechnology of biofilms*. Nat Biotechnol, 2003. **21**(4): p. 361-5.
28. Ceri, H., et al., *The Calgary Biofilm Device: new technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms*. J Clin Microbiol, 1999. **37**(6): p. 1771-6.
29. Williams, I., et al., *The effects of adherence to silicone surfaces on antibiotic susceptibility in Staphylococcus aureus*. Microbiology, 1997. **143** ( Pt 7): p. 2407-13.
30. Darouiche, R.O., *Device-associated infections: a macroproblem that starts with microadherence*. Clin Infect Dis, 2001. **33**(9): p. 1567-72.
31. Sarnak, M.J. and B.L. Jaber, *Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population*. Kidney Int, 2000. **58**(4): p. 1758-64.
32. Jaber, B.L., *Bacterial infections in hemodialysis patients: pathogenesis and prevention*. Kidney Int, 2005. **67**(6): p. 2508-19.
33. Metcalf, S.C., S.T. Chambers, and A.D. Pithie, *Use of ethanol locks to prevent recurrent central line sepsis*. J Infect, 2004. **49**(1): p. 20-2.
34. Tanriover, B., et al., *Bacteremia associated with tunneled dialysis catheters: comparison of two treatment strategies*. Kidney Int, 2000. **57**(5): p. 2151-5.
35. Lee, T., J. Barker, and M. Allon, *Tunneled catheters in hemodialysis patients: reasons and subsequent outcomes*. Am J Kidney Dis, 2005. **46**(3): p. 501-8.
36. Lok, C.E., *Avoiding trouble down the line: the management and prevention of hemodialysis catheter-related infections*. Adv Chronic Kidney Dis, 2006. **13**(3): p. 225-44.
37. Bleyer, A.J., *Use of antimicrobial catheter lock solutions to prevent catheter-related bacteremia*. Clin J Am Soc Nephrol, 2007. **2**(5): p. 1073-8.

38. Betjes, M.G. and M. van Agteren, *Prevention of dialysis catheter-related sepsis with a citrate-taurolidine-containing lock solution*. *Nephrol Dial Transplant*, 2004. **19**(6): p. 1546-51.
39. Saxena, A.K., et al., *Tunneled catheters' outcome optimization among diabetics on dialysis through antibiotic-lock placement*. *Kidney Int*, 2006. **70**(9): p. 1629-35.
40. Sherertz RJ, B.M., Collins CA, Mason L, Raad I, *Comparative in vitro efficacies of various catheter lock solutions*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006. **50**(5): p. 4.
41. Biernat JC, S.F., ,Giancristoforo, AMS, Raubach, AM, Souza, ML, Demin, MSS, Kochhann, D., Biernat, MS, *Contaminaton of Dialysis Catheter Lumen: Prevention and Treatment with M-EDTA*. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 2008. **30**(2): p. 7.
42. Allon, M., *Dialysis catheter-related bacteremia: treatment and prophylaxis*. *Am J Kidney Dis*, 2004. **44**(5): p. 779-91.
43. Kite, P., et al., *Use of in vivo-generated biofilms from hemodialysis catheters to test the efficacy of a novel antimicrobial catheter lock for biofilm eradication in vitro*. *J Clin Microbiol*, 2004. **42**(7): p. 3073-6.
44. Raad, II, et al., *The role of chelators in preventing biofilm formation and catheter-related bloodstream infections*. *Curr Opin Infect Dis*, 2008. **21**(4): p. 385-92.

## **6. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS**

**Clinical trial comparing the use of heparin and MEDTA as a hemodialysis catheter lock**

Diego R. Miltersteiner, MD; Elvino J.G. Barros, MD, PHD; Fernando Saldanha Thome, MD,  
PHD

Grant support: Organização Pan-Americana da Saúde

Correspondence: Diego da Rosa Miltersteiner, MD

Rua Frederico Ludwig, 456, ap 702. Canoas, RS, Brasil

e-mail: [md.diegorm@gmail.com](mailto:md.diegorm@gmail.com)

## ABSTRACT

### **Clinical trial comparing the use of heparin and MEDTA as a hemodialysis catheter lock**

**Introduction:** Catheter-related sepsis is the leading cause of hospitalization and the second cause of death in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. The use of medications that can reduce the incidence of catheter-related bacteremia seems as an alternative to reduce the number of events.

**Objective:** Comparison of heparin against minocycline and disodium edetate (MEDTA) as a tunneled catheter lock in patients with chronic renal failure on hemodialysis, comparing outcome of catheter survival over time free survival time of bacteremia, flow alterations, need of thrombolytic therapy and positive culture of material from discard.

**Method:** Clinical trial, randomized, multicenter, open, controlled comparative between heparin and MEDTA.

**Results:** 28 patients were included in the overall study (14 in the heparin group and 14 in MEDTA group). The groups showed no statistically significant differences regarding age, sex, albumin and hemoglobin levels, length of catheter, catheter flow changes (flow <250mL/min) and required use of thrombolytic therapy. MEDTA group had significantly fewer episodes of bacteremia and fewer positive cultural of discarded material (P <0.05).

**Conclusions:** The use of MEDTA as a catheter lock appears to decrease the incidence of bacteremia in patients with chronic renal failure in hemdiálise inuse vascular access catheter, showing similar rates of patency of the catheter.

**Keywords:** Hemodialysis, infection, catheter antibiotic lock

## **INTRODUCTION**

Catheter-related sepsis is the leading cause of hospitalizations and the second leading cause of death in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis [1]. However, the need for catheter as vascular access continues to increase steadily. The main reasons for catheter use are temporary loss of access for hemodialysis, late referral for renal replacement therapy, need to wait for maturation of an arteriovenous fistula and difficulty of access in patients with severe vascular disease [2].

Heparin has classically been used as a lock of hemodialysis catheter, although it has never demonstrated that it could prevent catheter-related infections, and that the effectiveness of maintaining patency of the catheter could not be better than the use of saline solution alone. The use of chemicals and antibiotics has been proposed in an attempt to reduce the high rates of mortality related to contamination of such devices. The association between edetate disodium (EDTA) and minocycline appears promising: with biocide action by the two components that form the compound, and anticoagulant action of disodium edetate, some studies have shown good results regarding the decreased number of catheter-related bacteremia, and maintenance of patency [3-5]. We have no description of the controlled studies that can attest to the effectiveness of using this combination in our field. The aim of this study was to compare in a randomized, controlled, open, multicenter trial, the use of heparin lock against the association of minocycline and edetate disodium as a lock of catheters for patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis.



## **METHOD**

In a randomized, multicentric, open, controlled, comparative, clinical assay, adult patients with chronic renal failure on hemodialysis were assigned, after the placement of tunneled catheter as vascular access and the attempt to stay with this type of access for at least 30 days. Patients who used catheter before the start of the study underwent two weeks in observation of vascular access flow and infection. After this period, catheter discharge material was collected from catheter for culture. In the absence of changes in vascular access flow (blood flow  $<250\text{mL}/\text{min}$  for most of the therapy), with signs of infection and discard culture negative, the individual would be able to enter the study protocol. Patients with a history of infectious or antibiotic use within two weeks, evidence of infection of the ostium of the catheter, and presence of known allergy to heparin or any component of M-EDTA, were excluded. The trial was approved by the Ethics in Research of Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), and all subjects provided their written informed consent.

### **Study protocol**

Before the start of each hemodialysis session, catheter discharge material (solution maintenance for of lumen patency) was collected into pediatric blood culture bottles and sent for culture. During the hemodialysis session, an evaluation form was completed by nursing staff in each study. Subjects were questioned and evaluated from the ostium aspect of the catheter, incidence of fever or chills at home or during the hemodialysis session and use of antibiotics (recommended or not) by the patient. The nursing staff also described the use of aseptic technique, if the waste material was sent for culture, the flow changes of the catheter ( $<250\text{mL}/\text{min}$ ) and occurrence of bacteremia during the dialysis session, and the need for

using thrombolytic therapy. Further two peripheral hemodialysis units were also included in the study, with standardized aseptic techniques of use of vascular access, questionnaire form and laboratory analysis (all the material was sent to the microbiology laboratory of HCPA in a reasonable period for culture analysis).

Subjects were randomly allocated into two groups: heparin, maintaining the use of standard heparin solution 5000UI/mL in order to complete the lumen of the catheter, and M-EDTA, which received a minocycline and EDTA (M-EDTA) solution. EDTA is an organic substance with chelating properties, which acts by removing calcium, magnesium and iron in the cell membrane, providing increased flow of biocidal agents after injury of the bacterial cell membrane. Such action against the biofilm structure in catheter lumen allows the most effective action of the antibiotic minocycline against sessile bacteria after the destruction. EDTA also has a good anticoagulant action, determined by the removal of calcium from the blood, preventing clots from forming. Minocycline is a tetracycline class antibiotic with bacteriostatic action, with wide activity against aerobic and anaerobic gram positive and negative. With a few primary indications, it seems the ideal antibiotic to use as a catheter lock, since the induction of resistance by long term use would not have the same effect as the use of vancomycin or gentamicin, for example.

## **Outcomes**

We established as endpoints: 1) the occurrence of catheter-related bacteremia [6], 2) the need for intraluminal use of thrombolytic therapy to maintain patency of the catheter, 3) Flow <250mL/min during most of the therapy, 4) material discharge culture. Except for the results of discharge cultures, outcomes were analyzed using the questionnaire completed by the staff. Management of catheter related bacteremia was not oriented by the study protocol, and it was

conducted by the clinical staff, which performed a subsequent communication to the research team.

### **Statistical analysis**

Whereas the literature [5] calculated a required sample size assuming an alpha = 5% and 80% power to compare the number of colonized catheters in both groups. We obtained an n = 30 patients (15 in each group) considering an observation time of 90 days. The demographic characteristics were analyzed by Fisher exact test and Student t test. Comparative analysis were performed by the same tests, in addition of Mann-Whitney test for nonparametric distributed variables, and Kaplan-Meier survival analysis. We called free time to positive cultural discharge the period since the beginning of study until the first positive results. Likewise also occurred in relation to catheter flow, need for thrombolytic and bacteremia. For analysis, we used the software Graphpad Prism 5 for Mac OS X (GraphPad Software, San Diego, CA, USA, 2009), and we considered significant  $P < 0.05$ .

### **RESULTS**

28 patients were considered eligible for the study, 14 of the heparin group and 14 in M-EDTA group. The comparative analysis among groups showed no statistically significant differences. The characteristics of the study population are shown in Table 1.

The instillation of M-EDTA solution into the catheter lumens occurred in 96.01% of situations (instillation failure in 9/226 cases). This occurred in a small number of cases either by instilling inadvertently the heparin solution, but also by lack of material. Only two patients completed the 90 day follow-up, with maturation of definitive vascular access (arteriovenous fistula) as the main cause of withdrawal from the study (14/28 cases), followed

by complications secondary to thrombosis or infection that led to the catheter removal (9 / 28 cases). One patient in M-EDTA group declined to participate in the study on follow-up day 67 after an episode of intraluminal thrombosis requiring use of thrombolytic therapy. Table 2 illustrates the analysis of comparative data in relation to outcomes.

The microbial flora was considered compatible with the achieved in previous studies of the same design. The presence of coagulase negative staphylococcus was the most frequent (11/28 blood cultures), also being shown the growth of other microorganisms, as illustrated in Table 3.

There was a significantly greater number of discard positive cultures in patients who used heparin catheter seal than those using M-EDTA ( $P < 0.0001$ ). Both groups had episodes of altered blood flow combined with the need of using thrombolytic therapy, for there was no statistically significant difference in the number of events. Finally, patients in the heparin group had a significantly greater number of episodes of bacteremia than patients in M-EDTA group ( $p = 0.0352$ ). Figure 1 illustrates these findings.

When evaluating the time needed for positive culture of catheter discard material, a significantly shorter period can be observed for heparin group than in M-EDTA group. Figure 2 illustrates these findings.

The time required for the occurrence of altered catheter flow (decreased flow  $< 250\text{mL}/\text{min}$  during most of the session), showed no statistically significant difference when comparing both groups. The same was true in assessing the need to use intraluminal thrombolytic therapy for maintaining access patency (Figures 3 and 4).

There were seven episodes of bacteremia during the hemodialysis session, with negative findings for an external cause. From these seven episodes, two presented negative discard material culture (both in the heparin group). The temporal association from the onset of the study to the occurrence of events is illustrated in Figure 5.

## **DISCUSSION**

According to the Brazilian Society of Nephrology, a catheter vascular access is present in about 11% of prevalent dialysis patients in our country, and 69% of patients starting hemodialysis do it via central access [7]. Despite the recommendations of the KDOQI and all efforts prioritizing arteriovenous graft as the vascular access of choice, probably many patients will still need a catheter for performing hemodialysis [8]. The early exhaustion of vascular territories for creating an arteriovenous graft, in a population with high rates of diabetes, hypertension and other vascular diseases, seems to indicate that this mode of access will become increasingly common [9]. Astor et al [10], describing the results of the CHOICE study, found an increased risk of mortality from 50% in patients using catheter compared to those which use fistula or arteriovenous graft.

Despite having only 28 patients, this study shows some results worthy of discussion. First, the high rate of episodes of bacteremia demonstrated in the study (6.48 episodes / 1000 catheter days), above the rate expected by the infection control guidelines (1.5 - 2.0 episodes / 1000 catheter days) is compatible with observed in practice: Ishani et al [11] observed that catheter-related bacteremia developed in about 30% of patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis during the period. Nevertheless, it must be noted that the rate of episodes may be overestimated, since the study sample includes patients with early failure of vascular access (3-14 days), a fact that occurred in both groups. However, the number of bacteremia found in the group with M-EDTA lock was significantly lower compared to heparin group.

Biernat et al [12], using the same hemodialysis catheter lock, also found similar results, as other authors who used antibiotic lock [3, 13, 14]. It is worth noting the description of two bacteremia episodes in the absence of positive culture. Allon [15] described the difficulty of meeting the criteria, especially in therapy centers located outside the hospitals. Exclusion of secondary causes of bacteremia denotes extensive investigation, which is often difficult or even impossible depending on the location of assistance. Therefore, it is recommended as a method to obtain focused history and physical examination. Moreover, the first criteria for the CDC definition of sepsis related is based on description by symptoms and outcomes from the treatment is appropriate to the case definition [6].

Our study also had an evaluation of intraluminal fluid discard culture. This assessment also suggests a protective effect of the use of M-EDTA compared with heparin. At first glance, it appears that this effect could be due to inhibition of bacterial growth in vitro, since this material consists of two drugs with antimicrobial activity. However, the reduction of bacteremia seems as significant as the reduction observed in comparison cultures of the catheter discard material, which suggests an association between the two outcomes. This finding is of difficult confrontation with other studies because this is not a routine assessment. In this study, the catheter discard material culture in asymptomatic patients showed a sensitivity of 71.4% and specificity of 76%, but we can not predict the temporal link between the presence of positive cultures and infectious event.

In relation to the patency of the catheter, there were no statistically significant differences in relation to changes in flow or required use of thrombolytics, comparing the two groups. This finding agrees with other references that also used M-EDTA [2-5]. Some studies using catheter lock with other anticoagulants showed less promising results. Allon [16] comparing the use of sodium citrate and taurolidina against heparin, showed that the lock used decreases

the patency of the catheter, with a significant increase in reports of flow problems, suggesting that heparin is still the best anticoagulant available. Figure 4 illustrates the curve of survival free of use of thrombolytic therapy. Although not statistically significant, the idea of a trend to an increased need for use of thrombolytics for longer-term follow-up (remembering that the study had a final number of patients less than initially calculated to obtain a sample with statistical power of 80%). Due to the impact on mortality that catheter-related infections represent to the population with chronic renal failure on hemodialysis, the question is about whether it would be preferable to maintain the patency of the flow of hemodialysis catheter to the cost of a larger number of applications of intraluminal thrombolytic therapy, rather than more episodes of sepsis attributed to access, often requiring hospitalization, loss of access and increased mortality.

## **CONCLUSION**

The combination of minocycline and disodium edetate appears to prevent the occurrence of episodes of catheter-related bacteremia in hemodialysis without interfering in the lasting of hemodialysis catheter, or the need for more frequent use of thrombolytic agents when compared to using heparin. Studies with longer follow-up and greater number of individuals are needed to support this association.

## **REFERENCES**

- 1. Allon, M., et al., The spectrum of infection-related morbidity in hospitalized haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2005. 20 (6): p. 1180-6.
- 2. Feely, T., A. Copley, and Bleyer AJ, Catheter Lock Solutions to Prevent bloodstream infections in high-risk hemodialysis patients. *Am J Nephrol*, 2007. 27 (1): p. 24-9.

- 3. Nori, U.S., et al. Comparison of low-dose gentamicin with minocycline the catheter lock solutions in the prevention of catheter-related bacteremia. *Am J Kidney Dis*, 2006. 48 (4): p. 596-605.
- 4. Raad, I., et al. In vitro and ex vivo Activities of minocycline and EDTA Against microorganisms embedded in biofilm on catheter surfaces. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003. 47 (11): p. 3580-5.
- 5. Bleyer, AJ, et al., A randomized, controlled trial of a new vascular catheter flush solution (minocycline-EDTA) in temporary hemodialysis access. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2005. 26 (6): p. 520-4.
- 6. Naomi P. O'Grady, MA, E. Patchen Dellinger, Julie L. Gerberding, Stephen O. Heard, Dennis G. Maki, Henry Masur,, Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2002. 51 (10): p. 26.
- 7. Ricardo Sesso, AAL, Fernando Saldanha Thome, Jose Luis Bevilacqua, and JL João Egidio Romão Junior, Brazilian Dialysis Census Report, 2008. *Brazilian Journal of Nephrology*, 2008. 30 (4): p. 6.
- 8. Schwab, SJ and G. Beathard, The hemodialysis catheter conundrum: hate living with Them, But can not live without Them. *Kidney Int*, 1999. 56 (1): p. 1-17.
- 9. Powe, NR, et al. Septicemia in dialysis Patients: incidence, risk factors, and prognosis. *Kidney Int*, 1999. 55 (3): p. 1081-90.
- 10. Astor, BC, et al. Type of vascular access and survival among incident hemodialysis Patients: The Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD (CHOICE) Study. *J Am Soc Nephrol*, 2005. 16 (5): p. 1449-55.
- 11. Ishani, A., et al. Septicemia, access and cardiovascular disease in dialysis Patients: The USRDS Wave 2 study. *Kidney Int*, 2005. 68 (1): p. 311-8.
- 12. John Carlos Biernat, FDS, Giancristoforo Ana Maria dos Santos, Aurea MELSA Raubach Alice and Mary Stumpf Salete Demin, Daiane KOCHHANN, Marcela Santiago Biernat, Contaminaton of Lumen Dialysis Catheter: Prevention and Treatment with M-EDTA. *Brazilian Journal of Nephrology* , 2008. 30 (2): p. 7.
- 13. McIntyre, CW, et al. Locking of tunneled hemodialysis catheters with gentamicin and heparin. *Kidney Int*, 2004. 66 (2): p. 801-5.
- 14. Weijmer MC, vdDM, Van de Ven PJ, have Wee PM, van Geelen JA, Groeneveld JO, van Jaarsveld BC, Koopmans MG, le Poole CY, Schrand, Van der Meer AM, Siegert CE, Stas KJ; CITRATE Study Group ., randomized, clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and the heparin catheter-locking solution in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 2005. 16 (9): p. 8.



- 15. Allon, M. Treatment guidelines for dialysis catheter-related bacteremia: an update. *Am J Kidney Dis*, 2009. 54 (1): p. 13-7.
- 16. Allon, M., Prophylaxis Against dialysis catheter-related bacteremia with a novel antimicrobial lock solution. *Clin Infect Dis*, 2003. 36 (12): p. 1539-44.

**Table 1 - Characteristics of the study population**

	Heparin (n = 14)	M-EDTA (n = 14)	P
Age (mean ± SD)	55.8 ± 12.84	57.07 ± 10.14	NS *
Sex (F /%)	66,6	42	NS †

Albumin (g / dL, mean $\pm$ SD)	3.8 $\pm$ 0.22	3.72 $\pm$ 0.34	NS *
Hemoglobin (g / dL, mean $\pm$ SD)	10.75 $\pm$ 0.36	10.48 $\pm$ 0.48	NS *
Diabetics (n)	5	6	NS †
Blood cultures	244	226	
Blood cultures for catheter	17.2 $\pm$ 9.7	16.14 $\pm$ 11.38	NS *
Total time catheter in days	565	515	NS
Total time per catheter, median	35 (30-90)	35 (30-90)	NS ¥
Length of stay catheter (mean $\pm$ SD)	40.25 $\pm$ 23.35	36.78 $\pm$ 26.51	NS *

t test \*

Fisher's exact test †

Mann-Whitney ¥

**Table 2 - Comparative analysis of outcomes**

Outcome	Heparin	M-EDTA	P
Positive discard material cultures	23	5	<0.0001 †
Positive discard material / 1000 days of observation	407	97	
Catheter with a flow <250 mL/min (no. of sessions)	5	6	NS †
Use of thrombolytic	5	6	NS †
Episodes of bacteremia	6	1	0.0352 †

Bacteremia / 1000 days of observation	1.061	194
---------------------------------------	-------	-----

---

Fisher's exact test †

**Table 3 - Microorganisms found in discard cultures**

---

**Heparin group**

Coagulase negative streptococcus

*Candida Parapsolosis*

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Acinetobacter Junii*

*Delftia Acidovarans*

*Serratia sp*

*Escherichia coli*

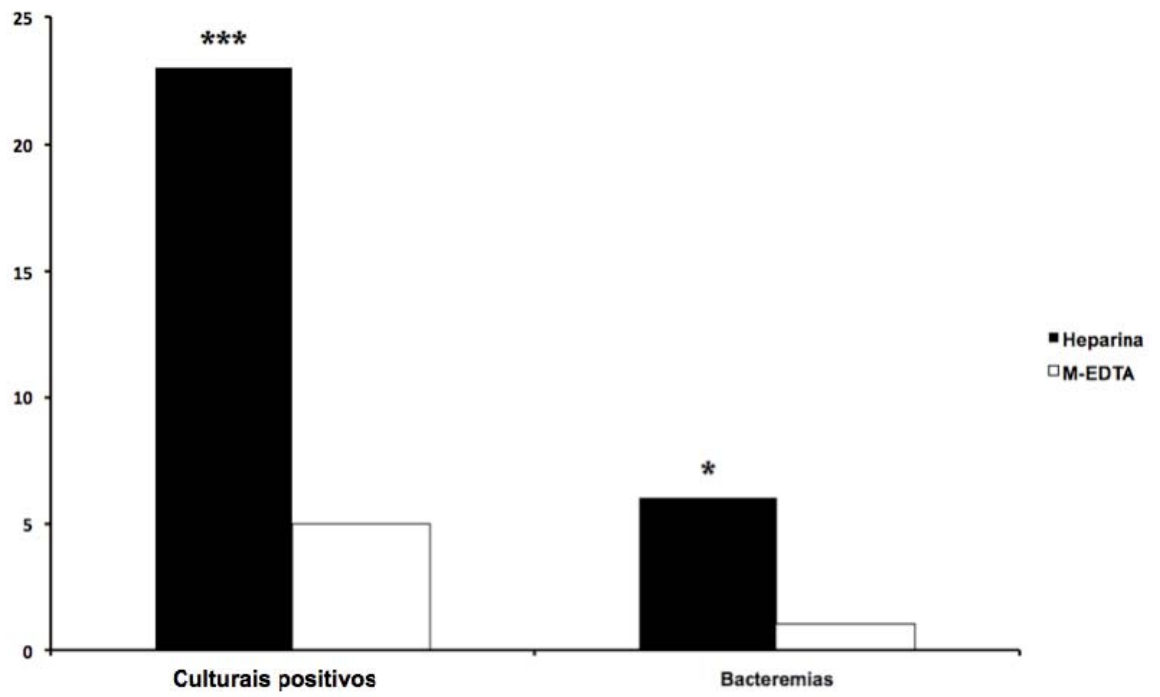
**M-EDTA Group**

Coagulase negative streptococcus

*Escherichia coli*

---

**Figure 1 - Positive discard cultures and episodes of bacteremia**



Fisher's exact test

\*P < 0,05

\*\*\* P < 0,0001

Figure 2 - Comparison of heparin and M-EDTA on positive discard material-free survival time among patients undergoing regular hemodialysis (P = 0.012) for comparison between survival curves - Log-rank (Cox-Mantel) test

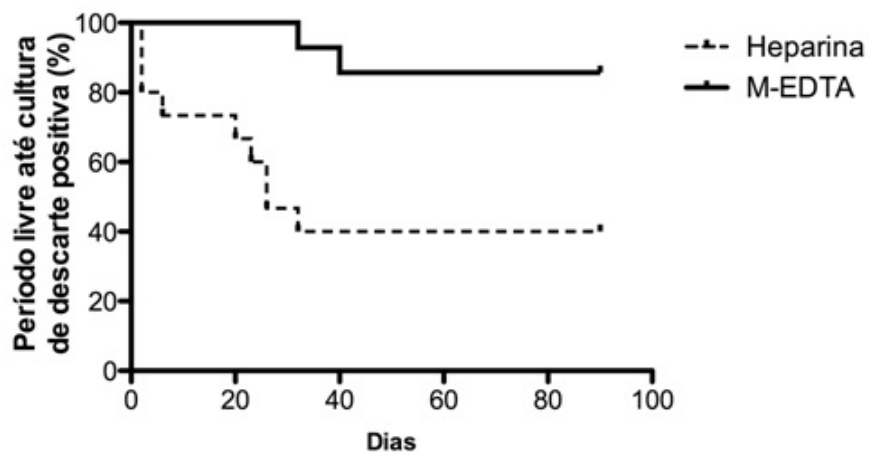


Figure 3 - Comparison of the heparin and M-EDTA on free survival time for changes to catheter flow among patients undergoing regular hemodialysis (P = 0.822), for comparison between survival curves - Log-rank (Mantel-Cox) Test

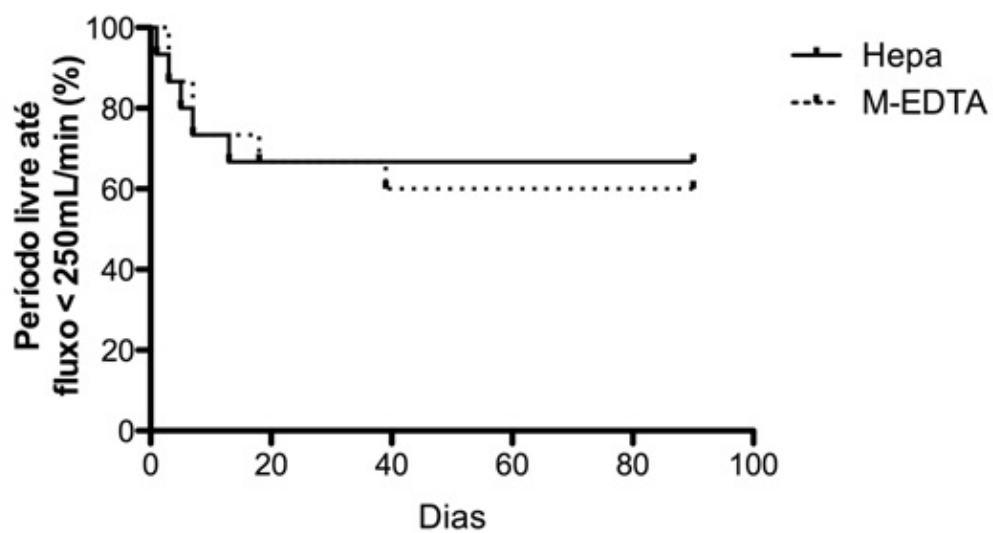


Figure 4 - Comparison of heparin and M-EDTA against time free use of thrombolytic therapy among patients undergoing regular hemodialysis (P = 0.6184) for comparison between survival curves - Log-rank (Mantel-Cox) Test

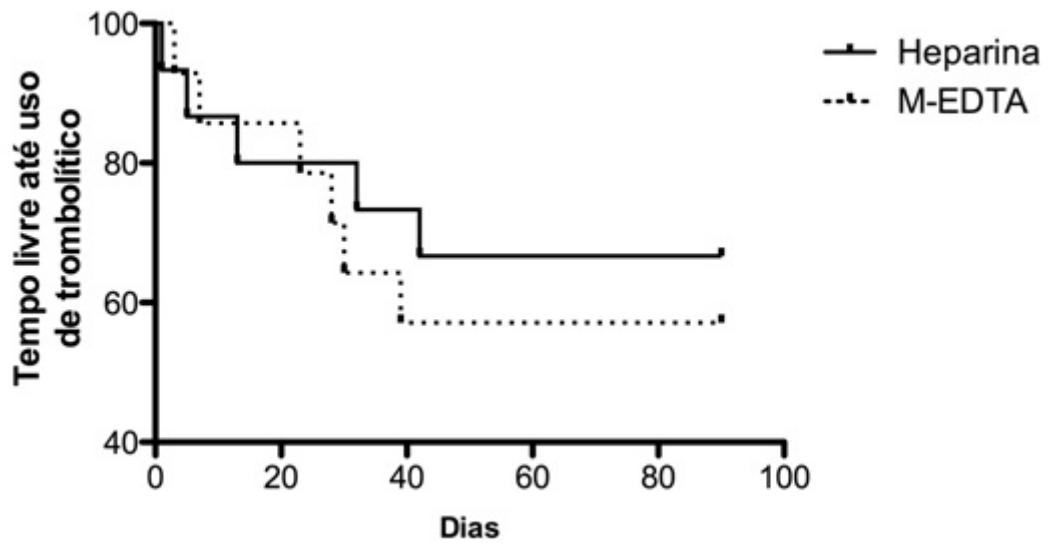
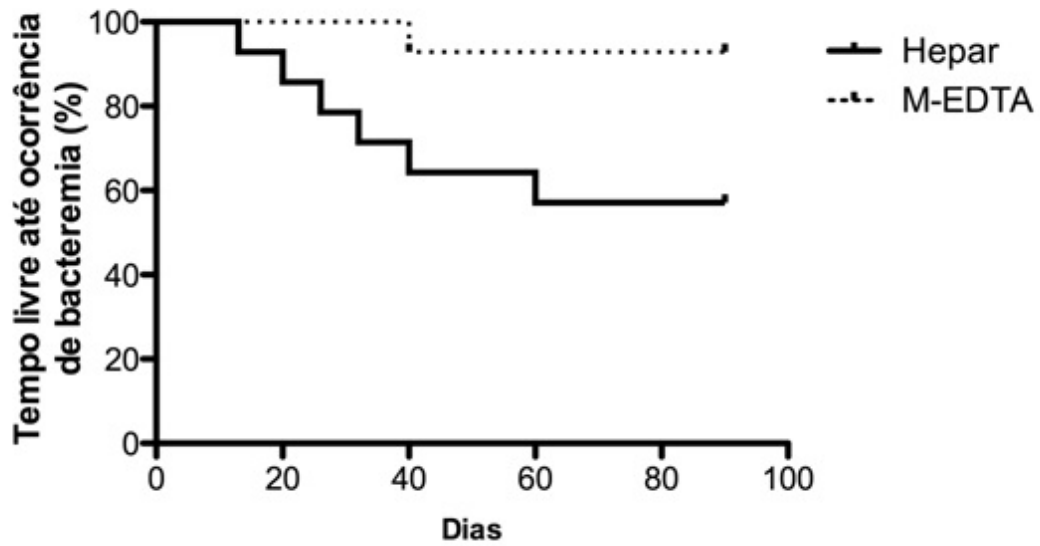




Figure 5 - Comparison of heparin and M-EDTA on bacteremia-free survival among patients undergoing regular hemodialysis ( $P = 0.0275$ ) to compare survival curves - Log-rank (Mantel-Cox) Test



## 8. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A associação entre minociclina e edetato dissódico parece prevenir a ocorrência de episódios de bacteremia relacionada ao cateter de hemodiálise, sem interferir na duração do cateter de hemodiálise, ou necessidade de uso mais frequente de trombolíticos quando comparado ao uso heparina.

O estudo apresentou uma limitação numérica por dificuldade de inclusão de pacientes elegíveis para o estudo. Mesmo com avaliações sobre incidência de bacteremia e cultura de material de descarte apresentando significância estatística, não podemos deixar de mencionar a ausência de poder da amostra para afastar as hipóteses, principalmente em relação às alterações de fluxo de cateter observadas no grupo M-EDTA.. Estudos com maior tempo de acompanhamento e com maior número de indivíduos são necessários para sustentar essa associação.