

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO
FIGUEIRA - IMIP

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*

MESTRADO PROFISSIONAL EM CUIDADOS INTENSIVOS
ASSOCIADO À RESIDÊNCIA EM SAÚDE

EFETIVIDADE DA ALCOOLIZAÇÃO INTRALUMINAL NA
PREVENÇÃO DA INFECÇÃO RELACIONADA AO
CATETER VENOSO CENTRAL DE CURTA PERMANÊNCIA
EM PACIENTES PEDIÁTRICOS: UM ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO

BELLISA CALDAS LOPES

Recife, 26 de Novembro de 2018.

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO
FIGUEIRA - IMIP

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*

MESTRADO PROFISSIONAL EM CUIDADOS INTENSIVOS
ASSOCIADO À RESIDÊNCIA EM SAÚDE

EFETIVIDADE DA ALCOOLIZAÇÃO INTRALUMINAL NA
PREVENÇÃO DA INFECÇÃO RELACIONADA AO
CATETER VENOSO CENTRAL DE CURTA PERMANÊNCIA
EM PACIENTES PEDIÁTRICOS: UM ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação *Stricto Sensu* do
Instituto de Medicina Integral Prof.
Fernando Figueira, como parte dos
requisitos para obtenção do grau de
Mestre em Cuidados Intensivos.

- Mestranda: Bellisa Caldas Lopes
- Orientadora: Dra. Flávia A. de Orange L. F. e Silva
- Co-orientadores: Paulo Sérgio Gomes Nogueira Borges / Rodrigo Melo Gallindo
- Linha de Pesquisa: Estudos clínicos e epidemiológicos de doenças e agravos prevalentes

Recife, 26 de Novembro de 2018.

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP
Ficha Catalográfica BAB-009/2019
Elaborada por Túlio Revoredo CRB-4/2078

L864e Lopes, Bellisa Caldas

Efetividade da alcoolização intraluminal na prevenção da infecção relacionada ao cateter venoso central de curta permanência em pacientes pediátricos: um ensaio clínico randomizado / Bellisa Caldas Lopes. Orientadora: Flávia Augusta de Orange Fonseca e Silva. Coorientadores: Paulo Sérgio Gomes Nogueira Borges ; Rodrigo Melo Gallindo – Recife: Do Autor, 2018.

113 f.: il.

Dissertação (Mestrado Profissional em Cuidados Intensivos) – Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, 2018.

1. Cateterismo venoso central. 2. Infecções relacionadas a cateter. 3. Ensaio clínico. I. Silva, Flávia Augusta de Orange Fonseca e; orientadora. II. Borges, Paulo Sérgio Gomes Nogueira: coorientador. III. Gallindo, Rodrigo Melo: coorientador. IV. Título.

CDD 616.9

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação à minha avó materna, Nina Caldas (in memorian), e ao meu irmão, Hector Igor (in memorian), pessoas que me deixaram ao longo desta trajetória acadêmica, mas que Deus transformou em força para os meus dias mesmo em meio à dor; e aos meus pais, Betânia Caldas e Wagner Lopes, que mesmo compartilhando desse doloroso sentimento me impulsionam a ser sempre melhor!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus que tem sido meu Norte aonde quer que eu vá e aos meus pais por me trazerem isso sempre à memória.

A minha orientadora, Prof Dra Flávia Orange, pela paciência, pelo aprendizado imensurável e por acreditar em mim e neste projeto.

Aos meus co-orientadores, Prof Dr Paulo Borges, por ter sido o ponto inicial dessa ideia, e Prof Dr Rodrigo Gallindo, pelo suporte, rigorosa correção e inúmeras dúvidas e ideias compartilhadas aprimorando nossa pesquisa.

A melhor acadêmica que eu poderia ter comigo, Thuanne, pela dedicação e disciplina que tanto me ensinaram.

À amiga e residente, Lara Barreto, por ter aceitado embarcar nessa ideia; a Leslie, por todo o apoio inicial.

Ao meu eterno chefe e conselheiro-amigo, Dr Cássio Ribeiro, que me incentivou nessa jornada dupla residente/mestranda e que me compreendeu e me moldou durante os meus maiores estresses.

A minha amiga e eterna *staff*, Luciana Lima, pela contribuição científica, contribuição na resiliência diária e por ser apoio.

À Dra Suzana Ferraz, chefe da CCIH, por ter sido clareza e disponibilidade em meio às dúvidas e por ter me despertado para esse tema, bem como à equipe da CCIH.

Às farmacêuticas da farmacotécnica do IMIP, Naiane, Jéssica e Marília pela receptividade, responsabilidade e disponibilidade.

Às enfermeiras e técnicas de enfermagem da UTI pediátrica, Berçário, e, especialmente do 2º HGP, pela compreensão e parceria, bem como às pediatras e chefes dos setores;

Aos *Staffs* da CIPE pela compreensão e colaboração.

As minhas amigas residentes queridas, Débora, Alessandra, Vanessa, Carolina e Odara, por terem sido facilitadoras e incentivadoras.

As minhas amigas Karla R., Larissa, Karla C., Laís, Carolina N., Gabriela, Horácia, Yana, Bianca, Kamila, Camila, Clarissa, Estela e Juliana, por serem apoio e presença mesmo à distância.

E aos meus familiares por compartilharem do mesmo amor que nutro por eles e serem estímulo ao longo dessa trajetória de formação.

RESUMO

Introdução: a infecção de cateter venoso central (CVC) é uma complicação comum em pacientes pediátricos, sendo responsável, muitas vezes, pelo prolongamento no tempo de internamento, necessidade de antibióticos, novos procedimentos invasivos para substituição do sítio do acesso venoso central e, determinando assim um aumento da morbimortalidade. Dada a repercussão desta complicação, medidas que possam diminuir sua incidência devem ser estimuladas. Nesta direção, o *ethanol-lock* (EL) tem sido relatado na literatura como efetivo na prevenção da infecção relacionada aos cateteres de longa permanência em pacientes adultos e pediátricos, mas com poucos ensaios clínicos em pacientes pediátricos e ausência de estudos em relação aos CVC não tunelizados.

Objetivos: avaliar a efetividade da alcoolização intraluminal na prevenção da infecção primária de corrente sanguínea relacionada ao cateter venoso central não tunelizado em pacientes pediátricos, seus efeitos adversos e os efeitos mecânicos do etanol sobre o cateter. **Métodos:** ensaio clínico randomizado com crianças com idade de zero a cinco anos e peso a partir de dois quilogramas, em uso de CVC de duplo lúmen, de poliuretano não tunelizado, adequadamente posicionado e implantado no máximo 24 horas antes da admissão no estudo. Foram excluídos: pacientes com cateteres que não foram implantados no bloco cirúrgico ou nas unidades de terapia intensiva ou com cateteres inseridos em situação de emergência; pacientes graves que necessitavam de uso ininterrupto de ambos os lúmens do CVC para infusão contínua de terapêutica venosa; ou pacientes com história de hipersensibilidade, reação ou alergia ao etanol. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo *ethanol-lock* (G-EL) e grupo controle (GC). As variáveis avaliadas foram: infecção primária de corrente sanguínea relacionada ao CVC (IPCS/CVC), agentes etiológicos envolvidos, efeitos adversos e efeitos mecânicos do

etanol sobre o cateter (fratura e obstrução). Para determinar a associação entre a variável independente e as dependentes foram utilizados os testes qui-quadrado de associação (Pearson) e exato de Fisher. Quando pertinente foi calculada a razão de risco (RR) como medida de risco relativo, com seu intervalo de confiança a 95% (IC95%) e adotado nível de significância de 5%. As taxas de sobrevida foram calculadas usando o método de Kaplan-Meier e as curvas de sobrevida foram comparadas usando o teste de log-rank (Mantel-Cox). **Resultados:** foram analisadas 74 crianças (35 no G-EL e 39 no GC). A frequência percentual de IPCS/CVC foi menor no grupo do EL quando comparado ao grupo controle ($p= 0.0177$), porém ao se avaliar IPCS/CVC por 1000 cateter-dias, não encontramos evidência de diferença significativa entre os grupos ($p= 0.077$). A frequência de efeitos adversos e fratura de cateter foi maior no G-EL ($p= 0.0001$ e 0.0005 , respectivamente) e a análise da curva de sobrevida livre de infecção demonstrou uma interposição das curvas até aproximadamente 10-15 dias, a partir do qual o G-EL manteve uma sobrevida livre de infecção maior do que no GC até o 20º dia de permanência do cateter, mas sem diferença significativa ($p=0,329$). **Conclusão:** o percentual de IPCS/CVC reduziu de forma estatisticamente significativa no G-EL comparado ao GC, mas a análise da densidade de incidência não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, necessitando de mais estudos que possam estabelecer o real papel do EL na prevenção de IPCS/CVC, bem como, avaliem a sua repercussão sobre a integridade do cateter.

Palavras-chaves: cateterismo venoso central; etanol; infecções relacionadas a cateter; criança; ensaio clínico.

Registro Clinical Trial: NCT03253887

ABSTRACT

Background: Central-line associated infection (CLABSI) is a major complication in pediatric patients. It is often responsible for increase length of stay, antibiotic administration, catheter replacement and mortality in this patients. Given the impact of this complication, measures that can reduce CLABSI incidence should be encouraged. Thus, ethanol-lock therapy (ELT) has been reported as effective in preventing long-term catheter-related infection in adult and pediatric patients, but with few clinical trials in pediatric patients and no studies on short-term central venous catheters (CVC).

Objective: To evaluate the effectiveness of ELT in preventing CLABSI in non-tunneled CVC in pediatric patients, side effects and catheter breakage. **Methods:** A randomized clinical trial with children aged to zero to five years and weighing over than 2 Kg and using double-lumen polyurethane non-tunneled CVC that has been placed within 24 hours prior to were included in the study. Patients whose catheters had been inserted under emergency situations, patients in a critical condition (those requiring continuous fluid/drug infusion through both lumens) and patients with history of hypersensitivity or allergic reactions to ethanol were excluded from the study. The patients were randomized into two groups, the ELT group and the control group. The variables evaluated were: CLABSI, etiological agents, adverse events and the mechanical effects of ethanol on the catheter. The variables were compared between the groups using Fisher's exact test, the chi-square test of association with Yates' correction and Fisher's exact test was applied whenever appropriate. Risk ratios (RR), together with their 95% confidence intervals (95%CI), were also calculated as a measure of relative risk of the various endpoints as a function of whether ELT was used. Survival rates were calculated using the Kaplan-Meier method and the survival curves were compared using the log-rank (Mantel-Cox) test. Significance was established at $p < 0.05$. **Results:** A total of 74 patients were analysed (35

in ELT group and 39 controls). The CLABSI rate was lower in ELT group compared to control group ($p=0.0177$). However, when the occurrence of CLABSI was evaluated per 1000 catheter-days, no significant difference was found between the groups ($p=0.077$). The frequency of side effects and catheter breakage was greater in the ELT group ($p=0.0001$ and $p=0.0005$, respectively) and Kaplan-Meier infection-free survival curves showed similarity between the both curves up to 10-15 days of catheter use, after which infection-free survival time was higher in the ELT group compared to control group, with the curves returning to similar levels 20 days after placement of the CVC. However, there was no statistically significant difference between the curves ($p=0.0329$). **Conclusions:** The CLABSI rate was statistically significant reduced in the ELT group compared to the controls, but analysis of the frequency per catheter-day showed no significant difference between the groups. Therefore, larger clinical trials may be necessary to analyse the benefits of ELT in non-tunneled polyurethane catheters and potential catheter complications.

Keywords: central venous catheters; ethanol lock; catheter-related infection; pediatric patient; clinical trial.

Clinical Trial Number: NCT03253887

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO	1
II. HIPÓTESE.....	21
III. OBJETIVOS	22
3.1 Objetivo Geral.....	22
3.2 Objetivos Específicos.....	22
IV. MÉTODOS	23
4.1 Desenho do Estudo	23
4.2 Local do Estudo	23
4.3 População do Estudo	23
4.4 Período do Estudo	24
4.5 Amostra.....	24
4.5.1 Amostragem	24
4.5.2 Tamanho da Amostra	24
4.6 Critérios de Elegibilidade.....	24
4.6.1 Critérios de Inclusão.....	24
4.6.2 Critérios de Exclusão.....	25
4.7 Definição de Termos e Variáveis.....	25
4.7.1 Critérios de Inclusão e Exclusão	25
4.7.2 Definição de Variáveis	26
4.7.2.1 Variável Independente.....	26
4.7.2.2 Variáveis Dependentes	26
4.7.2.3 Variáveis para caracterização da amostra.....	27
4.8 Seleção dos Grupos e Acompanhamento dos Participantes	29
4.8.1 Seleção dos Grupos	29
4.8.2 Procedimento para Randomização	30
4.8.3 Acompanhamento dos Pacientes	31
4.9 Procedimento para a Realização da Alcoolização dos CVC	32
4.10 Critérios para Descontinuação do Estudo	34
4.11 Instrumentos de coletas de dados.....	35
4.12 Processamento e Análise dos Dados	35

4.12.1	Processamento dos Dados	35
4.12.2	Análise dos Dados	36
4.13	Aspectos Éticos	37
4.13.1	Análise de Riscos	38
4.13.2	Análise de Benefícios	38
4.14	Conflito de Interesses	39
V.	RESULTADOS	40
VI.	CONCLUSÕES	78
VII.	SUGESTÕES E RECOMENDAÇÕES	79
7.1	Recomendações para a prática clínica	79
7.2	Recomendações para futuras pesquisas	79
VIII.	REFERÊNCIAS	80
	APÊNDICES	90
	APÊNDICE I - Ficha Clínica do Paciente Submetido ao Implante de Cateter Venoso Central	90
	APÊNDICE II - Lista de Checagem	91
	APÊNDICE III – TCLE	92
	APÊNDICE IV – Relação Geral dos Pacientes Participantes do Estudo	95
	APÊNDICE V - Ficha de Acompanhamento do Paciente em Uso de Cateter Venoso Central	96
	APÊNDICE VI – Passo a Passo Ethanol-Lock	99
	ANEXOS	101
	ANEXO I - Normas para Acesso Vasculares Centrais (Protocolo IMIP)	101
	ANEXO II - Aprovação do Comitê de Ética do IMIP	102
	ANEXO III - Normas para Publicação na Revista <i>Journal of Parenteral and Enteral Nutrition</i> (JPEN)	106
	ANEXO IV – Comprovante de Submissão do Artigo	113

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SINAIS

AD	Água Destilada
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
amp	Ampola
°C	Graus Celsius
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CD	Cateter-dia
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CDC/NHSN	<i>Centers for Disease Control and Prevention, and the National Healthcare Safety Network</i>
CIPE	Cirurgia Pediátrica
CLABSI	<i>Central Line-Associated Bloodstream Infection</i>
CVC	Cateter Venoso Central
CVC-CP	Cateter Venoso Central de Curta Permanência
DI	Densidade de Incidência
EL	<i>Ethanol-Lock</i>
ELT	<i>Ethanol-Lock Therapy</i>
GC	Grupo Controle
G-EL	Grupo <i>Ethanol-lock</i>
h	Hora (s)
IAVC	Infecção Associada ao Cateter Venoso Central
IC	Intervalo de Confiança
ICSRC	Infecção de Corrente Sanguínea Relacionada ao Cateter
IHI	<i>Institute for Healthcare Improvement</i>
IMIP	Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

IPCS	Infecção Primária de Corrente Sanguínea
IPCS/CVC	Infecção Primária de Corrente Sanguínea Relacionada ao Cateter Venoso Central
IRAS	Infecção Relacionada à Assistência à Saúde
JPEN	<i>Journal of Parenteral and Enteral Nutrition</i>
Kg	Quilogramas
mg	Miligramas
MIC	<i>Minimal Inhibitory Concentration</i> (Concentração inibitória mínima)
ml	Militros
MV	Malformações Vasculares
NPT	Nutrição Parenteral Total
PAV	Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica
RR	Razão de Risco
SF 0,9%	Soro Fisiológico 0,9%
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFC	Unidades Formadoras de Colônias
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
UTIP	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Cateteres mono, duplo e triplo-lúmen.	2
Figura 2. Tipos de cateter venoso central: a) Cateter não tunelizado; b) Cateter tunelizado com e sem cuff; c) Cateter totalmente implantável.	3
Figura 3. Vias de colonização do cateter venoso central e principais microrganismos envolvidos.	11
Figura 4. Fluxograma de captação e acompanhamento dos participantes (CONSORT)	31

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1. General characteristics of the patients enrolled in the study	65
Tabela 2. Comparison of the outcomes between the ethanol lock therapy group and controls	66
Tabela 3. Etiological agents involved in the CLABSI	67

I. INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos Gerais

Com o avanço da tecnologia em saúde, cada vez mais têm sido utilizados procedimentos invasivos e de alta complexidade para a garantia à vida. Dentre esses avanços, a terapia parenteral com cateter venoso central (CVC) tem desempenhado grande importância no tratamento de pacientes adultos e pediátricos, sendo ainda mais requerido nos extremos etários, principalmente no manejo de crianças gravemente enfermas.^{1,2}

O *Centers for Disease Control and Prevention, and the National Healthcare Safety Network* (CDC/NHSN) define como cateter venoso central, todo cateter intravenoso o qual sua extremidade esteja próximo ou no coração, ou ainda em um grande vaso (veia cava superior ou inferior, veia jugular interna, veia braquicefálica, veia subclávia, veia ilíaca externa, veia ilíaca comum, veia femoral ou veia umbilical em recém-nascidos). Portanto, o sítio de inserção ou o tipo de dispositivo usado não se qualificam para definição de acesso venoso central.³

Esses dispositivos são inseridos no sistema vascular para acesso ao sistema circulatório central quando há impossibilidade de acesso venoso periférico para a administração de medicações/fluidos, necessidade de infusão de soluções hiperosmolares ou vesicantes, como vasopressores, nutrição parenteral total e quimioterápicos, ou mesmo para monitorização hemodinâmica⁴⁻⁶.

O acesso venoso central pode ser classificado quanto: ao tempo de uso (curta ou longa permanência); quanto à técnica de implantação (não tunelizado, tunelizado ou totalmente implantável); quanto à via de acesso (por punção ou dissecação/flebotomia); quanto ao sítio de inserção; e quanto ao número de lúmens e tipo de material do cateter⁵.

A escolha do tipo de cateter, bem como da modalidade de acesso venoso central serão orientados pelo tipo e tempo de tratamento necessários².

Os cateteres venosos centrais de curta permanência (CVC-CP), também classificados como não tunelizados, são cateteres temporários, inseridos de forma percutânea com exteriorização através da pele, próximo a sua inserção na veia^{1,2}. Estão recomendados quando há previsão de necessidade de terapia venosa por cerca de 15 a 21 dias, de modo que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) recomenda o uso de cateteres de média a longa permanência quando o plano infusional ultrapassar esse período^{2,6,7}. Todavia, uma vez implantado, não é recomendada a troca rotineira do CVC baseado apenas no tempo de uso^{6,8}.

Estes cateteres podem possuir um (mono-lúmen), dois (duplo-lúmen), três (triplo-lúmen) ou terem até quatro lúmens, com cada um desses lúmens com orifícios de infusão localizados na lateral do cateter, sendo um deles na extremidade (Figura 1)^{7,9}. Em pediatria, os cateteres não tunelizados têm particular importância devido à dificuldade em obtenção e manutenção de acessos venosos periféricos^{1,10,11}.

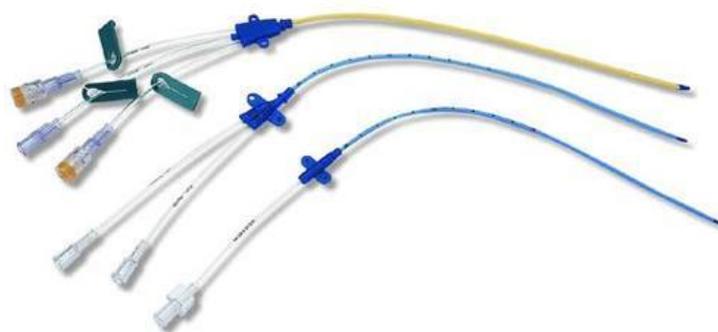


Figura 1: Cateteres mono, duplo e triplo-lúmen

(Fonte: <https://www.indiamart.com/proddetail/central-venous-catheter-11123180491.html>)

Por outro lado, os cateteres de longa permanência são semipermanentes e podem ser tunelizados ou totalmente implantados (Figura 2). São utilizados quando se necessita de infusão de medicação por período prolongado (semanas a anos) e removidos apenas em casos de complicações ou quando não forem mais necessários⁹.

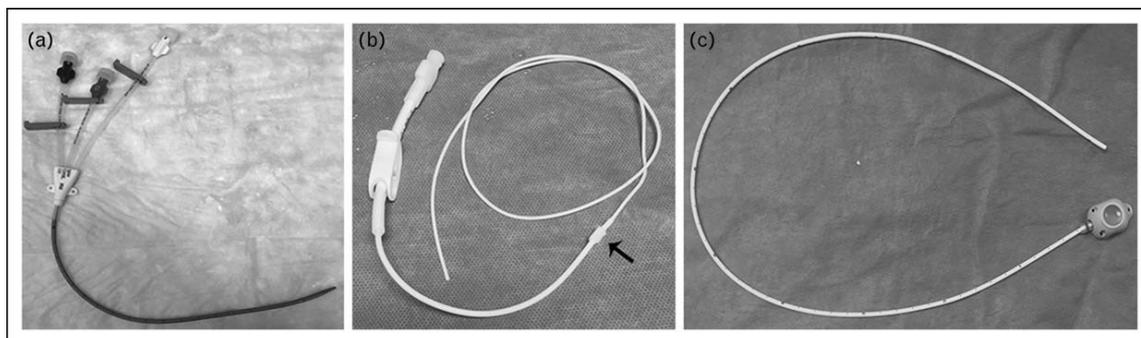


Figura 2: Tipos de cateter venoso central: a) Cateter não tunelizado; b) Cateter tunelizado com *cuff*; c) Cateter totalmente implantável¹

Os cateteres tunelizados possuem menores taxas de infecção comparados aos não tunelizados e são exteriorizados na pele através de um túnel subcutâneo a partir do local de sua inserção na veia, com um *cuff* posicionado no subcutâneo adjacente ao local de sua saída na pele⁹. Os mais utilizados são os cateteres de Broviac® e de Hickman®, que diferem entre si pelo diâmetro e número de lúmens (os de Broviac® são menores – 1mm e possuem lúmen único, enquanto que os de Hickman® possuem 1,6mm e podem ter até três lúmens)^{1,2}.

Os CVC totalmente implantados são conectados a um reservatório que é fixado no tecido subcutâneo, sem exteriorização através da pele, e a administração de fluidos/medicação é realizada por meio da punção do reservatório com agulha específica. Por não ficarem expostos, apresentam menores taxas de infecção que os tunelizados, e são preferíveis na administração de medicações que não são de uso contínuo, dada a

necessidade de punção do reservatório através da pele, sendo particularmente indicados em tratamentos quimioterápicos^{1,9}.

Quanto ao material, os cateteres podem ser de cloreto de polivinil, polietileno, teflon, silicone ou poliuretano, entre outros, sendo os dois últimos os mais comumente utilizados^{2,6}. O silicone é geralmente utilizado em cateteres de longa permanência, como os tunelizados e os totalmente implantáveis, e são mais flexíveis e mais estáveis, enquanto que os de poliuretano são mais rígidos e resistentes à pressão e são comumente usados em cateteres não tunelizados^{1,6}.

A escolha do sítio de inserção do cateter venoso central é dependente de alguns fatores, tais como: experiência do profissional; conforto e anatomia do paciente; disponibilidade de ultrassonografia à beira do leito para guiar a punção; riscos relacionados ao paciente (alterações de coagulação, condições clínicas, cateteres preexistentes, deformidades anatômicas, presença de trombose, doença de base, presença de lesões de pele, etc.); riscos relacionados ao procedimento (pneumotórax, hemotórax, quilotórax, hematoma, etc.); capacidade de manutenção do cateter e garantia da sua antisepsia; e risco de infecção^{2,9}.

Os principais sítios são: veia subclávia (por via infraclavicular, supraclavicular ou por ramificações axilares), veia jugular (interna ou externa) ou veia femoral^{7,8,12}. Atualmente, é recomendada, com nível de evidência A, a realização de acessos venosos centrais guiados por ultrassonografia, para acessos jugulares e femorais, em pediatria e em adultos^{1,2,9}.

De modo geral, o sítio mais utilizado devido a facilidade de antisepsia, é a veia subclávia, de modo que alguns estudos sugerem uma menor taxa de infecção nos cateteres não tunelizados inseridos em veia subclávia quando comparados à veia jugular^{9,13,14}. Quando comparados com o acesso central em veia femoral, observa-se uma

maior incidência de infecção neste sítio em adultos, enquanto que em crianças as taxas tendem a ser equivalentes aos demais sítios^{2,9,13}. A recomendação da ANVISA é que a veia subclávia seja utilizada como sítio preferencial para prevenção de infecção em cateteres não tunelizados¹⁵.

1.2 Complicações Infeciosas Associadas aos Cateteres Venosos Centrais

1.2.1 Epidemiologia

A inserção de cateteres venosos centrais está entre os procedimentos mais realizados pelos cirurgiões pediátricos, com uma estimativa de cerca de 5 milhões de cateteres inseridos em pacientes pediátricos por ano nos Estados Unidos². Todavia a inserção e o uso do CVC não estão isentos de riscos, de modo que nos últimos anos tem crescido a adoção de práticas que visem reduzir a ocorrência dessas complicações por meio da padronização da inserção e manutenção do cateter^{1,8,9,13,16}.

Uma séria complicação associada ao CVC é a Infecção Primária de Corrente Sanguínea Relacionada ao Cateter Venoso Central (IPCS/CVC), sendo relatada na literatura como uma das principais causas de infecção nosocomial na literatura americana e como o principal tipo de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (IRAS) observado em Unidades de Terapia Intensiva Neonatais (UTIN) brasileiras¹⁷⁻¹⁹.

Nos Estados Unidos, segundo dados do NHSN de 2013, a densidade de incidência da IPCS/CVC foi de aproximadamente 1,2 episódios por 1000 cateter-dia em pacientes internados em UTIN e UTI pediátrica (UTIP)²⁰. Porém quando trazidos para perspectiva brasileira, esses números tendem a ser maiores, com 6,9 e 5,3 IPCS/CVC por 1000 cateter-dia, para recém-nascidos acima de 2,5Kg internados em UTIN e crianças

internadas em UTIP, respectivamente (Gráfico 1), de acordo com dados da ANVISA de 2016²¹. No IMIP, de acordo com dados de 2017 da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), foram registradas 18,8/1000 cateter-dia IPCS/CVC na UTIN e 10,4 por 1000 cateter-dia na UTIP.

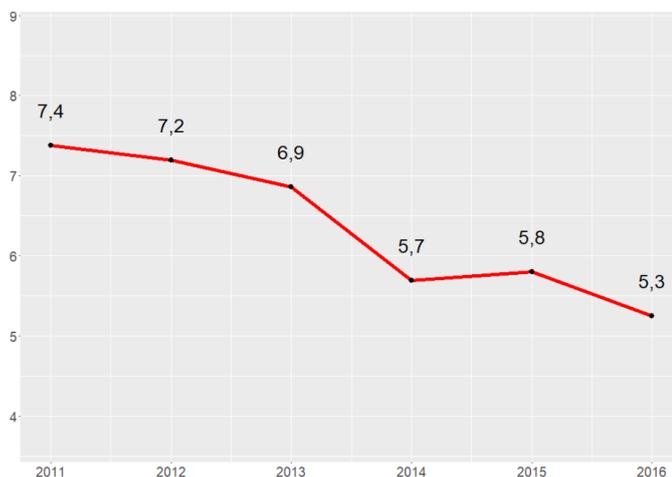


Gráfico 1: Densidade de incidência de IPCSL associada a CVC, em UTI pediátrica no Brasil, 2011 a 2016. (Fonte: GVIMS/GGTES/ANVISA, 2016)²¹

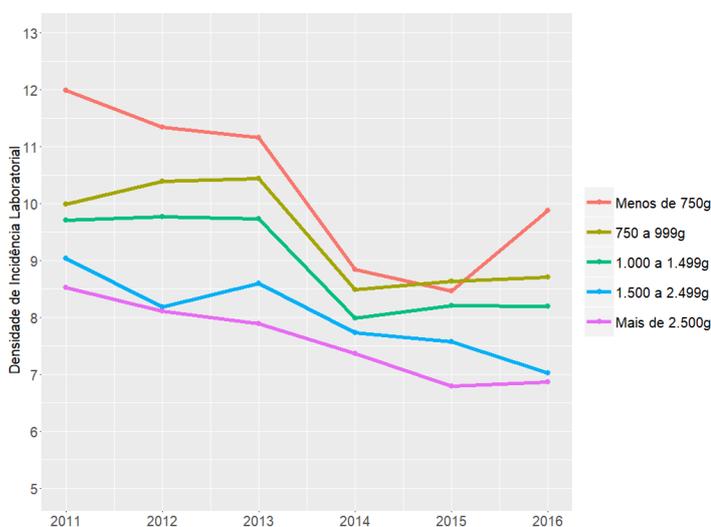


Gráfico 2: Densidades de incidência de IPCS associada a CVC em UTI neonatal no Brasil, 2011 a 2016. (Fonte: GVIMS/GGTES/ANVISA, 2016)²¹

Essa complicação ocasiona prejuízos para o paciente, bem como para o serviço, podendo levar à necessidade de troca do dispositivo, uso de antibióticos, exames laboratoriais e prolongamento do tempo de internamento, com elevação dos custos com cuidados à saúde^{10,13,22}. Estima-se que a cada episódio de infecção associada ao cateter em crianças sejam gastos 55.646 dólares, com aumento do tempo de internamento em torno de 12 a 19 dias e maior permanência em unidades de terapia intensiva²³.

1.2.2 Infecção Local *versus* Infecção Primária de Corrente Sanguínea Relacionada ao Cateter Central

A infecção relacionada ao CVC pode ser apenas uma infecção localizada, com nomenclatura utilizada pela ANVISA como Infecção Associada ao Cateter Venoso Central (IAVC) e pelo CDC como CVS-VASC (sem tradução para o português), ou ainda uma infecção sistêmica, *Central line-associated bloodstream infection* (CLABSI) ou Infecção de Corrente Sanguínea Relacionada a Cateter (ICSRC), utilizadas pelo CDC e ANVISA, respectivamente^{8,24,25}. Como a maioria das publicações utilizam os critérios do CDC para diagnóstico, optamos por seguir a literatura americana e adotamos as siglas IPCS-CVC (Infecção Primária de Corrente Sanguínea Relacionada a Cateter Venoso Central), como uma tradução para CLABSI, e IAVC, correspondendo à infecção local.

Conforme o *Patient Safety Component Manual* publicado em 2015 pelo CDC/NHSN, com atualização em 2017, para que seja definida como infecção de corrente sanguínea associada ao CVC laboratorialmente confirmada, é necessário que o cateter venoso central tenha sido implantado pelo menos dois dias antes da data do evento ou tenha sido retirado no mesmo dia ou até um dia antes, bem como, deve ser descartado outro sítio que justifique a IPCS⁸.

Para tanto, define-se por data do evento ou data da infecção, a data em que o primeiro elemento foi utilizado para atender ao critério diagnóstico, estando incluído na janela de infecção (período três dias antes e três dias após a coleta da hemocultura positiva, compreendendo a duração de sete dias)⁸.

Para confirmação diagnóstica de IPCS-CVC o paciente precisa preencher um dos três critérios a seguir⁸:

- Critério 1: Uma ou mais hemoculturas de sangue periférico positivas para agentes patogênicos e não relacionados a infecções em outros sítios;
- Critério 2: Em crianças maiores de um ano, pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas: febre ($>38^{\circ}\text{C}$), calafrios e/ou hipotensão. Acrescido de duas ou mais hemoculturas positivas, coletadas em ocasiões distintas, com o mesmo agente contaminante de pele, sendo os principais: *Corynebacterium spp.* (exclui *C. diphtheriae*), *Bacillus spp.* (exclui *B. anthracis*), *Propionibacterium spp.*, *Staphylococcus* coagulase negativa, *Streptococcus* do grupo *viridans*, *Aerococcus spp.* e *Micrococcus spp.* Não estando relacionados a infecções em outros sítios;
- Critério 3: Em crianças com menos de um ano de idade, pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas: febre ($>38^{\circ}\text{C}$), hipotermia ($<36^{\circ}\text{C}$), apneia e/ou bradicardia. Associado a duas ou mais hemoculturas positivas, coletadas em ocasiões distintas, com o mesmo patógeno (comensal) e não relacionadas a infecções em outros sítios.

Com relação aos critérios 2 e 3, deverão ser coletadas duas amostras de hemoculturas, em ocasiões distintas, em recipientes separados, no mesmo dia ou em dias consecutivos, e de sítios diferentes (punções diferentes, ou uma amostra por punção e outra transcateter ou ainda, de lúmens distintos em um mesmo cateter), para diminuir a probabilidade de contaminação⁸.

Pode ainda apresentar-se apenas de forma local sem que haja infecção de corrente sanguínea associada, tratando-se de infecção do sítio do CVC (IAVC) caso preencha um dos seguintes critérios definidos pelo CDC/NHSN²⁶:

- Pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas: febre ($>38^{\circ}\text{C}$), dor, hiperemia ou calor no sítio de inserção do CVC. Associado a cultura de ponta de cateter com mais de 15 unidades formadoras de colônias (UFC); ou
- Drenagem de secreção purulenta no sítio de inserção do CVC; ou
- Em pacientes com menos de um ano de idade, pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas: febre ($>38^{\circ}\text{C}$), hipotermia ($<36^{\circ}\text{C}$), apneia, bradicardia, letargia e/ou dor, hiperemia ou calor no sítio de inserção do cateter. Além de cultura de ponta de cateter com mais de 15 UFC.

Caso haja o diagnóstico concomitante de infecção local e infecção de corrente sanguínea, o diagnóstico de IPCS-CVC se sobrepõe; entretanto, caso haja drenagem de secreção purulenta no sítio do acesso vascular, com hemocultura negativa ou inexistente, considerar-se-á o diagnóstico de IAVC⁸.

1.2.3 Cálculo do Indicador de IPCS/CVC

O cálculo do indicador de IPCS/CVC é realizado através da densidade de incidência (DI), onde o numerador corresponde ao número absoluto de casos de IPCS/CVC no período selecionado e o denominador corresponde ao número de pacientes com cateter central-dia nesse mesmo período, com valor final multiplicado por 1000, obtendo-se resultado expresso em “por 1000 cateter-dia” (Figura 3). Onde a unidade de medida “cateter central-dia” representa a intensidade de exposição dos pacientes aos cateteres centrais, e é calculada a partir da soma do número de pacientes em uso de cateter em cada dia do período desejado^{8,27}.

$$\text{DI de IPCS} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de casos novos de IPCS no mês de vigilância}}{\text{N}^\circ \text{ de pacientes com cateter central - dia no mês de vigilância}} \times 1000$$

Figura 3: Cálculo da densidade de incidência de IPCS/CVC (Fonte: ANVISA, 2017)

1.2.4 Patogenia e Agentes Infecciosos da IPCS/CVC

A infecção do cateter venoso central ocorre, preferencialmente, por quatro vias de contaminação, sendo a principal forma a migração do microrganismo da pele no sítio de inserção do CVC para a superfície percutânea ou intravenosa com colonização da sua ponta, principalmente durante a inserção do cateter, e é mais comumente causada por germes da microbiota da pele, como cocos Gram-positivos. Outras possíveis vias de contaminação são: por contato direto com mãos ou dispositivos contaminados; disseminação hematogênica através de outro foco de infecção, por cocos Gram-positivos, bacilos Gram-negativos ou fungos; ou mais raramente, por infusão de solução contaminada (Figura 4)⁹.

Por não possuírem nenhum mecanismo para proteção de colonização extraluminal (não são tunelizados), os CVC-CP são mais susceptíveis a tal complicação, de modo que nos primeiros 10 a 15 dias após a implantação do cateter é mais comum a colonização por meio da sua superfície externa, enquanto que, após esse período, a principal via de contaminação seria por colonização intraluminal^{5,10,11,23,28}.

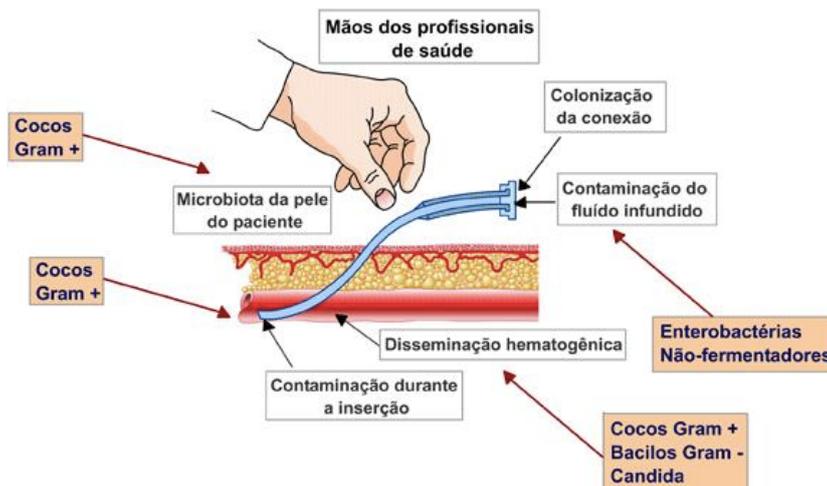


Figura 4: Vias de colonização do cateter venoso central e principais microrganismos envolvidos.

(Fonte: Maki DG. Infections due to infusion therapy, 2004 – versão traduzida²⁹)

Após a implantação do cateter, a sua superfície externa intravascular é imediatamente coberta por um filme de macromoléculas orgânicas, composto por piruvato, glicose e fibrinogênio²⁸. Por meio da colonização intraluminal ocorre a adesão microbiana a esse filme, com a formação de uma matriz de polissacarídeos que corresponde ao biofilme, o qual protege o microrganismo da depuração imunológica e da exposição prolongada ao antimicrobiano^{23,28,30,31}. Desse modo, são necessárias altas concentrações de antimicrobiano, equivalentes a 100 a 1000 vezes a concentração inibitória mínima (MIC), para que ocorra a destruição do microrganismo que se encontra protegido pelo biofilme²³. Todavia a presença do biofilme não configura a presença de IPCS-CVC, pois a infecção ocorrerá apenas se os patógenos forem liberados para a corrente sanguínea^{28,30,31}.

Existem alguns fatores que são determinantes na patogenicidade do microrganismo envolvido na IPCS-CVC e, conseqüentemente, favorecem a formação do biofilme, tais como: tipo de material do cateter, presença de proteínas de adesão, e fatores

de virulência intrínseca do organismo infectante, como a produção da substância polimérica extracelular^{9,31}.

Os principais agentes relacionados com a formação de biofilmes são algumas espécies de estafilococos coagulase-negativos, *Staphylococcus aureus*, enterococos, Gram-negativos e candida^{23,28}. Porém alguns cateteres têm maior vulnerabilidade a infecções por determinados agentes, como no caso de cateteres que possuem irregularidades em sua superfície, com maior facilidade de adesão por *Candida albicans* e *Staphylococcus epidermidis*. Outros, como os cateteres de silastic, têm maior risco de infecção que os de poliuretano, em virtude da formação de uma bainha de fibrina, enquanto que os cateteres de silicone têm maior vulnerabilidade à infecção por *C. albicans* que os de poliuretano⁹.

É importante ressaltar também que algumas espécies de *Candida* spp, quando em contato com fluidos contendo dextrose produzem uma espécie de bainha de microrganismos, justificando a maior ocorrência de infecção fúngica em pacientes em uso de nutrição parenteral total (NPT)⁹.

1.3 Medidas para Prevenção da Infecção

Tendo em vista as dificuldades para erradicação das infecções locais e sistêmicas relacionadas aos CVC, estratégias são fundamentais para combatê-las e prevenir a formação e perpetuação do biofilme bacteriano ou fúngico nesses dispositivos^{23,28}.

Em 2008, o *Boston Children's Hospital* publicou um estudo realizado na UTI Cardíaca Pediátrica, onde houve uma redução na taxa de IPCS/CVC de 7,8 para 2,3 por 1000 cateter-dia com medidas como educação pessoal, conscientização e mudanças nas práticas diárias nos cuidados com CVC¹⁶.

1.3.1 Pacote de Medidas (*Bundle*)

Segundo o *Institute for Healthcare Improvement* (IHI), uma organização americana sem fins lucrativos voltada para a melhoria da saúde e dos cuidados em saúde em todo o mundo, o *bundle* consiste em um pacote de medidas assistenciais de boas práticas baseadas em evidência (com nível de evidência 1), pequeno e objetivo, que em conjunto fornecem melhores resultados do que quando utilizadas isoladamente^{6,32}.

Com o objetivo de melhorar os processos de atendimento e os resultados para os pacientes, como por exemplo, redução da ocorrência de infecções relacionadas à assistência (pneumonia associada à ventilação mecânica - PAV, IAVC, IPCS/CVC, etc). Tais recomendações vêm sendo instituídas de forma estruturada e com resultados satisfatórios quando todas as medidas são realizadas simultaneamente^{6,27,32}.

O *bundle* para inserção do cateter é composto por cinco elementos^{9,33}:

- Higiene adequada das mãos, através do enxague com sabão ou soluções à base de álcool a 70%;
- Utilização de barreira máxima estéril durante a inserção do cateter (touca, máscara, luva estéril, capote estéril e campos estéreis com cobertura completa do paciente);
- Uso de clorexidina alcoólica > 0,5% para antissepsia da pele e aguardar 30 segundos até secagem espontânea, não sendo obrigatória a degermação prévia, apenas se com sujidade visível (não há um consenso quanto à solução ideal em pacientes com menos de 2 meses de vida);
- Escolha do sítio apropriado, evitando veia femoral em pacientes adultos;
- Revisão diária da necessidade do CVC com remoção imediata de cateteres desnecessários.

O CDC recomenda ainda as seguintes ações para educação e treinamento dos profissionais de saúde que atuam na inserção e na manutenção desses cateteres^{2,6,8,9,23}:

- Educação e treinamento dos profissionais de saúde;
- Uso de curativo transparente estéril ou gaze estéril, com trocas a cada 7 dias ou 48h, respectivamente, ou antes desse período se sujos ou soltos;
- Padronização na troca dos curativos com adoção de técnica asséptica, com uso de clorexidina alcoólica para limpeza da pele e de luvas estéreis ou luvas limpas desde que não haja contato direto com o cateter e com a pele do paciente (técnica do *no touch*);
- Adoção de um *check list* para inserção de cateteres venosos centrais;
- Substituição dos cateteres inseridos em situações emergenciais ou sem uso de barreira máxima, no máximo 48h após sua inserção;
- Manipulação mínima do cateter;
- Limpeza das conexões com clorexidina alcoólica durante as manipulações do cateter, com movimentos de fricção e com luvas estéreis ou luvas limpas através da técnica do *no touch*;
- Troca do sistema de infusão a cada 96 horas, quando sujos ou se paciente com suspeita de infecção ou gravemente enfermo, e a cada 24 horas no caso de administração de hemoderivados ou lipídeo.

Desde a implementação dessas medidas, diversos trabalhos avaliaram os resultados antes e após a adoção do *bundle* com resultados bastante satisfatórios^{33,34}. Em um estudo multicêntrico com 32 centros nos Estados Unidos, foi observada uma redução de 28% (de 2,85 para 2,02 por 1000 cateter dia) na densidade de incidência de IPCS/CVC em pacientes pediátricos oncológicos/hematológicos após 34 meses da implementação de práticas padronizadas de cuidado e tratamento por equipes multidisciplinares³⁵. Mais recentemente, um estudo retrospectivo com crianças de zero meses a 21 anos em um hospital pediátrico, mostrou uma redução de 3,89 para 0,36 IPCS/CVC por 1000 CD após

implementação do protocolo do pacote de prevenção da infecção sanguínea associada ao cateter central no período de 2008 a 2014, com levantamentos pré, peri e pós intervenção³⁶.

1.3.2 Outras Medidas

Apesar das medidas recomendadas pelo CDC e da adoção do *bundle* para prevenção de infecções relacionadas aos CVC, novas estratégias e protocolos voltados à profilaxia e/ou tratamento vêm sendo estudados como acréscimo a essas recomendações e emergem com sucesso variável, tais como utilização de cateteres revestidos por antimicrobianos, terapia antimicrobiana sistêmica prolongada ou ainda, terapias para bloqueio do cateter com antibióticos, taurolidina, citrato, EDTA, ácido clorídrico ou etanol^{30,37}.

1.4 *Ethanol-Lock*

O etanol é uma substância com atividade antisséptica, com baixo custo e que apresenta propriedades bactericidas e fungicidas, de modo que o seu uso como solução antisséptica para preenchimento do cateter (*lock*), referido na literatura como *ethanol lock therapy* (ELT), surge como uma ferramenta promissora no manejo desses dispositivos, sobretudo em pacientes em uso de NPT^{13,37-40}.

Através da desnaturação proteica, o etanol é capaz de penetrar e esterilizar biofilmes, prevenindo a infecção sistêmica que ocorre quando os patógenos são liberados para a corrente sanguínea^{2,30,41}. E, diferentemente dos antibióticos e antifúngicos, não existem relatos de resistência de bactérias ou fungos ao etanol, sendo eficaz contra os principais patógenos envolvidos, embora não tenha ação contra esporos^{2,19,30,41}.

Alguns estudos experimentais e ensaios clínicos demonstraram que o preenchimento do lúmen do cateter com o álcool a 70% por duas horas foi eficaz em erradicar os principais agentes responsáveis pela IPCS/CVC (*Staphylococcus coagulase negativos*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, e *Candida sp*), sem benefício adicional após este período^{30,41,42}.

Existem diversos estudos e protocolos envolvendo o *ethanol-lock*, todavia, o método consiste essencialmente no preenchimento do lúmen do CVC com álcool com concentrações variando de 40 a 100%, embora a efetividade tenha sido melhor demonstrada com o etanol a 70%. O volume utilizado varia de acordo com o tamanho do cateter e é seguido pela infusão em bolus (*flushing*) de 5-10ml de soro fisiológico 0,9%, precedido ou não pela aspiração do etanol^{2,30,37,43,44}. Os estudos variam também com relação à duração do EL, de 15 minutos a 48h, e quanto aos intervalos, variando em uso diário, por dois a cinco dias consecutivos, em dias alternados, ou mesmo semanalmente^{30,37,43,44}.

Em recente revisão sistemática que avaliou 13 estudos, com crianças e adultos, onde foram realizadas profilaxias com o etanol, foi observada uma redução na ocorrência de infecção em todos os estudos, e os protocolos de ELT que propiciaram melhor benefício foram aqueles em que o EL foi realizado com álcool a 70% e permaneceu por duas a quatro horas diariamente⁴⁵.

Em um ensaio clínico duplo-cego, foi demonstrada uma redução de $10,2 \pm 6,2$ para $0,9 \pm 1,8$ IPCS/CVC por 1000 cateter-dia em cateteres de longa permanência em pacientes com síndrome do intestino curto após início do protocolo com etanol³⁷.

Diversos estudos retrospectivos, têm mostrado o benefício da ELT na profilaxia e tratamento de infecções de corrente sanguínea associadas ao cateter venoso central^{9,37,46-48}. Em um estudo de 2016, a DI de IPCS/CVC diminuiu significativamente

de 5,53 antes do ELT para 3,14/1000 cateter-dia após o ELT⁴⁹. Entretanto não foram encontrados na base pubmed ensaios clínicos realizados com cateteres de CVC-CP^{9,13,30,50,51}.

1.4.1 Potenciais Complicações Associadas ao *Ethanol-Lock*

Esse método não está isento de complicações, dentre as quais a ocorrência de trombose e o efeito do etanol sobre o material do cateter com enfraquecimento deste, têm sido as mais estudadas^{37,40,41,52}.

Em um estudo experimental publicado em 2005, foram analisados 2 grupos de cateteres, um composto por cateteres de longa permanência de poliuretano aromatizado e cateteres de silicone expostos ao *lock* com álcool a 70%, e outro com cateteres que ficaram vazios (sem o *lock*). Todos os cateteres foram então imersos em solução salina mimetizando a corrente sanguínea e submetidos a testes mecânicos, sendo observada diminuição da elasticidade e aumento na espessura da parede de cateteres de poliuretano e sem diferenças significativas no alongamento, força de ruptura e tensão máxima de cateteres de poliuretano e de silicone, com um tempo de exposição ao etanol de até 10 semanas⁵².

Contudo, em uma revisão sistemática publicada em 2016, alguns estudos com cateteres de longa permanência relataram alterações nas propriedades mecânicas de cateteres de poliuretano, como microfaturas, aumento da espessura da parede e degeneração da parede interna do cateter, com o contato prolongado com o álcool a 70%, com menor grau em cateteres de silicone⁵³. Em outro estudo foi analisado o dano à integridade de cateteres de silicone imersos em álcool a 60% durante 15 dias, sem evidências de anormalidades morfológicas ou liberação de partículas de silicone do cateter². De modo que, apesar de alguns estudos relatarem o uso com segurança do EL

em cateteres de poliuretano, outros recomendam restringir o uso aos cateteres de silicone^{30,52-54}.

No caso dos CVC-CP de poliuretano, onde o tempo de exposição seria inferior ao dos cateteres de longa permanência, supõe-se que esse dano à integridade dos CVC de poliuretano seria ainda menos provável, entretanto, como não existem estudos da ELT com cateteres não tunelizados, essa seria apenas uma hipótese que necessita de estudos.

A oclusão do cateter por trombo foi relatada em alguns ensaios clínicos com cateteres de longa permanência que compararam a ocorrência de trombose nos cateteres que receberam *lock* com heparina com os que receberam ELT, sendo necessário anticoagulação em alguns pacientes^{30,37,41}. Em uma revisão sistemática, foi relatada oclusão do cateter em 11 de 28 estudos (retrospectivos e prospectivos), com uma maior incidência nos que realizavam aspiração do etanol⁵³.

Todavia notou-se que o tempo médio entre a data de implantação do cateter e a ocorrência de trombose com necessidade de anticoagulação no grupo do ELT ficou em torno de 80 dias, extrapolando, portanto o tempo médio de permanência de um CVC-CP⁴¹.

1.4.2 Efeitos Adversos

Em duas revisões sistemáticas compostas por estudos retrospectivos e prospectivos, com adultos e crianças, não ocorreram efeitos adversos associados ao *ethanol-lock* na maioria dos estudos incluídos. Dos 12 estudos com crianças, apenas 2 relataram efeitos adversos, os quais foram transitórios e restritos ao momento da inserção do etanol ou após o *flushing*^{30,53}. Alguns pacientes relataram gosto de álcool durante a realização do *flush* com soro fisiológico após a alcoolização do cateter. Outros sintomas

mais raros e autolimitados foram tontura, sonolência, cansaço, rubor facial, náuseas, cefaleia, alteração de personalidade, dor abdominal, urticária, espirros, fala arrastada, dor torácica, prurido e dispneia^{30,55}.

A menor incidência de efeitos adversos em pacientes pediátricos provavelmente se deve ao fato de que o lúmen dos cateteres pediátricos tem volume menor que 1 ml, o que corresponderia a apenas 5% da concentração de uma bebida alcoólica, equivalendo a cerca de 10% da dose utilizada para tratamento da intoxicação por metanol³⁰.

Todavia uma maior atenção deve ser dada aos pacientes em uso de derivados imidazólicos devido ao risco de reação tipo dissulfiram, onde ocorre a inibição da enzima aldeído desidrogenase e, conseqüentemente, da metabolização do acetaldeído, resultando em taquicardia, ansiedade, rubor facial, tonturas, fraqueza, desconforto abdominal, náuseas, vômitos, hipotensão, prurido ou cefaleia, por interação do álcool com algumas drogas, como metronidazol, cloranfenicol, sulfonamidas, e ainda outros derivados imidazólicos⁵⁶. Entretanto, não encontramos nenhum caso descrito entre os estudos com o *ethanol-lock*⁵¹.

Outra consideração importante é que a dose e a concentração de etanol utilizadas na escleroterapia de malformações vasculares (MV) são superiores às utilizadas no *ethanol-lock*, sendo realizada com álcool a 94% e dose de acordo com o tamanho e a localização da malformação e com o peso do paciente, de modo que doses acima de 0,8mg/kg/dose estão associadas a múltiplas complicações. Analogamente equivaleria a aproximadamente 1,1ml/kg/dose de álcool a 70%, mas como o *ethanol-lock* em crianças em uso de CVC-CP utiliza no máximo cerca de 0,5ml de etanol por dia (equivalência dos dois lúmens de um cateter de 7 French), esta dose estaria bem abaixo da preconizada para

produção de esclerose de MV, e conseqüentemente, dentro da faixa considerada segura.

57-59

Sendo assim, para uma maior segurança, a Academia Americana de Pediatria recomenda que a concentração sanguínea máxima de álcool em medicamentos não ultrapasse 25mg/100ml (0,025%). De forma prática, uma criança de 5Kg que recebe um bolus de 1,5ml de álcool a 70% atinge uma concentração sérica máxima de etanol de 0,024%. Essa concentração foi seguramente demonstrada em um estudo experimental onde a concentração sanguínea máxima de etanol após 5 min da infusão não ultrapassou 0,01%, com níveis indetectáveis após 1h. Não se recomenda, entretanto, a realização do *ethanol-lock* em pacientes com peso menor que 2kg por não haver estudos com essa população⁵⁶.

Embora a ELT tenha produzido resultados promissores com cateteres de longa permanência, algumas questões ainda precisam ser melhor estudadas quanto a sua segurança e efeitos sobre a integridade dos cateteres. Entretanto surge o questionamento acerca da efetividade do uso do álcool a 70% intraluminal em cateteres de curta permanência na profilaxia de infecções relacionadas a esses dispositivos^{9,37,38}. Dada a significativa implicação clínica dessas infecções e suas repercussões nos custos e morbidades nesses pacientes se faz necessário um estudo randomizado viável e de baixo custo, com a população pediátrica, para melhor elucidar a efetividade e segurança deste novo método^{9,13}.

Logo, o objetivo desse estudo foi determinar a efetividade da alcoolização intraluminal de CVC-CP na redução da frequência de infecções relacionadas a estes dispositivos em pacientes pediátricos.

II. HIPÓTESE

1. O *ethanol-lock* é efetivo na redução da densidade de incidência da infecção primária de corrente sanguínea relacionada ao CVC;
2. A frequência de infecção primária de corrente sanguínea relacionada a CVC de curta permanência é menor nos pacientes que são submetidos ao *ethanol-lock*;
3. O uso de *ethanol-lock* não produz eventos adversos;
4. O uso de *ethanol-lock* não aumenta a frequência de efeitos mecânicos indesejáveis sobre o cateter (fratura do cateter e obstrução do cateter), comparando ao grupo controle.

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Determinar a efetividade da alcoolização intraluminal na prevenção da infecção relacionada ao cateter venoso central de curta permanência em pacientes pediátricos.

3.2 Objetivos Específicos

Em pacientes acompanhados pela cirurgia pediátrica em uso de cateter venoso central de duplo lúmen de curta permanência que receberam ou não alcoolização intraluminal:

1. Determinar a efetividade do *ethanol-lock* na redução da densidade de incidência da infecção primária de corrente sanguínea relacionada ao CVC;
2. Comparar a frequência de infecção primária de corrente sanguínea relacionada a estes dispositivos;
3. Avaliar a ocorrência de efeitos adversos relacionadas ao *ethanol-lock*;
4. Avaliar a frequência de efeitos mecânicos do etanol sobre o cateter (fratura do cateter e obstrução do cateter), comparando ao grupo controle.

IV. MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

Ensaio clínico randomizado.

4.2 Local do Estudo

A pesquisa foi realizada com pacientes internados na enfermaria de Cirurgia Pediátrica, na UTI Pediátrica e na Unidade Neonatal de Alto Risco (Berçário) do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), localizado no bairro dos Coelhos, em Recife, Pernambuco. Conhecido por ter sido o primeiro hospital do Brasil a receber o título de “Hospital Amigo da Criança”, o IMIP é referência na assistência pediátrica no Norte e Nordeste e conta com 214 leitos de pediatria clínica, 44 leitos na enfermaria de cirurgia pediátrica, unidade neonatal de alto risco com 50 leitos e UTI Pediátrica com 16 leitos. Mensalmente são implantados cerca de 100 CVC-CP de urgência em pacientes pediátricos pela equipe de cirurgia pediátrica (CIPE) em pacientes alocados nos diversos setores da Instituição.

4.3 População do Estudo

Pacientes de zero a cinco anos acompanhados pela Cirurgia Pediátrica, em uso de cateter venoso central de curta permanência de duplo lúmen, internados na enfermaria de cirurgia pediátrica, UTI Pediátrica ou Unidade Neonatal do IMIP.

4.4 Período do Estudo

O período do estudo foi de março de 2016 a abril de 2017 e a coleta dos dados foi realizada no período de julho de 2016 a abril de 2017.

4.5 Amostra

4.5.1 Amostragem

Foi obtida uma amostra não probabilística, de conveniência, obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão, composta pelos pacientes internados na enfermaria de cirurgia pediátrica, UTI Pediátrica ou Berçário do IMIP.

4.5.2 Tamanho da Amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado no programa OpenEpi Versão 3.01 atualizado em 04/06/2013, calculadora de código aberto. Foram utilizados dados da literatura, considerando uma frequência de 9% de infecção do cateter venoso central no grupo que usou etanol e 37% no grupo controle³⁸. Considerando-se um poder de 80% e um erro alfa de 5%, encontramos um tamanho amostral de 72 pacientes (36 em cada grupo), este tamanho foi aumentado em 10% (40 pacientes em cada grupo) para prevenção de eventuais perdas pós-randomização.

4.6 Critérios de Elegibilidade

4.6.1 Critérios de Inclusão

- Idade entre zero a cinco anos;
- Peso maior ou igual 2 Kg⁹;

- Ser acompanhado pela cirurgia pediátrica (CIPE) e estar em uso de cateter venoso central de duplo lúmen, de curta permanência e de poliuretano⁶⁰;
- Pacientes com CVC implantado no Bloco Cirúrgico, Unidade Neonatal ou UTI Pediátrica com técnica antisséptica adequada;
- Pacientes com posicionamento adequado do CVC confirmado por fluoroscopia durante o procedimento e/ou radiografia pós-procedimento;
- Pacientes com cateter implantado há no máximo 24h antes da admissão no estudo.

4.6.2 Critérios de Exclusão

- Pacientes com cateteres inseridos em situações emergenciais⁹;
- Pacientes com história prévia de hipersensibilidade, reação ou alergia ao etanol;
- Pacientes graves, com necessidade de uso ininterrupto de ambos os lúmens do CVC.

4.7 Definição de Termos e Variáveis

4.7.1 Critérios de Inclusão e Exclusão

- Técnica asséptica adequada: variável categórica nominal dicotômica, tipo sim/não. Definida pelo CDC como antissepsia das mãos com clorexidina degermante 2% por pelo menos dois minutos; uso de barreira estéril máxima de precauções – gorro, máscara, óculos de proteção, capote e campos estéreis de grande extensão e luvas estéreis; antissepsia da pele do paciente com clorexidina alcoólica > 0,5% para recém nascidos termos ou crianças maiores e clorexidina aquosa 1% para recém nascidos prematuros (a degermação prévia da pele do paciente com clorexidina degermante 2% é optativa)^{9,61}.

- Cateter venoso central bem posicionado: variável categórica nominal dicotômica, tipo sim/não. Definida como CVC em que sua extremidade esteja em um grande vaso próximo ao coração – veias cavas superior ou inferior, braquicefálica, subclávia, jugular interna, ilíaca externa, ilíaca comum ou femoral)⁶⁰.
- Pacientes graves: variável categórica nominal dicotômica, tipo sim/não. Definida como pacientes com necessidade de uso ininterrupto de ambos os lúmens do CVC para administração de drogas de infusão contínua, não podendo ficar com apenas um lúmen em uso pelo período de 4h (Ex: uso simultâneo de drogas vasoativas, nutrição parenteral total, venóclise de manutenção, sedação, entre outros), definido pelo médico assistente.

4.7.2 Definição de Variáveis

4.7.2.1 Variável Independente

- *Ethanol-lock*: variável categórica nominal dicotômica, tipo sim/não. Definida como o uso de álcool a 70% no lúmen do CVC por duas horas em cada lúmen, no intuito de prevenção de infecção relacionada ao cateter¹³.

4.7.2.2 Variáveis Dependentes

- Infecção Primária de Corrente Sanguínea Relacionada ao CVC (IPCS/CVC): variável categórica nominal dicotômica, tipo sim/não. Definida pelo CDC, 2015, como presença de IPCS com cateter venoso central inserido 2 dias antes e que permaneceu até o dia anterior à data do evento, excluídas causas secundárias em outros sítios. Este dado foi obtido através do diagnóstico médico com bases nos critérios do CDC, 2015⁶⁰.

- Agente etiológico da IPCS/CVC: variável categórica nominal policotômica. Trata-se do agente causador da infecção, podendo, neste caso, ser um fungo ou bactéria. Esse dado foi obtido através da cultura de ponta de cateter e/ou hemocultura.
- Fratura do cateter: variável categórica nominal dicotômica, tipo sim/não. Consiste na perda da integridade do cateter resultando em vazamento dos fluidos administrados, com necessidade de troca do dispositivo. Esse dado foi obtido através de formulário preenchido diariamente após infusão de fluidos através do cateter.
- Efeitos adversos relacionados ao *Ethanol-Lock*: variável categórica nominal policotômica. Trata-se dos sinais e sintomas relatados em outros estudos como associados ao *ethanol-lock*. Esses dados foram obtidos através de avaliação clínica diária dos pacientes do grupo de intervenção.

4.7.2.3 Variáveis para caracterização da amostra

- Peso: variável numérica contínua, expressa em quilogramas. Esse dado foi obtido no momento da admissão do paciente no estudo através do prontuário do paciente.
- Idade: variável numérica discreta, expressa em dias. Esse dado foi obtido através da data de nascimento registrada no prontuário do paciente.
- Sexo biológico: variável categórica nominal dicotômica, que se refere à combinação dos cromossomos e genitália do paciente, podendo ser masculino ou feminino. Esse dado foi obtido através de formulário que preenchido no momento de inserção do CVC.
- Tempo total de internamento: variável numérica discreta, expressa em dias. Corresponde ao tempo total de internamento até o desenvolvimento de IPCS/CVC. Foi obtido através de dados do prontuário do paciente.

- Tempo de internamento até o implante do cateter: variável numérica discreta, expressa em dias. Foi obtido através de dados do prontuário do paciente.
- Tempo de permanência do cateter: variável numérica discreta, expressa em cateter-dia (soma do número de dias que cada paciente permaneceu com o cateter durante todo o período do estudo, onde o D1 foi o dia de inserção do cateter). Foi calculado no STATA Versão 12.1 através do banco de dados da pesquisa.
- Tempo de exposição até ocorrência do desfecho: variável numérica discreta, expressa em dias. Corresponde o período até observação de algum desfecho (IPCS/CVC, exteriorização do CVC, óbito, trombose, fratura do CVC, final de tratamento ou descontinuidade). Foi obtido por meio de avaliação clínica diária do paciente em conjunto com dados do seu prontuário.
- Grupo de doenças/cirurgia que motivou o internamento: variável categórica nominal policotômica. Doença que originou sinais e sintomas ou cirurgia que motivaram o internamento do paciente. Foi obtido através de dados do prontuário do paciente.
- Local de internamento: variável categórica nominal policotômica. Estes locais foram a enfermaria de cirurgia pediátrica, Unidade Neonatal ou UTI Pediátrica. Esse dado foi obtido através do prontuário do paciente.
- Uso de NPT: variável categórica nominal dicotômica, tipo sim/não. Corresponde ao uso ou não de nutrição parenteral total. Esse dado foi obtido através do prontuário do paciente.
- N° de CVCs prévios no mesmo internamento: variável numérica discreta. Corresponde ao número de acessos venosos centrais aos quais o paciente foi submetido no mesmo internamento. Esse dado foi obtido através do prontuário do paciente.

- Técnica de inserção do cateter: variável categórica nominal dicotômica, que se refere a técnica utilizada na inserção do CVC, podendo ser por dissecação venosa ou por punção através da técnica de Seldinger (consiste na passagem do cateter por um fio guia flexível introduzido logo após a punção vaso). Esse dado foi obtido através de formulário preenchido no momento de inserção do cateter.
- Sítio de inserção: variável categórica nominal policotômica, que se refere ao local de inserção do CVC, podendo ser nas veias jugulares internas, jugulares externas, subclávias, axilares, safenas ou femorais. Esse dado foi obtido através de formulário preenchido no momento de inserção do cateter.
- Tamanho do CVC: variável categórica nominal policotômica, que se refere ao tamanho do cateter inserido no paciente, podendo ser 4Fr, 5Fr ou 7Fr. Esse dado foi obtido através de formulário preenchido no momento de inserção do cateter.

4.8 Seleção dos Grupos e Acompanhamento dos Participantes

4.8.1 Seleção dos Grupos

Os pacientes foram recrutados no momento da implantação do cateter pela equipe de cirurgia pediátrica e informados à pesquisadora, com preenchimento de formulário específico (APÊNDICE I).

Após checagem dos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa (APÊNDICE II), o responsável pela criança foi informado pela equipe da pesquisa sobre os procedimentos que seriam realizados e os fatores implicados em sua participação na pesquisa, e após concordarem foi obtida a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) do responsável (APÊNDICE III). Após assinatura do TCLE foi

realizada a alocação do paciente em um dos dois grupos através da abertura de envelope preto lacrado na presença do responsável pelo paciente.

Preencheu-se um fluxograma do ensaio clínico (Figura 4)⁶², incluindo o número total de pacientes considerados a participar do estudo, os pacientes elegíveis, os que recusaram o estudo e o seu motivo, os que aceitaram participar e o número alocado em cada grupo (comparativo e *ethanol-lock*), bem como as perdas pós-randomização.

Todos os pacientes envolvidos no estudo foram identificados com o nome da pesquisa, o número do registro, o nome do paciente e o seu número de identificação no estudo, correspondendo ao número do envelope que lhe foi destinada pela randomização, em pasta específica.

4.8.2 Procedimento para Randomização

A tabela de randomização foi gerada no computador, utilizando-se o programa *Random Allocation Software*®. A randomização foi realizada em blocos de 40, e, respeitando o princípio da alocação oculta, foram preparados envelopes opacos pretos, contendo o nome do grupo (*Ethanol-lock* ou Grupo Comparativo), numerados sequencialmente de 1 a 80 de acordo com a tabela de números randômicos. Estes envelopes foram lacrados e preparados por uma pessoa alheia à pesquisa. Portanto, os pesquisadores não apresentavam conhecimento prévio do grupo selecionado para o participante no momento da solicitação do consentimento.

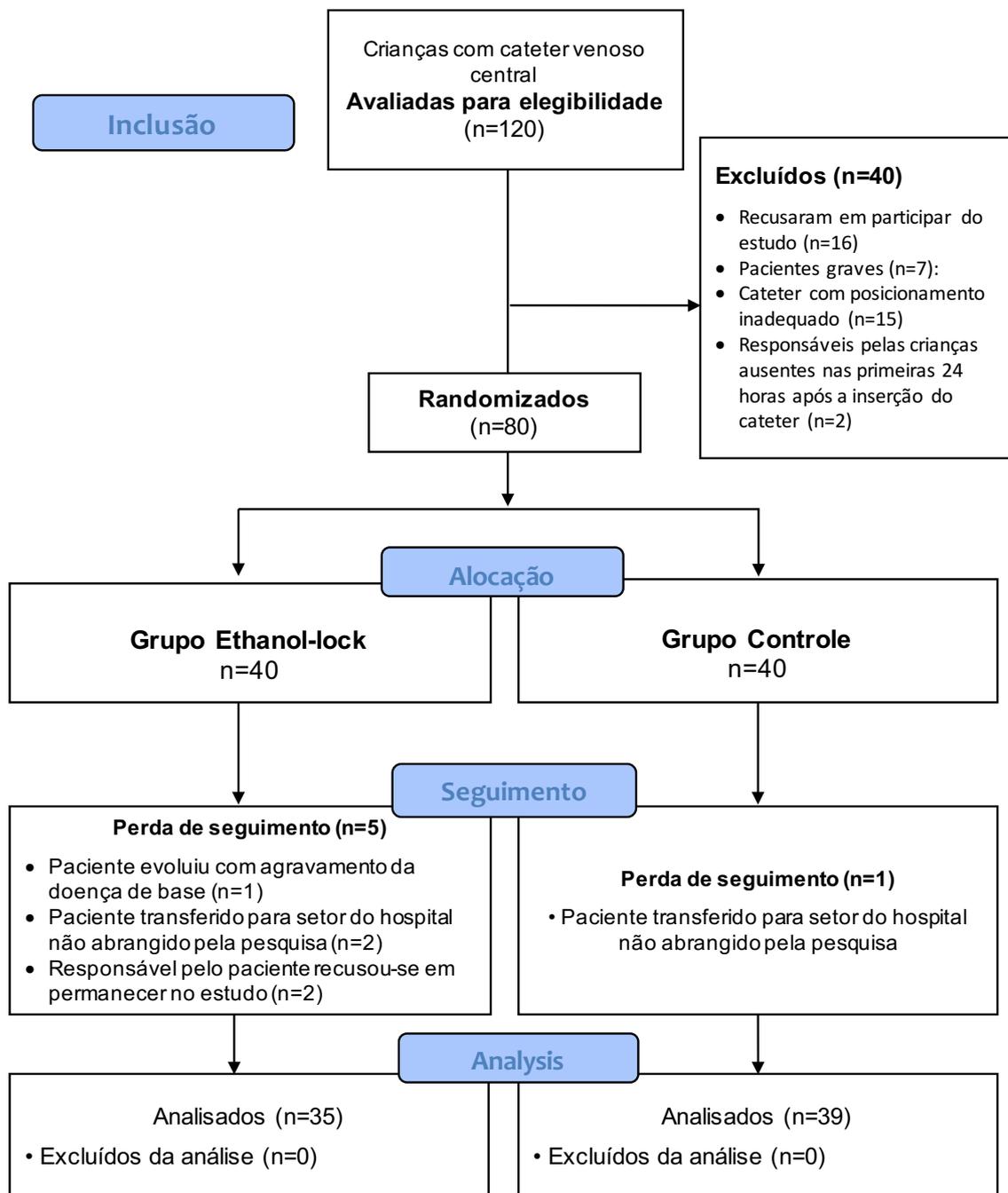


Figura 4 – Fluxograma de captação e acompanhamento dos participantes (CONSORT)⁶²

4.8.3 Acompanhamento dos Pacientes

Diariamente foi realizado levantamento dos pacientes em uso de CVC-CP na enfermaria de cirurgia pediátrica, Unidade Neonatal e UTI Pediátrica pela enfermeira responsável com registro em um formulário do setor.

Os pacientes que entraram na pesquisa foram registrados na ficha de relação geral dos pacientes participantes do estudo (APÊNDICE IV) e acompanhados pelos pesquisadores diariamente e a alcoolização foi realizada pela pesquisadora e pelos colaboradores. Foi aplicado um formulário padrão diariamente para acompanhamento contendo cinco campos principais (APÊNDICE V): o campo A com informações fixas sobre a identificação do paciente (nome, data de nascimento, registro, setor de internamento, tamanho e data de implantação do cateter e volume de álcool que a ser utilizado em cada lúmen do cateter); no campo B variantes para a caracterização da amostra (idade, peso, doença de base, uso de NPT); no campo C foram realizados registros sobre sinais e sintomas pertencentes aos critérios diagnósticos de IAVC e IPCS/CVC com a data do evento, tais como, sinais de infecção local com secreção purulenta e/ou hiperemia, presença ou não de febre (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$) ou hipotermia (temperatura $< 36^{\circ}\text{C}$), tremores, hipotensão (PAS <90), bradicardia ou apneia, além de hemoculturas e cultura de ponta de cateter com respectivas datas, a data e motivo de retirada do CVC e motivos para descontinuidade individual do estudo; no campo D continham informações sobre o horário de início e término da alcoolização de cada lúmen; e por fim, no campo E foi relatada a ocorrência de efeitos adversos.

Foram utilizados os critérios da NHSN/CDC de 2015 para definição de IAVC e IPCS/CVC e todos os cateteres foram enviados para cultura após retirados, com registro em formulário da data de retirada^{26,60}.

4.9 Procedimento para a Realização da Alcoolização dos CVC

A aplicação do *ethanol-lock* foi iniciada nas primeiras 24 horas após a implantação do cateter e continuada diariamente até o CVC ser retirado. Os pacientes

foram divididos em dois grupos, onde um recebeu a alcoolização (grupo *ethanol-lock* – G-EL) e o outro não (grupo controle – GC).

O *ethanol-lock* foi realizado com álcool a 70%, preparado em capela de fluxo laminar em seringas estéreis de 1 ml diariamente pela farmacotécnica do IMIP, sendo 1 seringa por paciente e por dia. O volume a ser utilizado em cada lúmen foi pré-determinado para cada tamanho de cateter através do *flushing* com 5-10ml de água destilada, seguido da aspiração do CVC com seringa de 1ml até o retorno de sangue, de modo que o volume de água destilada presente na seringa corresponderia ao volume de etanol para aquele lúmen do cateter.

Diariamente era realizado o EL por duas horas em cada lúmen, e durante este período era interrompida a infusão venosa de quaisquer fluidos/medicações venosas apenas no lúmen com o álcool. Ao final, o etanol era aspirado, o lúmen liberado para uso, e na sequência era realizado o mesmo procedimento com a outra via. Antes e após cada alcoolização foi realizado um *flush* com 5-10ml de soro fisiológico 0,9%, mesmo nos casos em que não era possível aspirar o álcool devido a ausência de refluxo. As manipulações do cateter foram realizadas conforme protocolo vigente no serviço e recomendado pelo CDC⁹ (Anexo I).

O grupo controle seguiu o protocolo padrão da Instituição que consta em: higienização das mãos antes e após contato com o paciente e com o acesso central com uso de luvas limpas; desinfecção das conexões com clorexidina alcoólica a 1% todas as vezes que forem introduzidas medicações; troca do sistema de infusão a cada 96h ou a cada 24h em caso de infusão de NPT e utilização, de preferência, de cateter ou lúmen exclusivo para NPT; para troca de curativo, realizar higiene das mãos com clorexidina degermante a 2% ou álcool gel, retirar o curativo anterior com luva de procedimento limpa, realizar novamente a higiene das mãos e com luva estéril realizar antissepsia do

local com clorexidina aquosa ou alcoólica a 1% e ocluir com curativo com filme transparente ou gaze estéril e fita microporosa, com trocas a cada 48h ou 7 dias, para curativo com gaze e fita microporosa e curativo com filme transparente, respectivamente, devendo ser trocados num intervalo menor se sujos ou soltos.

4.10 Critérios para Descontinuação do Estudo

Os critérios para descontinuação individual do estudo (exclusão do paciente do estudo) foram:

- Desejo do responsável pela criança;
- Pacientes que não receberam o *ethanol-lock* por período superior a 24 horas, a partir do D1 da alcoolização;
- Sinais e sintomas de reação tipo dissulfiram.^{50,56} Esta reação expressa-se por taquicardia, ansiedade, rubor facial, tonturas, fraqueza, desconforto abdominal, náuseas, vômitos, hipotensão, prurido ou cefaleia, por interação do álcool com algumas drogas, como como, metronidazol, cloranfenicol, sulfonamidas, e ainda outros derivados imidazólicos. Esta reação está relacionada à inibição da aldeído desidrogenase, com inibição da metabolização do acetaldeído, o qual em níveis elevados será responsável pelo quadro clínico^{63,64};
- Não funcionamento de um dos lúmens do CVC, por quaisquer motivos.

O critério considerado para descontinuação do estudo (interrupção do estudo) foi o efeito secundário inesperado e de alto risco para os participantes, entretanto, como não ocorreu, não foi necessária interrupção do estudo.

4.11 Instrumentos de coletas de dados

Os dados foram coletados utilizando-se formulários padronizados, pré-codificados para entrada dos dados em computador (Apêndices I, II e V). As informações das variáveis categóricas foram pré-codificadas e as variáveis contínuas expressas em seu próprio valor numérico e só no momento da análise os resultados de algumas destas foram categorizadas.

Esses formulários foram devidamente armazenados em pastas de arquivo específicos, antes e depois da digitação e análise, sob responsabilidade da própria pesquisadora, que os preencheu com os demais pesquisadores em diferentes momentos, antes e durante o tratamento, e serão guardados por cinco anos.

4.12 Processamento e Análise dos Dados

4.12.1 Processamento dos Dados

A pesquisadora principal em conjunto com outros dois pesquisadores participantes realizaram os registros em banco de dados específico através do programa *Microsoft Excel*® (versão 2016), semanalmente, com 2 entradas digitadas cada uma por um pesquisador diferente e ao final, ambas as planilhas foram confrontadas para revisão e correção de erros de digitação. Após a revisão, os dados que não coincidiram nas duas planilhas foram corrigidos através de consulta aos formulários físicos de acordo com as informações do paciente.

4.12.2 Análise dos Dados

Após conclusão da criação do banco de dados, foi realizada a análise estatística através do programa STATA (versão 12.1), sendo ainda submetido a testes de consistência e limpeza das informações, gerando-se cópias de segurança.

Algumas informações foram categorizadas, tais como: grupo de doenças/cirurgias que motivaram o internamento (gastroesofágicos, intestinais, genitourinários, defeitos de paredes abdominal e outros); sítios de inserção do cateter (veia jugular interna, veia subclávia e outros); e os agentes etiológicos das IPCS/CVC (Gram-negativos, Gram-positivos e fungos).

Inicialmente, foi realizada análise bivariada comparando as características de cada grupo, para identificar eventuais diferenças que pudessem representar vieses para os objetivos do estudo, sendo usadas medidas de tendência central e de dispersão (média e desvio-padrão).

Foram calculadas as frequências de IPCS/CVC em percentual e por 1000 cateter-dia, bem como os efeitos adversos e os efeitos mecânicos do etanol sobre o cateter, comparando os dois grupos. Esta comparação entre os grupos foi realizada através do teste exato de Fischer. Para as outras variáveis categóricas foram realizados os testes qui-quadrado de associação com correção de Yates e o teste exato de Fisher quando indicado (um dos valores esperados menor que cinco). Também foi calculada a razão de risco (RR) como medida do risco relativo dos diversos desfechos de acordo com a realização ou não de *ethanol-lock*, bem como o seu intervalo de confiança a 95%, sendo considerado significância estatística $p < 0,05$. À categoria de referência foi atribuído o risco padrão de 1,0.

Em relação às variáveis numéricas foi aplicado o teste de Shapiro-Wilk para testar sua normalidade, e como apresentaram distribuição normal, foi utilizado o teste

paramétrico (t de *Student*) e a média, como medida de tendência central, e o desvio padrão foi utilizado como medida de dispersão. Uma análise de sobrevivência foi conduzida, levando-se em consideração o tempo até o surgimento de infecção. Para isso, taxas de sobrevida foram calculadas usando o método de Kaplan-Meier e as curvas de sobrevida foram comparadas usando o teste de log-rank (Mantel-Cox).

4.13 Aspectos Éticos

O projeto seguiu as recomendações da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e da Declaração de Helsinque para pesquisa em seres humanos (2000) e foi iniciado depois de submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (Anexo II). Todos os pacientes e respectivos responsáveis selecionados para a pesquisa foram informados sobre os objetivos do estudo, vantagens e desvantagens da terapia com *ethanol-lock*, bem como os seus riscos, e esclarecidos sobre todas as eventuais dúvidas, sendo incluídos na pesquisa após concordem e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, com a opção de recusa em participar da pesquisa. Os pesquisadores se comprometeram a publicar o estudo, independentemente dos resultados obtidos.

Seguindo os princípios da *equipoise*, que combina o "princípio da incerteza" (não há nenhuma evidência científica de que qualquer um dos tratamentos é melhor do que qualquer um dos outros) e o conceito de que ninguém incluído em um ensaio deve receber um tratamento inferior, optou-se por não incluir um grupo placebo.

O estudo também foi incluído no *clinicaltrial.gov* com o registro NCT03253887.

4.13.1 Análise de Riscos

De acordo com Resolução CNS 466/12, risco é a possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer fase de uma pesquisa e dela decorrente. A alcoolização intraluminal de cateteres venosos centrais, portanto, não está isenta de riscos. Entre eles foram relatados pela literatura alguns efeitos adversos, referidos como transitórios, raros e que normalmente ocorreram durante a introdução do álcool no cateter. Os principais efeitos relatados foram tonturas, cefaleia, rubor, náuseas, alteração de personalidade, dor abdominal, urticária, espirros, fala arrastada, gosto de álcool, dor torácica e dispneia.

Também vale ressaltar que alguns trabalhos com cateteres de longa permanência reportaram um aumento no risco para ocorrência de trombose naqueles pacientes que receberam a alcoolização, entretanto, apenas em uma minoria houve necessidade de terapia trombolítica.

Diante disso, sempre que houve possibilidade (leia-se presença de refluxo ao se aspirar o cateter) o álcool foi aspirado do cateter depois de concluídas as 2h da alcoolização e a seguir foi realizado um *flush* com 5-10ml de soro fisiológico a 0,9%, no intuito de minimizar ao máximo a concentração de álcool na corrente sanguínea, durante e após o *ethanol-lock*.

4.13.2 Análise de Benefícios

A alcoolização de cateteres venosos centrais é uma técnica já utilizada com outros tipos de cateteres de longa permanência com resultado comprovado na redução de infecção relacionada a estes dispositivos mostrado em diversos estudos científicos. Desta forma, poderá diminuir a morbidade, com diminuição do tempo de internamento,

necessidade de antibióticos, novos procedimentos, ou mesmo mortalidade em pacientes pediátricos em uso de cateteres venosos centrais.

4.14 Conflito de Interesses

Esta pesquisa está livre de conflito de interesses particular ou institucional. Os cateteres venosos centrais foram fornecidos pela Instituição, e o material para manipulação destes e todo material restante relacionado à intervenção foi financiado pela própria pesquisadora.

V. RESULTADOS

Os resultados desta dissertação de Mestrado serão apresentados na forma de um artigo e um produto técnico:

1. Artigo: O seguinte artigo foi submetido à revista *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* (JPEN), Fator de Impacto 4,22 (Instruções aos autores e comprovante de submissão encontram-se disponíveis nos Anexos III e IV, respectivamente):

- Lopes BC, Borges PSNG, Gallindo RM, Tenório TB, Machado LB, de Orange FA. Ethanol lock therapy for the prevention of non-tunneled catheter-related bloodstream infection in pediatric patients. *J Parenter Enter Nutr.* 2019.

2. Produto técnico: Protocolo de Profilaxia de Infecção de Sítio Cirúrgico em Cirurgias Pediátricas do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira.

- Lopes BC, de Orange FA, Lima LS, Ferraz SVC. Profilaxia de infecção de sítio cirúrgico em cirurgias pediátricas. 2017.

**Ethanol lock therapy for the prevention of non-tunneled catheter-related
bloodstream infection in pediatric patients**

Bellisa Caldas Lopes, MD, MSc¹, Paulo Sérgio Gomes Nogueira Borges, PhD², Rodrigo Melo Gallindo, PhD³, Thuanne Beatriz Silva Tenório, MBBS⁴, Lara Barreto Machado, MD⁵, Flávia Augusta de Orange, PhD⁶

¹ Division of Pediatric Surgery, *Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira* (IMIP), Recife, PE, Brazil

² Division of Pediatric Surgery, IMIP, Recife, PE, Brazil.

³ Division of Pediatric Surgery, IMIP, Recife, PE, Brazil.

⁴ Undergraduate medical student, *Faculdade Pernambucana de Saúde*, Recife, PE, Brazil.

⁵ Division of Pediatric Surgery, IMIP, Recife, PE, Brazil.

⁶ Division of Anesthesiology and Postgraduate Program in Palliative Care, IMIP, Recife, PE, Brazil.

Corresponding Author:

Bellisa Caldas Lopes, MD

Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP)

Rua dos Coelhos 300, Boa Vista. 50070-550 Recife, Pernambuco, Brazil

Telephone: +55 81 98250-1205

E-mail: bellisacaldas@gmail.com

Abstract

Background: Ethanol lock therapy (ELT) has been reported as being effective in preventing central-line associated bloodstream infection (CLABSI) in tunneled (or long-term) central venous catheters (CVC). To the best of our knowledge, no studies have evaluated this therapy in relation to non-tunneled (or short-term) CVC. **Objective:** To evaluate the effectiveness of ELT in preventing CLABSI in non-tunneled CVC in pediatric patients. **Methods:** This randomized clinical trial was conducted with children aged to 0 to 5 years and over 2 kg in weight, in whom a double-lumen polyurethane non-tunneled CVC had been inserted. Patients with catheters inserted in an emergency situation, critically ill patients and/or those with a history of hypersensitivity or allergic reactions to ethanol were excluded from the study. The variables evaluated were: CLABSI, etiological agents, adverse events and the mechanical effects of ethanol on the catheter (breakage and obstruction). **Results:** The CLABSI rate was lower in the ELT group compared to the control group ($p=0.0177$). However, when the occurrence of CLABSI was evaluated per 1000 catheter-days, no significant difference was found between the groups ($p=0.077$). The frequency of side effects and catheter breakage was greater in the ELT group ($p=0.0001$ and $p=0.0005$, respectively). **Conclusions:** The CLABSI rate was statistically significant reduced in the ELT group compared to the controls, but the analysis of frequency per catheter-day showed no significant difference between the groups. Thus, we should not recommend ELT for CLABSI prophylaxis in non-tunneled polyurethane CVC, requiring further clinical trials.

Keywords: central venous catheters; ethanol therapy; CLABSI; child.

Clinical relevancy statement

Several studies have shown the effectiveness of ethanol lock therapy (ELT) as prophylaxis against bloodstream infections associated with the use of tunneled central venous catheters (CVC), with no studies having evaluated this therapy in relation to non-tunneled CVC. The impact of infections associated with the use of short-term CVC on the morbidity and mortality of the pediatric population, and the costs to the healthcare have motivated the evaluation of interventions that could reduce sepsis and mortality rates in pediatric patients, particularly in developing and underdeveloped countries. Therefore, considering the positive results reported with ELT with tunneled and totally implantable CVC and speculating that these results could be extrapolated to non-tunneled CVC, this randomized clinical trial was conducted to evaluate the effectiveness of ELT for the prevention of central-line associated bloodstream infection (CLABSI) in non-tunneled catheters. Although ELT led to a significant reduction in the percentage rates of infection in this study, no statistically significant difference was found when rates were evaluated per catheter-day. Therefore, although these results are promising, new studies with larger sample sizes are required to establish the true role of ELT in preventing CLABSI in non-tunneled CVC. Moreover, defining whether ELT should be used as routine in clinical practice may lead to improvements in the care of the pediatric patient requiring central venous access during hospitalization.

Introduction

The placement of central venous catheters (CVC) is one of the most common procedures performed by pediatric surgeons and interventional radiologists. Overall, 5 million catheters are estimated to be inserted in the United States annually.¹

According to recent classification by WoCoVA (World Conference on Vascular Access), CVC can be a CICC (centrally inserted central catheters) - inserted in veins of the supra/infraclavicular area, a FICC (femorally inserted central catheters) or a PICC (peripherally inserted central catheters). It may also be non-tunneled, tunneled or totally implantable and used for short or long-term.² They are used to administer intravenous drugs or fluids, hyperosmolar solutions, total parenteral nutrition and chemotherapy.^{3,4} In pediatrics, short-term catheters are particularly important due to the difficulty involved in obtaining and maintaining peripheral venous devices.^{5,6}

Central line-associated bloodstream infection (CLABSI), a major cause of nosocomial infection and sepsis, may result in the central venous catheter having to be removed and access sites being lost, possibly increasing mortality.⁷⁻⁹ The incidence of CLABSI in pediatric and neonatal intensive care units (ICUs) in the United States is around 1.2 cases per 1000 catheter-days, with associated high morbidity and mortality rates (12.5 to 25%), elevated costs (\$39,219 to \$46,133 per episode) and an increase in average of 12 days in hospitalization time.⁹⁻¹¹ In Brazil, for patients admitted to ICUs, 6.9 and 5.3 cases of CLABSI per 1000 catheter-days occur in newborn infants and older children, respectively.¹²

Catheter colonization may occur through microorganism migration from the skin at the catheter insertion site onto its percutaneous or intravenous surface, through direct contact with contaminated hands or devices, by hematogenous dissemination from another site of infection or, less commonly, from the infusion of contaminated solution.¹³ Non-tunneled CICC/FICC are more susceptible to infection since they are not tunneled, making it impossible to protect against extra-luminal colonization.¹⁴

The reported strategies aimed at reducing the morbidity and mortality associated with CLABSI include: aseptic technique for the insertion of catheter, use of occlusive sterile dressings, use of antibiotic solutions or antibiotic with heparin to fill the catheter. The results of these strategies is variable; nevertheless, none of these methods is considered effective when used alone for CLABSI prevention.^{7,14-18}

Likewise, various antimicrobial lock solutions have been tested for catheter sterilization, including antibiotics, taurolidina and sodium citrate, as well as ethanol, an effectively antibacterial agent that denatures bacterial proteins. The bactericidal and fungicidal effect of two hours exposure to 70% ethanol has been confirmed against a variety of pathogens including *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* and *Candida albicans*.¹⁹⁻²³ In three systematic reviews, 70% ethanol-lock instilled for two to four hours daily was the main protocol used and most of studies reported a significant decrease in CLABSI rates with a minimum dwell time of two hours.^{19,23,24}

Ethanol lock therapy (ELT) has been used to prevent CLABSI episodes based on its anti-biofilm activity. The biofilm consists in a polysaccharides layer that offers protection to

the bacteria attached to the catheter and that requires antibiotics concentrations 100 to 1000 times the minimum inhibitory concentration (MIC) to eradicate it.^{14,19,22,23,25–27}

Most studies are retrospective and have evaluated only long-term catheters, therefore clinical trials are required to evaluate whether the antibacterial and antifungal properties of ELT are sufficient to prevent CLABSI during the use of non-tunneled CVC in children.^{14,16,23,28–30} Consequently, the objective of the present study was to evaluate the effectiveness of ELT as prophylaxis against CLABSI in non-tunneled polyurethane CICC/FICC in infants and children under five years of age.

Methods

Patients and study design

This study was a prospective and randomized clinical trial (RCT), conducted at the *Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira* (IMIP) between March 2016 and April 2017, with children admitted to a pediatric or neonatal ICU or to a pediatric surgery ward and submitted to insertion of a short-term non-tunneled double-lumen polyurethane CICC/FICC. IMIP's internal review board approved the study protocol, which was registered at ClinicalTrials.gov under reference NCT03253887. All the children's parents or guardians signed an informed consent form.

Infants and children aged to 0 to 5 years, over 2 kg in weight and with a non-tunneled double-lumen polyurethane CICC/FICC inserted in the operating room, neonatal ICU or pediatric ICU within the preceding 24 hours were included in the study. Patients whose catheters had been inserted under emergency situations, patients in a critical condition

(those requiring continuous fluid/drug infusion through both lumens) and patients with a history of hypersensitivity or allergic reactions to ethanol were excluded from the study.

The variables evaluated were: CLABSI, etiological agents, adverse events (dizziness, headache, dyspnea, chest pain, alcohol taste, facial flushing, nausea, vomiting, pruritus, sneezing, slurred speech, irritability) and the mechanical effects of ethanol on the catheter (breakage or obstruction).

Sample size was calculated using the OpenEpi web-based statistical calculator, version 3.01. Based on an RCT conducted with long-term catheters in which a frequency of CLABSI of 9% was found in the ELT group compared to 37% in the control group,²⁹ and considering a power of 80% and an alpha error of 5%, sample size was calculated at 72 patients (36 in each group). This size was increased by 10% to 40 patients in each group to compensate for any possible losses following randomization.

Following inclusion, the patients were randomized into two groups, the ELT group and the control group, using allocation concealment with a list of random numbers generated using the Random Allocation Software[®]. Patients in the control group were treated according to the standard protocol in operation at this healthcare unit.

The patients allocated to the ELT group received intraluminal ethanol at a volume sufficient to fill the catheter lumen, a procedure known as *lock*. This volume ranged from 0.1 to 0.3 ml depending on the size of the catheter and the lumen, with the volume being previously established by flushing with 5-10 ml of saline solution followed by aspiration

of the CVC using a 1-ml syringe until the return of blood was confirmed, with the volume aspirated corresponding to the volume of 70% ethanol required for that catheter lumen.

ELT was maintained for two full hours in each catheter lumen, with the lumen remaining locked during this period, occluded using a standard stopper and marked with sterile gauze and dressings indicating that it was not to be used. Meanwhile, the fluids and drugs required by the patient were administered through the other lumen. Finally, the ethanol was aspirated and the lumen released for use. The same procedure was then carried out with the other lumen. Prior to and following ELT, flushing was performed using 5-10 ml of 0.9% saline solution, even in cases in which reflux was absent. Daily, 1-ml syringes containing 70% ethanol, one for each lumen and for each patient, was prepared in a laminar flow cabinet.

The criteria used to diagnose CLABSI were based on those established by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in 2015, consisting of one of the following three criteria: at least one blood culture testing positive for recognized pathogen unrelated to infections at other sites; or the presence of fever ($> 38^{\circ}\text{C}$), chills and/or hypotension associated with two or more blood cultures positive for the same common commensal skin organism; or in infants under one year of age with a fever ($>38^{\circ}\text{C}$), hypothermia ($<36^{\circ}\text{C}$), apnea and/or bradycardia, also with two or more blood cultures positive for the same common commensal skin organism.³¹

Statistical analysis

The STATA software program, version 12.1 was used throughout analysis. Initially, a bivariate analysis was conducted to compare the characteristics of each group and identify any differences that could represent biases. Results were expressed as measures of central tendency and dispersion (means and standard deviations [SD]).

The CLABSI rate was calculated as percentages and per 1000 catheter-days, and compared between the groups using Fisher's exact test, as well as, adverse events, and undesirable mechanical effects of ethanol on the catheter. For the other categorical variables, the chi-square test of association was used with Yates' correction, and Fisher's exact test was applied whenever appropriate (when one of the expected values was less than five). Risk ratios (RR), together with their 95% confidence intervals (95%CI), were also calculated as a measure of relative risk of the various endpoints as a function of whether ELT was used.

Since the Shapiro-Wilk test showed that the distribution of the numerical variables was normal, Student's parametric t-test was used, with means and SDs calculated as a measure of dispersion. Survival analysis was performed, taking the time until the onset of infection. For this, survival rates were calculated using the Kaplan-Meier method and the survival curves were compared using the log-rank (Mantel-Cox) test. Significance was established at $p < 0.05$.

Results

A total of 120 infants and children were considered for participation in the study and, of these, 80 were included. Six patients were lost to follow-up following randomization (because of the severity of the patient's condition, the parent/guardian's wish to terminate participation in the study, or because the patient was moved to another sector not encompassed in the study). This left 74 patients in the final analysis: 35 in the ELT group and 39 controls (Figure 1).

The characteristics of the study population are shown in Table 1. Mean age of the participants in the ELT group was 40.4 ± 23.26 days (\pm SD) compared to 43.0 ± 23.64 days for those in the control group. The most common site of catheter insertion was the subclavian vein.

Table 2 shows the outcomes in each group. The CLABSI rate was 8.6% in the ELT group compared to 30.8% in the control group, with a statistically significant difference between the groups ($p=0.0177$; RR: 0.28; 95%CI: 0.086-0.907). CLABSI rate per 1000 catheter-days was 8.67 in the ELT group compared to 25.86 in the control group but this difference was not statistically significant ($p=0.077$). The frequency of adverse events in the ELT group was as high as 68.57% compared to none in the control group ($p=0.0001$). The frequency of catheter breakage was also greater in the ELT group (10 cases compared to none in the control group). Only one catheter became obstructed and this was in the ELT group.

The microorganisms involved were predominantly Gram-negative bacteria or fungi, with frequency rates of 60% and 40%, respectively, among the 74 patients. The principal agent found was *Klebsiella pneumonia* with 9 cases, followed by *Acinetobacter baumannii* with 4 cases (Table 3).

The Kaplan-Meier CLABSI-free survival curve for the ELT and control groups showed similarity between the curves up to 10-15 days of catheter use, after which infection-free survival time was higher in the ELT group compared to the control group, with the curves returning to similar levels 20 days after placement of the CVC. However, there was no statistically significant difference between the curves ($p=0.329$) (Figure 2).

Discussion

This was the first randomized clinical trial conducted to evaluate ELT in the prevention of CLABSI in non-tunneled polyurethane CICC/FICC in children.^{19,23,32} Using ethanol, a substance considered to have antiseptic properties, to fill catheters has proved promising as a tool for the prevention of catheter-related infection, since it is an inexpensive, widely available option and is not associated with bacterial resistance.^{16,28,29,33} Through its ability to denature bacteria protein, ethanol is able to penetrate and sterilize biofilms, being effective against the principal pathogens involved.^{19,26,34}

In 2010, a retrospective study involving 20 patients with intestinal failure in use of a long-term CVC reported a reduction in CLABSI from 9.9 to 2.1 per 1000 catheter-days following the implementation of ELT.³⁵ A clinical trial conducted in 2011 reported a reduction in CLABSI from 10.2 ± 6.2 to 0.9 ± 1.8 per 1000 catheter-days when long-term catheters were used in patients with short bowel syndrome, following initiation of an ethanol protocol.²⁸ In another study, conducted to evaluate the improvement in quality at a tertiary pediatric hospital, the implementation of ELT within a package of measures aimed at preventing CLABSI was assessed, with a reduction from 6.99 to 3.38 per 1000 catheter-days over a 7-month period.³⁰

The present study shows a significant reduction in CLABSI rates in the ELT group compared to the control group (95%CI: 0.086-0.907). Nevertheless, when the incidence rate of CLABSI was evaluated per 1000 catheter-days, no significant difference was found between the groups. Various factors could explain this difference in the results; however, the most plausible may be that in the present study the sample size was not

calculated based on catheter-days. Therefore, a type 2 statistical error could be present, i.e. when the sample size is insufficient to detect statistically significant differences that do, in fact, exist.³⁶

The use of adjusted rates in which value is given both to the presence of the event and to the duration of exposure to the risk factor is recognized as being the most adequate for studies of infection rates, since it permits the intensity of exposure of a patient to a given risk factor to be determined.³⁷ Nonetheless, percentages of frequency, although failing to take the time of exposure into consideration, can be used to identify risk factors for a specific event.³⁶ In this case, based on the findings of the present study, it would be reasonable to conclude that ELT is able to prevent the occurrence of infection; however, we do not know the exact effectiveness throughout the time of exposure to the CVC, hence further studies will be required to provide more scientific evidence.

The infection-free survival curves remained similar over the first 10-15 days, after which infection-free survival was greater for the ELT group compared to the control group up to the 20th day following catheter placement. The model found in the literature to explain the protective effect of ELT reports that the effect of ethanol would only be apparent 10-15 days after catheter insertion, since colonization before that period occurs predominantly on the external surface and only after this period would colonization through the intraluminal route be expected.^{4,6,25,26,38}

The technique known as “lock” was initially used with substances with antimicrobial activity; however, routine use of these substances is not recommended due to the risk of inducing antibiotic resistance. The possibility was then raised of using a product such as

ethanol, which has antimicrobial activities but is neither an antibiotic nor an antifungal agent.³⁹⁻⁴¹ Nevertheless, the use of this product raised concern regarding the occurrence of adverse effects such as dizziness and mental confusion and also with respect to damage to the integrity of the catheter (breakage).⁴²

In the present study, the main adverse effects were hiccups and sneezing, and although occur only in the ELT group, were transitory and mild, and tolerability was good, as also described in previous studies.^{19,21} As recommended by the American Academy of Pediatrics, the maximum blood level of alcohol in medication should not exceed 25 mg/100 ml (0.025%). Therefore, in a child weighing 5 kg who receives a bolus of 1.5 ml of 70% ethanol the maximum serum concentration would be 0.024%. In agreement with this recommendation, a study showed that the maximum blood level 5 minutes after infusion of 0.4 ml of ethanol did not exceed 0.01% for children weighing over 2 kg, with levels being undetectable after 1 hour.¹

Furthermore, the dose of ethanol recommended for performing sclerotherapy to correct venous malformations is around 0.8 mg/kg/dose (approximately 1.1 ml/kg/dose of 70% ethanol), with higher doses being associated with various complications.⁴³⁻⁴⁵ In the patients in the present study, the volume of 70% ethanol used ranged from 0.1 to 0.3 ml/lumen/day depending on the size of the catheter, the equivalent of 0.12 ml/kg for a 5-kg child who receive the maximum volume, corresponding to around 10% of the recommended dose used in sclerotherapy and 40% of the maximum dose recommended by the American Academy of Pediatrics.

Catheter breakage only occurred in the ELT group and it may be related to the use of old-fashioned polyurethane catheters brands that are not resistant to alcohol. The higher risk of breakage with the use of ELT could be associated with the loss of silicone particles and change in the resistance and elasticity of the polyurethane.³⁹⁻⁴¹ Nevertheless, a question that still appears far from being answered concerns the clinical relevance of these adverse events. In vitro data suggest that the integrity of silicone or polyurethane catheters is not affected in a clinically significant way by exposure to a 70% ethanol solution; however, data are limited in relation to the different manufacturers and polymers used in catheters.¹

In an experimental study in which ELT was used with 70% ethanol in polyurethane and silicone PICC and compared to a control group in which all the catheters were immersed in saline solution mimicking the bloodstream and submitted to mechanical tests, no damage was found to these devices following a time of exposure to ethanol of up to 10 weeks.⁴¹

Various clinical trials have shown that in addition to being effective, ELT is also safe in adult and pediatric patients. Nevertheless, these studies were conducted with small sample sizes and different protocols were used for the application of this therapy.³⁻⁷ In fact, the risk of catheter breakage cannot wholly be attributed to the use of ELT, since even frequent manipulation, a common occurrence in the ELT group, could increase the likelihood of damage. All studies were done with long-term catheters, therefore the exposure to ethanol is longer than in short-term catheters.^{19,23,24}

In relation to the microorganisms involved, CLABSI are usually caused by Gram-positive or polymicrobial infections, whereas in the present study there was a prevalence of Gram-negative and fungal infections, which could be related to the fact that in the majority of the patients the primary pathology was bowel disease, suggesting that the pathogenesis of CLABSI is through the hematogenous dissemination of Gram-negative bacteria.^{28–30,46} However, the heterogeneity of the groups regarding reasons for hospitalization may be seen as a limitation of our study, due to the greater risk of infection depending on the disease which led to hospitalization.

The main limitation of our study was the unavailability of diagnostic methods in our hospital during this trial, which did not allowed us to measure the CRBSI (catheter-related bloodstream infection) rates instead of CLABSI, since the first would be more suitable for research purposes, although CLABSI is most commonly used for epidemiological purposes¹⁴.

Another important limitation was the use of old-fashioned polyurethane catheters brands that are not resistant to alcohol, increasing the risk of catheter breakage. Others limitations associated with the present study also include the small sample size, which did not allow inferences to be made on the effect of ELT when infection rates per 1000 catheter-day were evaluated. We suggest that sample size calculation in next studies should be calculated based per 100 catheter-days due to the short duration of therapy with these catheters. The lack of a placebo group is another limitation but the decision not to include a placebo group was based on the principle of equipoise.⁴⁷

On the other hand, the relevance of this study lies in its randomized clinical trial design, considered the gold standard for the evaluation of health interventions, and the first one that analyzed ELT in the prevention of CLABSI in non-tunneled CICC/FICC, in pediatric patients. The study was well conducted according to rigorous and well-established diagnostic criteria defined by the CDC, and the patients were meticulously evaluated.

Conclusion

Ethanol-lock has a good action in CLABSI prophylaxis, but although there was a reduction in the incidence of CLABSI in the ELT group compared to the controls, no significant difference persisted when the CLABSI rate was standardized for the number per 1000 catheter-days in this study. The ELT group also had a significantly higher incidence of catheter complications related primarily to line breakage, and maybe, this could be reduced with the new generation of alcohol-resistant polyurethane catheters. Therefore, based in this RCT we should not recommend ELT for CLABSI prophylaxis in short-term non-tunneled polyurethane CICC/FICC and further larger clinical trials may be necessary to compare the potential benefits with the demonstrated increase in catheter complications.

Funding: None.

Conflicts of interest: None declared.

References

1. Chhim RF, Crill CM, Collier HK, et al. Ethanol lock therapy: a pilot infusion study in infants. *Ann Pharmacother*. 2015;49:431-436.
2. Pittiruti M, Bertoglio S, Scoppettuolo G, et al. Evidence-based criteria for the choice and the clinical use of the most appropriate lock solutions for central venous catheters (excluding dialysis catheters): a GAVeCeLT consensus. *J Vasc Access*. 2016;17(6):453–464.
3. Flynn PM. Diagnosis and management of central venous catheter-related bloodstream infections in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:1016-1017.
4. Ullman AJ, Cooke ML, Mitchell M, et al. Dressings and securement devices for central venous catheters (CVC). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD010367.
5. Duesing LA, Fawley JA, Wagner AJ. Central venous access in the pediatric population with emphasis on complications and prevention strategies. *Nutr Clin Pract*. 2016;31:490-501
6. Rosado V, Romanelli RM, Camargos PA. Risk factors and preventive measures for catheter-related bloodstream infections. *J Pediatr*. 2011;87:469-477.
7. Alcântara AP, Armond GA, Carneiro IC, Meneses J. Critérios diagnósticos de infecção relacionada à assistência à saúde: neonatologia. [Diagnostic criteria for healthcare-associated infection: neonatology.]. Brasília, DF: ANVISA; 2013. <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/images/documentos/livros/Livro3-Neonatologia.pdf>. Accessed April 9, 2016.
8. Costello JM, Morrow DF, Graham DA, Potter-Bynoe G, Sandora TJ, Laussen PC. Systematic intervention to reduce central line-associated bloodstream infection rates in a pediatric cardiac intensive care unit. *Pediatrics*. 2008;121:915-923.

9. Alonso B, Pérez-Granda MJ, Rodríguez-Huerta A, Rodríguez C, Bouza E, Guembe M. The optimal ethanol lock therapy regimen for treatment of biofilm-associated catheter infections: an in-vitro study. *J Hosp Infect.* 2018.
10. Savage T, Hodge DE, Pickard K, Myers P, Powell K, Cayce JM. Sustained reduction and prevention of neonatal and pediatric central line-associated bloodstream infection following a nurse-driven quality improvement initiative in a pediatric facility. *JAVA.* 2018;23:30-41.
11. McGrath E, Du W, Rajpurkar M. Preemptive ethanol lock therapy in pediatric hematology/oncology patients with catheter-associated bloodstream infection: impact on length of stay, cost, and catheter salvage. *Clin Pediatr.* 2018;57:285-293.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde no 16: Avaliação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência microbiana do ano de 2016. [Patient Safety and Health Service Quality, Bulletin No. 16: Assessment of national indicators for healthcare-related infections and microbial resistance in 2016.] <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/boletim-seguranca-do-paciente-e-qualidade-em-servicos-de-saude-n-16-avaliacao-dos-indicadores-nacionais-das-infeccoes-relacionadas-a-assistencia-a-saude-iras-e-resistencia-microbiana-do-ano-de-2016>. Accessed May 9, 2018.
13. Ares G, Hunter CJ. Central venous access in children. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29:340-346.
14. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Summary of recommendations: guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis.* 2011;52:1087-1099.
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medidas de prevenção de

- infecção relacionada à assistência à saúde. [Measures to prevent healthcare-related infection]. Brasília, DF: ANVISA; 2017. <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3507912/Caderno+4+-+Medidas+de+Prevenção+de+Infecção+Relacionada+à+Assistência+à+Saúde/a3f23dfb-2c54-4e64-881c-fccf9220c373>. Accessed February 22, 2018.
16. Huang EY, Chen C, Abdullah F, et al. Strategies for the prevention of central venous catheter infections: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. *J Pediatr Surg*. 2011;46:2000-2011.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Healthcare Safety Network (NHSN) - Patient Safety Component Manual; 2017. https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/validation/2017/pcmanual_2017.pdf. Accessed August 16, 2017.
18. Webster J, Gillies D, O’Riordan E, Sherriff KL, Rickard CM. Withdrawn: Gauze and tape and transparent polyurethane dressings for central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5):CD003827.
19. Wolf J, Shenep JL, Clifford V, Curtis N, Flynn PM. Ethanol lock therapy in pediatric hematology and oncology. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:18-25.
20. Chambers ST, Peddie B, Pithie A. Ethanol disinfection of plastic-adherent microorganisms. *J Hosp Infect*. 2006;63:193-196.
21. Abu-El-Haija M, Schultz J, Rahhal RM. Effects of 70% ethanol locks on rates of central line infection, thrombosis, breakage and replacement in pediatric intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58:703-708.
22. Salonen BR, Bonnes SL, Vallumsetla N, Varayil JE, Mundi MS, Hurt RT. A prospective double blind randomized controlled study on the use of ethanol locks in HPN patients. *Clin Nutr*. 2017;37:1181-1185.

23. Rahhal R, Abu-El-Haija MA, Fei L, et al. Systematic review and meta-analysis of the utilization of ethanol locks in pediatric patients with intestinal failure. *JPEN J Parenter Enter Nutr.* 2018;42:690-701.
24. Tan M, Lau J, Guglielmo BJ. Ethanol locks in the prevention and treatment of catheter-related bloodstream infections. *Ann Pharmacother.* 2014;48(5):607–615.
25. Chesshyre E, Goff Z, Bowen A, Carapetis J. The prevention, diagnosis and management of central venous line infections in children. *J Infect.* 2015;71 Suppl 1:S59-S75.
26. Gominet M, Compain F, Beloin C, Lebeaux D. Central venous catheters and biofilms: where do we stand in 2017? *APMIS.* 2017;125:365-375.
27. Shenep LE, Shenep MA, Cheatham W, et al. Efficacy of intravascular catheter lock solutions containing preservatives in the prevention of microbial colonization. *J Hosp Infect.* 2011;79:317-322.
28. Wales PW, Kosar C, Carricato M, de Silva N, Lang K, Avitzur Y. Ethanol lock therapy to reduce the incidence of catheter-related bloodstream infections in home parenteral nutrition patients with intestinal failure: preliminary experience. *J Pediatr Surg.* 2011;46:951-956.
29. Sanders J, Pithie A, Ganly P, et al. A prospective double-blind randomized trial comparing intraluminal ethanol with heparinized saline for the prevention of catheter-associated bloodstream infection in immunosuppressed haematology patients. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62:809-815.
30. Ardura MI, Lewis J, Tansmore JL, Harp PL, Dienhart MC, Balint JP. Central catheter-associated bloodstream infection reduction with ethanol lock prophylaxis in pediatric intestinal failure: broadening quality improvement initiatives from hospital to home. *JAMA Pediatr.* 2015;169:324-331.

31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Healthcare Safety Network (NHSN). Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central line-associated Bloodstream Infection). Atlanta: CDC; 2015. [http://www.icdkwt.com/surveillance_out/bsi/BSI-event 2015.pdf](http://www.icdkwt.com/surveillance_out/bsi/BSI-event%202015.pdf). Accessed December 8, 2015.
32. Mermel LA, Alang N. Adverse effects associated with ethanol catheter lock solutions: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:2611-2619.
33. Meckmongkol TT, Costanzo C, Ciullo S, Prasad R, Arthur LG. Hidden morbidity of ethanol lock therapy. *Pediatr Surg Int.* 2018;34:71-74.
34. Öncü S. Optimal dosage and dwell time of ethanol lock therapy on catheters infected with *Candida* species. *Clin Nutr.* 2014;33:360-362.
35. Jones BA, Hull MA, Richardson DS, et al. Efficacy of ethanol locks in reducing central venous catheter infections in pediatric patients with intestinal failure. *J Pediatr Surg.* 2010;45:1287-1293.
36. Rouquayrol MZ, Filho NA. *Epidemiologia & saúde*. [Epidemiology and health]. 7^a edição. Rio de Janeiro: Medsi; 2013.
37. Friis RH, Sellers TA. *Epidemiology for public health practice*. Gaithersburg, MD: Aspen Publishers; 1996.
38. Cruzeiro PC, Camargos PA, Miranda ME. Central venous catheter placement in children: a prospective study of complications in a Brazilian public hospital. *Pediatr Surg Int.* 2006;22:536-540.
39. Maiefski M, Rupp ME, Hermsen ED. Ethanol lock technique: review of the literature. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30:1096-1108.
40. Oliveira C, Nasr A, Brindle M, Wales PW. Ethanol locks to prevent catheter-related bloodstream infections in parenteral nutrition: a meta-analysis. *Pediatrics.*

2012;129:318-329.

41. Crnich CJ, Halfmann JA, Crone WC, Maki DG. The effects of prolonged ethanol exposure on the mechanical properties of polyurethane and silicone catheters used for intravascular access. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26:708-714.
42. Yahav D, Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Gafter U, Paul M. Antimicrobial lock solutions for the prevention of infections associated with intravascular catheters in patients undergoing hemodialysis: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2008;47:83-93.
43. Burrows PE, Mason KP. Percutaneous treatment of low flow vascular malformations. *J Vasc Interv Radiol*. 2004;15:431-445.
44. Wong GA, Armstrong DC, Robertson JM. Cardiovascular collapse during ethanol sclerotherapy in a pediatric patient. *Paediatr Anaesth*. 2006;16:343-346.
45. Hammer FD, Boon LM, Mathurin P, Vanwijck RR. Ethanol sclerotherapy of venous malformations: evaluation of systemic ethanol contamination. *J Vasc Interv Radiol*. 2001;12:595-600.
46. Mokha JS, Davidovics ZH, Samela K, Emerick K. Effects of ethanol lock therapy on central line infections and mechanical problems in children with intestinal failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017;41:625-631.
47. Roth-Cline M, Gerson J, Bright P, Lee CS, Nelson RM. Ethical considerations in conducting pediatric research. *Handb Exp Pharmacol*. 2011;205:219-244.

Table 1. General characteristics of the patients enrolled in the study

Characteristics	Group		p-value
	Ethanol-lock therapy (n=35)	Controls (n=39)	
Sex, n (%)			
Female	19 (25.7)	18 (24.3)	0.485 ^a
Male	16 (21.6)	21 (28.4)	
Age in days, mean (\pm SD)	40.4 (\pm 23.3)	43.0 (\pm 23.7)	0.6357 ^b
Baseline weight, kg, mean (\pm SD)	6.65 (\pm 4.8)	5.47 (\pm 3.4)	0.2149 ^b
Insertion technique, n (%)			
Puncture	28 (37.8)	29 (39.2)	0.565 ^a
Dissection	7 (9.5)	10 (13.5)	
Site of catheter insertion, n (%)			
Internal jugular vein	5 (6.8)	9 (12.1)	0.494 ^c
Subclavian vein	24 (32.4)	26 (35.2)	
Other ^d	6 (8.1)	4 (5.4)	
Catheter insertion time (days), ^e mean (\pm SD)	9.9 (\pm 4.9)	11.9 (\pm 5.1)	0.0914 ^b
Total parenteral nutrition, ^f n (%)	17 (23.0)	22 (29.8)	0.500 ^b
Reasons for hospitalization,^g n (%)			
Gastroesophageal	5 (35.7)	9 (64.3)	0.784 ^c
Intestinal	18 (51.3)	19 (48.7)	
Genitourinary	4 (66.7)	2 (33.3)	
Abdominal wall defects	4 (44.4)	5 (55.6)	
Other	4 (50.0)	4 (50.0)	

SD, standard deviation. ^a Pearson's chi-square test of association; ^b Student's t-test; ^c Fisher's exact test; ^d

External jugular, axillary and femoral veins; ^eFrom insertion to first event; ^fPatients who used total parenteral nutrition during the study; ^gPathology/surgery for which the patient required hospitalization.

Table 2. Comparison of the outcomes between the ethanol lock therapy group and controls

Outcome	Ethanol lock therapy (n=35)	Controls (n=39)	RR (95%CI)	P-value
CLABSI, n (%)	3 (8.6)	12 (30.8)	0.28 (0.086-0.907)	0.0177 ^a
CLABSI (per 1,000 catheter-days) ^b	8.67	25.86	0.34 (0.0607-1.2423)	0.077 ^a
Adverse events, n (%)	24	0	4.54 (2.69-7.66)	0.0001 ^a
Catheter obstruction, n (%)	1 (2.9%)	0	2.14 (1.67-2.74)	0.9459 ^a
Catheters removed, n (%)	13 (37.1)	7 (17.9)	2.06 (0.93-4.59)	0.1104 ^a
CLABSI, n (%)	3 (8.5)	7 (17.9)	0.47 (0.13-1.70)	0.4046 ^a
Catheter breakage, n (%)	10 (28.6)	0	2.56 (1.88-3.47)	0.0005 ^a

CI, confidence interval; CLABSI, central line-associated bloodstream infection; RR, relative risk.

^a Fisher's two-tailed exact test; ^b Central line-associated bloodstream infection (per 1000 catheter-days): result of the frequency of CLABSI multiplied by 1000.

Table 3. Etiological agents involved in the CLABSI (n=74)

Etiological Agents	n (%)
Gram-negative bacteria	9 (60)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 (26.6)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3 (20)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (6.7)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (6.7)
Fungi	6 (40)
<i>Candida albicans</i>	2 (13.3)
<i>Candida non-albicans</i> ^a	4 (26.7)

CLABSI, central line-associated bloodstream infection. ^a *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*.

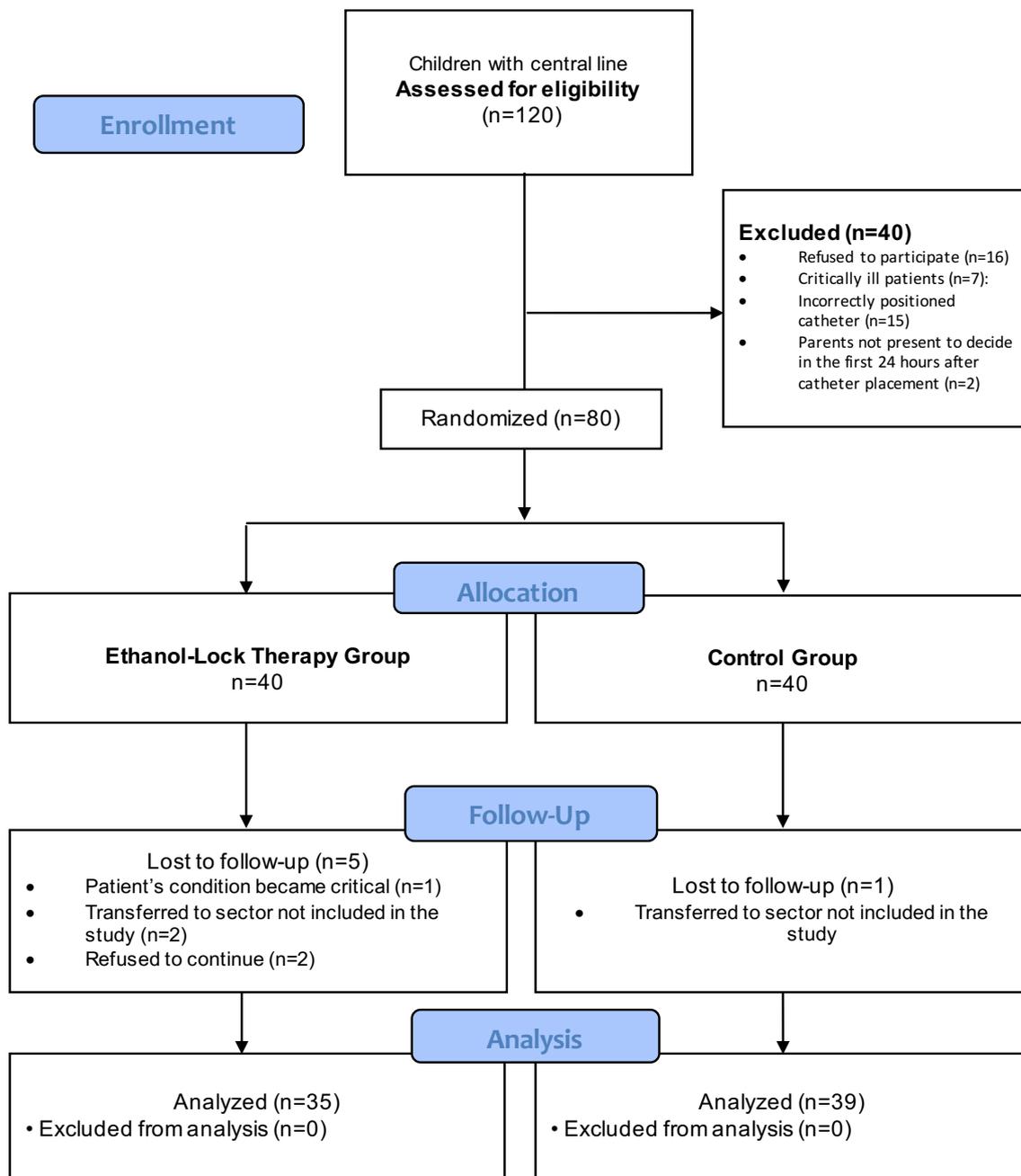


Figure 1. Flowchart of patients throughout the study.

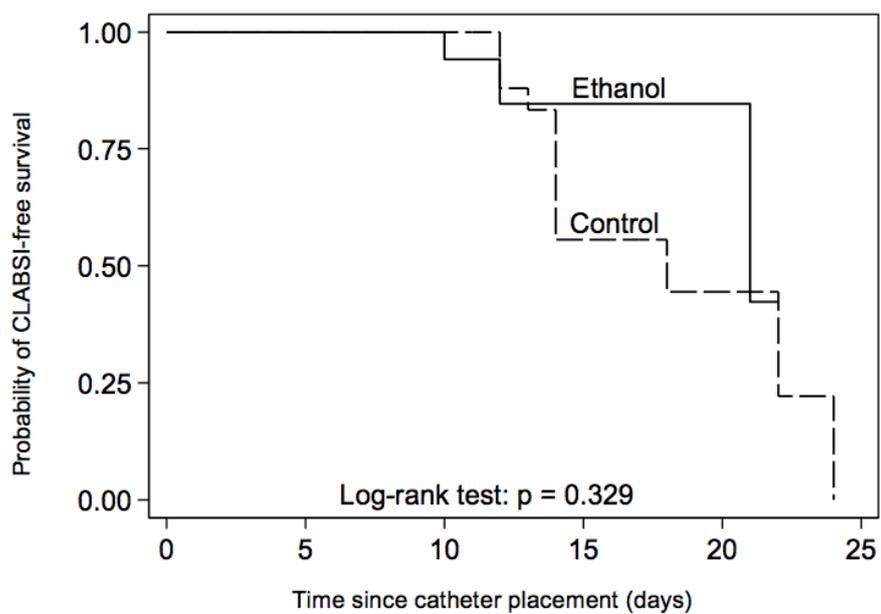


Figure 2. Kaplan-Meier plot for the probability of CLABSI-free survival in the ethanol lock therapy and control groups.

CLABSI, Central line-associated bloodstream infection.

PRODUTO TÉCNICO: Protocolo de Profilaxia de Infecção de Sítio Cirúrgico em Cirurgias Pediátricas

Durante o mestrado foi desenvolvido, em parceria com a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) e com a Cirurgia Pediátrica, o “Protocolo de Profilaxia de Infecção de Sítio Cirúrgico em Cirurgias Pediátricas”. Este protocolo foi adotado pelas equipes de Cirurgia Pediátrica e Neurocirurgia do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) a partir de março de 2017.

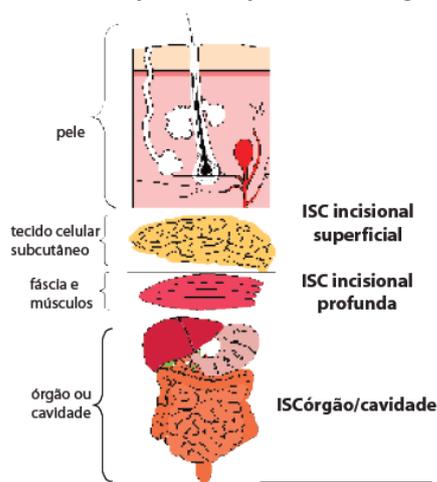
PROFILAXIA DE INFECÇÃO DE SÍTIO CIRÚRGICO EM CIRURGIAS PEDIÁTRICAS
(Bellisa Caldas Lopes / Flávia Augusta de Orange / Luciana Santana Lima / Suzana Vieira da Cunha Ferraz)

1. DEFINIÇÃO DE INFECÇÃO DE SÍTIO CIRÚRGICO (ISC)

A ANVISA define as Infecções do Sítio Cirúrgico (ISC) como infecções relacionadas a procedimentos cirúrgicos, com ou sem colocação de implantes, em pacientes internados e ambulatoriais, sendo classificadas conforme os planos acometidos ilustrados na figura 01.

Os critérios, recentemente revisados pela ANVISA consideram o diagnóstico de ISC até 30 dias nos procedimentos realizados sem implante e até 90 dias aqueles com colocação de implantes.¹

Figura 01 – Classificação da Infecção do Sítio Cirúrgico (ISC)



2. CONCEITOS BÁSICOS

- **Cirurgia Limpa**
Procedimento cirúrgico no qual não ocorre invasão do trato respiratório, digestivo ou genitourinário. Trata-se de ferida não infectada.²
- **Cirurgia Potencialmente Contaminada**
Procedimento no qual ocorre invasão dos tratos respiratório, digestivo ou genitourinário, porém com adequado controle da contaminação.²
- **Cirurgia Contaminada**
Traumas agudos, inflamação não purulenta. Procedimentos com quebra importante da assepsia. Operações com grandes rupturas na técnica estéril

PROFILAXIA DE INFECÇÃO DE SÍTIO CIRÚRGICO EM CIRURGIAS PEDIÁTRICAS

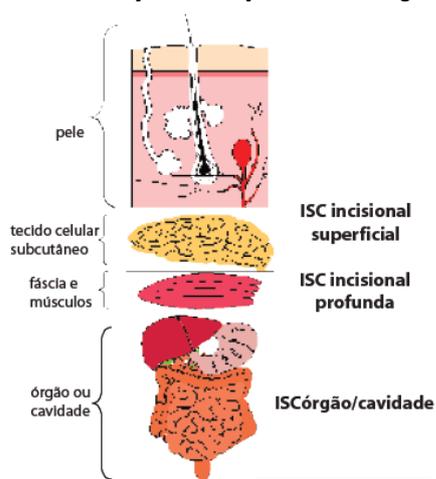
(Bellisa Caldas Lopes / Flávia Augusta de Orange / Luciana Santana Lima / Suzana Vieira da Cunha Ferraz)

1. DEFINIÇÃO DE INFECÇÃO DE SÍTIO CIRÚRGICO (ISC)

A ANVISA define as Infecções do Sítio Cirúrgico (ISC) como infecções relacionadas a procedimentos cirúrgicos, com ou sem colocação de implantes, em pacientes internados e ambulatoriais, sendo classificadas conforme os planos acometidos ilustrados na figura 01.

Os critérios, recentemente revisados pela ANVISA consideram o diagnóstico de ISC até 30 dias nos procedimentos realizados sem implante e até 90 dias aqueles com colocação de implantes.¹

Figura 01 – Classificação da Infecção do Sítio Cirúrgico (ISC)



2. CONCEITOS BÁSICOS

- **Cirurgia Limpa**
Procedimento cirúrgico no qual não ocorre invasão do trato respiratório, digestivo ou genitourinário. Trata-se de ferida não infectada.²
- **Cirurgia Potencialmente Contaminada**
Procedimento no qual ocorre invasão dos tratos respiratório, digestivo ou genitourinário, porém com adequado controle da contaminação.²
- **Cirurgia Contaminada**
Traumas agudos, inflamação não purulenta. Procedimentos com quebra importante da assepsia. Operações com grandes rupturas na técnica estéril

- Preparo das Mãos: Escovação com clorexidina degermante 2%;
- Manutenção da Antibioticoprofilaxia após a cirurgia: Não recomendamos. A presença de drenos não deve prolongar a Antibioticoprofilaxia.⁴

5. INDICAÇÕES DE ANTIBIOTICOPROFILAXIA^{3,4}

- Cirurgias Limpas (Procedimentos onde há graves consequências se infecção);
- Cirurgias Potencialmente Contaminadas;
- Cirurgias Contaminadas.

6. ASPECTOS CRÍTICOS DA ANTIBIOTICOPROFILAXIA^{3,4}

- Antimicrobiano adequado;
- Dose adequada para o peso;
- Manutenção dos níveis terapêuticos durante a cirurgia.

7. QUANDO, QUANTO E POR QUANTO TEMPO FAZER A ANTIBIOTICOPROFILAXIA?

• QUANDO?

Iniciar 1 hora antes da incisão, para que atinja níveis séricos adequados no momento da incisão cirúrgica.

Obs: Agentes como fluorquinolonas e vancomicina requerem administração 2h antes da incisão.⁴

• QUANTO?

De acordo com o peso do paciente (vide protocolo).⁴

• POR QUANTO TEMPO?

Enquanto durar o procedimento cirúrgico, devendo ser repetido a depender da meia vida do antibiótico (procedimentos com grande sangramento, duração maior que 4h e em pacientes obesos). Não é necessária a realização de exames para suspensão dos antimicrobianos, devendo ser realizados se houver indicação clínica.⁴

8. POR QUE NÃO PROLONGAR A ANTIBIOTICOPROFILAXIA POR MAIS QUE 24 HORAS?

- Promove alterações da microbiota do indivíduo e do perfil microbiológico da instituição;
- Aumento da resistência bacteriana;
- Predisposição a colite por *Clostridium difficile*.⁴

PROTOCOLO DE ANTIBIOTICOPROFILAXIA EM CIRURGIAS PEDIÁTRICAS^{3,5}

CIRURGIA	ANTIBIÓTICO	DOSE	DURAÇÃO
Torácica (Malformações pulmonares, Hérnia diafragmática, Oncológicas, Mediastinais)	Cefazolina	30mg/Kg	Intra-Operatório
Atresia de Esófago < 48h de vida	Ampicilina + Gentamicina	25mg/Kg 5mg/Kg	24h
> 48h de vida	Cefazolina + Amicacina	30mg/Kg 15mg/Kg	
Gastrosquise e Onfalocele rota < 48h de vida	Ampicilina + Gentamicina	25mg/Kg 5mg/Kg	24h
> 48h de vida	Clindamicina + Amicacina	10mg/Kg 15mg/Kg	
Gastro-duodenal sem obstrução (GTT, Fundoplicatura) Delgado SEM obstrução (Cisto de duplicação) Biliares (Cisto de colédoco, Atresia de vias biliares)	Cefazolina	30mg/Kg	Intra-Operatório
Se sinais de colestase	Ceftriaxone	50mg/Kg	
Delgado COM obstrução (Atresias jejunoileais, Volvo, Divertículo de Meckel, Íleo meconial, Invaginação intestinal)	Clindamicina + Gentamicina	10mg/Kg 5mg/Kg	24h
Se RN < 48h	Ampicilina + Gentamicina	25mg/Kg 5mg/Kg	24h

Se RN > 48h	Clindamicina + Amicacina	10mg/Kg 15mg/Kg	
Apendicite	Gentamicina + Metronidazol	5mg/Kg 10mg/Kg	Intra-Operatório (Manter como terapêutica, se complicada)
Colorretal (RTI, AAR, Megacólon congênito, Atresias, Fistulectomia perianal)	Clindamicina + Gentamicina	10mg/Kg 5mg/Kg	Intra-Operatório (Manter por 24h se obstrução intestinal)
Se RN < 48h	Ampicilina + Gentamicina	25mg/Kg 5mg/Kg	
Se RN > 48h	Clindamicina + Amicacina	10mg/Kg 15mg/Kg	
Instrumentação TGU (Cistoscopia, pielografia)	Cefazolina	30mg/Kg	Intra-Operatório
Cirurgias sem invasão do TGU (Hipospádia, Nefrectomia)			
Com invasão do TGU (Pieloplastia, Reimplante de ureter, Vesicostomia, Derivações urinárias, Extrofia de bexiga)			
TGU + TGI (Ampliação vesical, Extrofia de cloaca)			
	Gentamicina + Metronidazol	5mg/Kg 10mg/Kg	
Cabeça e Pescoço (Cisto/fistula branquial ou do ducto tireoglosso)	Cefazolina	30mg/Kg	Intra-Operatório
Se invasão de cavidade oral, uso de prótese	Cefazolina + Clindamicina	30mg/Kg 10mg/Kg	

Neurocirurgia (MMC rota < 24h)	Oxacilina + Gentamicina	25mg/Kg (RNPT) e 50mg/Kg (RNT) 5mg/Kg	24h
MMC rota ≥ 24h			LCR com 24h
Demais (DVP)	Cefazolina	30mg/Kg	24h

9. CASOS ESPECIAIS

- **Quando utilizar a vancomicina como antibioticoprofilaxia em substituição à cefazolina?**³
 - Crianças colonizadas com MRSA (considerar descolonização);
 - Uso de mais de 2 esquemas de antimicrobianos e/ou >30 dias de internamento.
- **Paciente com bacteriúria ou infecção do trato urinário (ITU) no pré-operatório de cirurgias urológicas:**³
 - Tratar antes do procedimento e realizar cirurgia após urocultura negativa;
 - Pacientes com ITU recorrente no pré-operatório: Discutir com a CCIH e médico assistente.
- **Pacientes em uso de Antibioticoterapia:**⁴
 - Dose extra dos antimicrobianos em uso 1h antes da incisão cirúrgica (caso se enquadre e atinja os microrganismos implicados na ISC) ou antibioticoprofilaxia complementar com cobertura para o sítio cirúrgico (se necessário, discutir com a CCIH).
- **Aminoglicosídeos:**⁴
 - Realizar dose complementar 1h antes da cirurgia, se última dose há mais de 12h.
- **Pacientes colonizados com microrganismos multirresistentes:**
 - Programar a antibioticoprofilaxia consultando a CCIH.

“Deve-se ter em mente que os antibióticos não suprem os cuidados habituais de assepsia e antisepsia, nem dispensam os princípios fundamentais de tratamento das infecções cirúrgicas”.

Pedro Abdala, 1956.

10. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Anvisa. Brasília; 2017. p. 80.
2. CDC, NHSN. CDC / NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. Surveill Defin. 2014;2015(January):1–24.
3. Bratzler DW, Dellinger EP. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Am J Heal Pharm. 2013;70:195–283.
4. World Health Organization. Global guidelines for the prevention of surgical site infection. 2016.
5. Calil R, Caldas J. Uso Racional e Seguro de Antibióticos em Neonatologia. UNICAMP. Brasil; 2012. p. 1–19.

VI. CONCLUSÕES

A partir dos resultados obtidos, pode-se concluir que o *ethanol-lock* foi efetivo em reduzir a frequência percentual de IPCS/CVC no grupo EL comparado ao grupo controle com resultados estatisticamente significantes, entretanto, não houve diferença significativa na análise por densidade de incidência. Dessa forma, o *ethanol-lock* não deve ser recomendado para profilaxia da IPCS/CVC em cateteres duplo lúmen não tunelizados de poliuretano, necessitando de mais estudos.

Com relação aos efeitos adversos do *ethanol-lock*, todos foram transitórios e bem tolerados, não consistindo em uma limitação para a realização da ELT em cateteres de curta permanência.

Outro objetivo desse ensaio clínico foi avaliar o dano do *ethanol-lock* à integridade do cateter de poliuretano, sendo observado uma alta incidência de fratura de cateter no grupo EL e ausência de fraturas no grupo controle. Desse modo, devem ser estimulados novos ensaios clínicos com cateteres de poliuretano de gerações mais novas álcool-resistentes.

Conclui-se que o uso do *ethanol-lock* na prevenção da infecção relacionada ao cateter venoso central de curta permanência de poliuretano apresenta resultados promissores, devendo-se estimular a realização de ensaios clínicos mais amplos que comparem os seus potenciais benefícios com o aumento demonstrado nas complicações sobre o cateter.

VII. SUGESTÕES E RECOMENDAÇÕES

7.1 Recomendações para a prática clínica

Tendo em vista os resultados obtidos nesta pesquisa, são feitas as seguintes sugestões para a prática clínica:

- As recomendações do CDC com relação ao *bundle* de inserção e manutenção de cateter venoso central devem ser seguidas rigorosamente;
- A frequência de infecção na Instituição permanece alta e, portanto, medidas que possam diminuí-las devem ser estimuladas. Desse modo, sugerimos a implantação de um Time de Acessos Vasculares, para melhor monitoramento das indicações, prevenção de complicações e manejo dos acessos vasculares.

7.2 Recomendações para futuras pesquisas

Para futuras pesquisas, propomos as seguintes recomendações:

- Novas pesquisas, com tamanho amostral maior, calculadas com base em medidas cateter-dia (intensidade da exposição dos pacientes aos cateteres centrais) devem ser estimuladas;
- Estudos que avaliem especificamente os efeitos físicos do *ethanol-lock* sobre a integridade dos cateteres de poliuretano com base no tempo de exposição;
- Realização de ensaios clínicos randomizados que avaliem a ocorrência de trombose em todos os pacientes, grupo *ethanol-lock* e grupo controle, com exames de imagem, e avaliação da presença de trombos no lúmen dos cateteres, bem como a ocorrência de efeitos adversos.

VIII. REFERÊNCIAS

1. Ares G, Hunter CJ. Central venous access in children. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29(3):340–6.
2. Duesing LA, Fawley JA, Wagner AJ. Central Venous Access in the Pediatric Population With Emphasis on Complications and Prevention Strategies. *Nutr Clin Pract.* 2016;31(4):490–501.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Healthcare Safety Network (NHSN) - Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and non-central line-associated Bloodstream Infection) [Internet]. 2017 [acesso em 30 ago 2017]. p. 4:1-38. Disponível em: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/validation/2017/pcsmanual_2017.pdf
4. Flynn PM. Diagnosis and management of central venous catheter-related bloodstream infections in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(11):1016–7.
5. Ullman AJ, Cooke ML, Mitchell M, Lin F, New K, Long DA, et al. Dressings and securement devices for central venous catheters (CVC). *Cochrane Database Syst Rev.* 11 de setembro de 2015;(9):CD010367.
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde [Internet]. 2017 [acesso em 22 fev 2018]. p. 201. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3507912/Caderno+4+-+Medidas+de+Prevenção+de+Infecção+Relacionada+à+Assistência+à+Saúde/a3>

f23dfb-2c54-4e64-881c-fccf9220c373

7. Chopra V, Flanders SA, Saint S, Woller SC, O'Grady NP, Safdar N, et al. The Michigan appropriateness guide for intravenous catheters (MAGIC): Results from a multispecialty panel using the RAND/UCLA Appropriateness Method. *Ann Intern Med.* 2015;163(6):S1–39.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Healthcare Safety Network (NHSN) - Patient Safety Component Manual [Internet]. 2017 [acesso em 16 ago 2017]. Disponível em: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/validation/2017/pcsmanual_2017.pdf
9. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Summary of Recommendations: Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related Infections. *Clin Infect Dis.* 2011;52(9):1087–99.
10. Rosado V, Romanelli RM de C, Camargos P a M. Risk factors and preventive measures for catheter-related bloodstream infections. *J Pediatr (Rio J).* 2011;87(6):469–77.
11. Cruzeiro PCF, Camargos PAM, Miranda ME. Central venous catheter placement in children: a prospective study of complications in a Brazilian public hospital. *Pediatr Surg Int.* 2006;22(6):536–40.
12. World Health Organization. Global guidelines for the prevention of surgical site infection [Internet]. 2016 [acesso em 14 fev 2017]. Disponível em: <http://www.who.int/gpsc/ssi-guidelines/en/>
13. Huang EY, Chen C, Abdullah F, Aspelund G, Barnhart DC, Calkins CM, et al. Strategies for the prevention of central venous catheter infections: an American

- Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. *J Pediatr Surg.* 2011;46(10):2000–11.
14. Arvaniti K, Lathyris D, Blot S, Apostolidou-Kiouti F, Koulenti D, Haidich A-B. Cumulative Evidence of Randomized Controlled and Observational Studies on Catheter-Related Infection Risk of Central Venous Catheter Insertion Site in ICU Patients: A Pairwise and Network Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2017;45(4):437–48.
 15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Relatório da Autoavaliação Nacional das Práticas de Segurança do Paciente em Serviços de Saúde – 2017 - [Internet]. 2018 [acesso em 8 jul 2018]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/459495/Relatório+com+os+resultados+da+Autoavaliação+2017/8c243765-5190-46d2-a9ee-52f53cda2294>
 16. Costello JM, Morrow DF, Graham DA, Potter-Bynoe G, Sandora TJ, Laussen PC. Systematic Intervention to Reduce Central Line-Associated Bloodstream Infection Rates in a Pediatric Cardiac Intensive Care Unit. *Pediatrics.* 2008;121(5):915–23.
 17. Alcântara AP, Armond GA, Carneiro ICRS, Meneses J. Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde - Neonatologia [Internet]. 2013 [acesso em 9 abr 2016]. Disponível em: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/images/documentos/livros/Livro3-Neonatologia.pdf>
 18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Programa Nacional de Prevenção e Controle de Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde [Internet]. 2016 [acesso em 8 jul 2018]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3074175/PNPCIRAS+2016->

2020/f3eb5d51-616c-49fa-8003-0dcb8604e7d9

19. Alonso B, Pérez-Granda MJ, Rodríguez-Huerta A, Rodríguez C, Bouza E, Guembe M. The optimal ethanol lock therapy regimen for treatment of biofilm-associated catheter infections: an in-vitro study. *J Hosp Infect.* 2018; 100(3):e187-e195;
20. Dudeck MA, Edwards JR, Allen-Bridson K, Gross C, Malpiedi PJ, Peterson KD, et al. National healthcare safety network report, data summary for 2013, device-associated module. *Am J Infect Control.* 2015;43(3):206–21.
21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 16: Avaliação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência microbiana do ano de 2016 [Internet]. Vol. 16. 2016 [acesso em 9 mai 2018]. Disponível em: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/boletim-de-seguranca-do-paciente-e-qualidade-em-servicos-de-saude-n-13-avaliacao-dos-indicadores-nacionais-das-infeccoes-relacionadas-a-assistencia-a-saude-iras-e-resistencia-micro>
22. Webster J, Gillies D, O’Riordan E, Sherriff KL, Rickard CM. Gauze and tape and transparent polyurethane dressings for central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(5):CD003827.
23. Chesshyre E, Goff Z, Bowen A, Carapetis J. The prevention, diagnosis and management of central venous line infections in children. *J Infect.* 2015;71 Suppl 1(S1):S59-75.

24. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde [periódico on line]. 2017. [acesso em 11 mar 2017]. Vol 2: p. 80. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3507912/Caderno+2+-+Crit%C3%A9rios+Diagn%C3%B3sticos+de+Infec%C3%A7%C3%A3o+Relacionada+%C3%A0+Assist%C3%Aancia+%C3%A0+Sa%C3%BAde/7485b45a-074f-4b34-8868-61f1e5724501>
25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Corrente Sanguínea: Critérios Nacionais de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde [Internet]. 2009 [acesso em 8 dez 2015]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/manuais/correntesanguinea.pdf>
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Healthcare Safety Network (NHSN) - Surveillance Definitions for Specific Types of Infections [Internet]. 2015 [acesso em 25 dez 2015]. p. 1–24. Disponível em: <http://admin.inicc.org/media/2015-CDCNHSN-ALLDA-HAI-Definitions.pdf>
27. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde [periódico on line]. 2017 [acesso em 22 fev 2018]. Vol 2: p. 80. Disponível em: www.anvisa.gov.br
28. Gominet M, Compain F, Beloin C, Lebeaux D. Central venous catheters and biofilms: where do we stand in 2017? *APMIS*. 2017;125(4):365–75.
29. Safdar N, Maki DG. The pathogenesis of catheter-related bloodstream infection with noncuffed short-term central venous catheters. *Intensive Care Med*. 2004;30(1):62–7.

30. Wolf J, Shenep JL, Clifford V, Curtis N, Flynn PM. Ethanol lock therapy in pediatric hematology and oncology. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(1):18–25.
31. Shenep LE, Shenep MA, Cheatham W, Hoffman JM, Hale A, Williams BF, et al. Efficacy of intravascular catheter lock solutions containing preservatives in the prevention of microbial colonization. *J Hosp Infect*. 2011;79(4):317–22.
32. Institute for Healthcare Improvement (IHI). Improvement Stories: What is a Bundle? [Internet]. Cambridge, MA. 2016 [acesso em 21 jul 2018]. Disponível em: <http://www.ihl.org/resources/Pages/ImprovementStories/WhatIsaBundle.aspx>
33. Institute for Healthcare Improvement (IHI). How-to Guide : Prevent Central Line Associated Bloodstream Infections (CLABSI) [Internet]. Cambridge, MA. 2012 [acesso em 04 ago 2018]. Disponível em: <http://www.ihl.org/resources/Pages/Tools/HowtoGuidePreventCentralLineAssociatedBloodstreamInfection.aspx>.
34. Janum S, Zingg W, Classen V, Afshari A. Bench-to-bedside review: Challenges of diagnosis, care and prevention of central catheter-related bloodstream infections in children. *Crit Care*. 2013;17(4):238.
35. Bundy DG, Gaur AH, Billett AL, He B, Colantuoni EA, Miller MR. Preventing CLABSIs Among Pediatric Hematology/Oncology Inpatients: National Collaborative Results. *Pediatrics*. 2014;134(6):e1678–85.
36. Savage T, Hodge DE, Pickard K, Myers P, Powell K, Cayce JM. Sustained Reduction and Prevention of Neonatal and Pediatric Central Line-Associated Bloodstream Infection Following a Nurse-Driven Quality Improvement Initiative in a Pediatric Facility. *J Assoc Vasc Access*. 2018;23(1):30–41.

37. Wales PW, Kosar C, Carricato M, de Silva N, Lang K, Avitzur Y. Ethanol lock therapy to reduce the incidence of catheter-related bloodstream infections in home parenteral nutrition patients with intestinal failure: preliminary experience. *J Pediatr Surg.* 2011;46(5):951–6.
38. Sanders J, Pithie A, Ganly P, Surgenor L, Wilson R, Merriman E, et al. A prospective double-blind randomized trial comparing intraluminal ethanol with heparinized saline for the prevention of catheter-associated bloodstream infection in immunosuppressed haematology patients. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(4):809–15.
39. Salonen BR, Bonnes SL, Vallumsetla N, Varayil JE, Mundi MS, Hurt RT. A prospective double blind randomized controlled study on the use of ethanol locks in HPN patients. *Clin Nutr.* 2017;1–5.
40. Pittiruti M, Bertoglio S, Scoppettuolo G, Biffi R, Lamperti M, Dal Molin A, et al. Evidence-based criteria for the choice and the clinical use of the most appropriate lock solutions for central venous catheters (excluding dialysis catheters): a GAVeCeLT consensus. *J Vasc Access.* 2016;17(6):453–64.
41. Abu-El-Haija M, Schultz J, Rahhal RM. Effects of 70% Ethanol Locks on Rates of Central Line Infection, Thrombosis, Breakage and Replacement in Pediatric Intestinal Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(6):1.
42. Chambers ST, Peddie B, Pithie A. Ethanol disinfection of plastic-adherent microorganisms. *J Hosp Infect.* 2006;63(2):193–6.
43. Mokha JS, Davidovics ZH, Samela K, Emerick K. Effects of Ethanol Lock Therapy on Central Line Infections and Mechanical Problems in Children With

- Intestinal Failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017;41(4):625–31.
44. McGrath E, Du W, Rajpurkar M. Preemptive Ethanol Lock Therapy in Pediatric Hematology/Oncology Patients With Catheter-Associated Bloodstream Infection: Impact on Length of Stay, Cost, and Catheter Salvage. *Clin Pediatr (Phila).* 2018;57(3):285–93.
 45. Tan M, Lau J, Guglielmo BJ. Ethanol Locks in the Prevention and Treatment of Catheter-Related Bloodstream Infections. *Ann Pharmacother.* 2014;48(5):607–15.
 46. Ardura MI, Lewis J, Tansmore JL, Harp PL, Dienhart MC, Balint JP. Central Catheter–Associated Bloodstream Infection Reduction With Ethanol Lock Prophylaxis in Pediatric Intestinal Failure. *JAMA Pediatr.* 2015;169(4):324.
 47. Jones BA, Hull MA, Richardson DS, Zurakowski D, Gura K, Fitzgibbons SC, et al. Efficacy of ethanol locks in reducing central venous catheter infections in pediatric patients with intestinal failure. *J Pediatr Surg.* 2010;45(6):1287–93.
 48. Meckmongkol TT, Costanzo C, Ciullo S, Prasad R, Arthur LG. Hidden morbidity of ethanol lock therapy. *Pediatr Surg Int.* 2018;34(1):71–4.
 49. Mezoff EA, Fei L, Troutt M, Klotz K, Kocoshis SA, Cole CR. Ethanol Lock Efficacy and Associated Complications in Children with Intestinal Failure. *J Parenter Enter Nutr.* 2016;40(6):815–9.
 50. Mermel LA, Alang N. Adverse effects associated with ethanol catheter lock solutions: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(10):2611–9.
 51. Rahhal R, Abu-El-Haija MA, Fei L, Ebach D, Orkin S, Kiscaden E, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Utilization of Ethanol Locks in Pediatric Patients With Intestinal Failure. *J Parenter Enter Nutr.* 2018; 42(4):690-

701;

52. Crnich CJ, Halfmann JA, Crone WC, Maki DG. The Effects of Prolonged Ethanol Exposure on the Mechanical Properties of Polyurethane and Silicone Catheters Used for Intravascular Access. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26(08):708–14.
53. Mermel LA, Alang N. Adverse effects associated with ethanol catheter lock solutions: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(10).
54. Robbins Tighe SL. Clinical Application of Prophylactic Ethanol Lock Therapy in Pediatric Patients With Intestinal Failure. *Gastroenterol Nurs*. 2016;39(5):376–84.
55. Opilla MT, Kirby DF, Edmond MB. Use of ethanol lock therapy to reduce the incidence of catheter-related bloodstream infections in home parenteral nutrition patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2007;31(4):302–5.
56. Chhim RF, Crill CM, Collier HK, Arnold SR, Pourcyrous M, Meibohm B, et al. Ethanol lock therapy: a pilot infusion study in infants. *Ann Pharmacother*. 2015;49(4):431–6.
57. Wong GA, Armstrong DC, Robertson JM. Cardiovascular collapse during ethanol sclerotherapy in a pediatric patient. *Paediatr Anaesth*. 2006;16(3):343–6.
58. Burrows PE, Mason KP. Percutaneous Treatment of Low Flow Vascular Malformations. *J Vasc Interv Radiol*. 2004;15(5):431–45.
59. Hammer FD, Boon LM, Mathurin P, Vanwijck RR. Ethanol sclerotherapy of venous malformations: Evaluation of systemic ethanol contamination. *J Vasc Interv Radiol*. 2001;12(5):595–600.
60. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Healthcare Safety

Network (NHSN) - Bloodstream Infection Event (Central Line- Associated Bloodstream Infection and Non-central line-associated Bloodstream Infection) [Internet]. 2015 [acesso em 8 dez 2015]. Disponível em: http://www.icdkwt.com/surveillance_out/bsi/BSI-event 2015.pdf

61. Upadhyayula S, Kambalapalli M, Harrison CJ. Safety of anti-infective agents for skin preparation in premature infants. *Arch Dis Child*. 2007;92(7):646–7.
62. Moher D, Schulz KF, Altman D. The CONSORT Statement: Revised Recommendations for Improving the Quality of Reports of Parallel-Group Randomized Trials. 2013;285(15):11–5.
63. Sharma V, Sharma A, Kumar V, Aggarwal S. Disulfiram-like reaction with ornidazole. *J Postgrad Med*. 2016;55(4):292–3.
64. Karamanakos PN, Pappas P, Boumba VA, Thomas C, Malamas M, Vougiouklakis T, et al. Pharmaceutical agents known to produce disulfiram-like reaction: effects on hepatic ethanol metabolism and brain monoamines. *Int J Toxicol*. 2007;26(5):423–32.

APÊNDICES

APÊNDICE I - Ficha Clínica do Paciente Submetido ao Implante de Cateter Venoso Central

Formulário N°:		Data:		Hora:	
IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE					
Nome				Sexo	0. Feminino () 1. Masculino ()
DN		Idade		Peso	
Data do Internamento			Registro		
Local de Internamento	0. 2º HGP ()	1. Berçário ()		2. UTI Ped ()	
Local de realização do AVC	0. Bloco Cirúrgico ()	1. Berçário ()		2. UTI Ped ()	
INFORMAÇÕES SOBRE A INSERÇÃO DO CVC					
Antissepsia	0. Clorexidina Degermante 2% + Clorexidina Aquosa 1% ()		2. Clorexidina Degermante 2% + Clorexidina Alcoólica > 0,5% ()		
	1. Clorexidina Aquosa 1% ()		3. Clorexidina Alcoólica > 0,5% ()		4. Outro ()
Técnica	0. Punção ()		1. Dissecção ()		
Sítio de Inserção	0. VJID () 1. VJIE () 2. VJED () 3. VJEE ()	4. VSCD () 5. VSCE () 6. VAxD () 7. VAxE ()	8. VFD () 9. VFE () 10. VSfD () 11. VSfE ()	Tam. do Cateter	0. 4 Fr () 1. 5 Fr () 2. 7 Fr ()
Primeiro AVC deste internamento?			0. NÃO ()		1. SIM ()
Nº Acessos venosos centrais (AVC) neste internamento			0. Nenhum ()		2. Dois ()
			1. Um ()		3. Três ou mais ()
Troca de AVC? (Se troca, especificar o motivo abaixo)			0. NÃO ()		1. SIM ()
0. IAVC () 1. IPCS/CVC ()		2. Exteriorização do CVC () 3. Obstrução ()		4. Trombose () 5. Fratura do CVC () 6. Não se aplica ()	
Cateter Venoso Central Duplo Lúmen (Obrigatório)			0. NÃO ()		1. SIM ()

APÊNDICE II - Lista de Checagem

Formulário N°:		Data:			
Pesquisador:					
IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE					
Nome					
DN		Idade			
Peso		Registro			
Endereço					
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO					
Paciente com idade entre 0 e 5 anos		SIM	NÃO		
Paciente com peso maior ou igual a 2Kg		SIM	NÃO		
Paciente acompanhados pela CIPE que estão em uso de CVC de duplo lúmen e de curta duração		SIM	NÃO		
Paciente com CVC implantados no Bloco Cirúrgico, Berçário ou UTI Pediátrica		SIM	NÃO		
Paciente com posicionamento adequado do CVC confirmado por radioescopia durante o procedimento e/ou radiografia pós-procedimento.		SIM	NÃO		
Paciente com cateter implantado há no máximo 24h		SIM	NÃO		
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO					
CVC inserido em situação de emergência médica, não sendo possível assegurar adesão a uma técnica asséptica		SIM	NÃO		
Paciente com história prévia de hipersensibilidade, reação ou alergia ao etanol		SIM	NÃO		
Pacientes graves, os quais necessitam de uso ininterrupto de ambos os lúmens do CVC com drogas de infusão contínua, não podendo ficar com apenas um lúmen em uso pelo período de 4h		SIM	NÃO		
ELEGÍVEL	SIM	NÃO	TCLE	SIM	NÃO
Observações:					
EXCLUÍDO ()			INCLUÍDO ()		
N° da Pesquisa:					

APÊNDICE III – TCLE

Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(PARA RESPONSÁVEL LEGAL PELO MENOR DE 18 ANOS - Resolução
466/12)**

Pesquisa “EFETIVIDADE DA ALCOOLIZAÇÃO INTRALUMINAL NA PREVENÇÃO DE INFECÇÃO DE CATETER VENOSO CENTRAL DE CURTA PERMANÊNCIA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO”.

Olá pai/mãe ou senhor (a) responsável! Seu (sua) filho (a)/menor pelo qual é responsável está sendo convidado(a) a participar da pesquisa acima. Antes de decidir se ele (a) participará, é importante que você entenda porque o estudo está sendo feito e o que envolverá. Faça perguntas à pesquisadora se algo não estiver claro ou se quiser mais informações.

Esta pesquisa tem por objetivo utilizar o álcool dentro do cateter central do paciente para avaliar se ocorre diminuição das infecções desses cateteres. Você é quem decide se autoriza que seu filho (a)/ menor pelo qual é responsável participe ou não deste estudo. Se decidir deixa-lo participar, após assinar esse termo de consentimento, ele será sorteado para um dos grupos do estudo, onde um grupo receberá a alcoolização do cateter e o outro não. Caso seja sorteado para o grupo que receberá o álcool, nas primeiras 24h após ter sido inserido o cateter, será colocado diariamente um volume de álcool que irá apenas preencher o interior do cateter central pelo período de 2 horas em cada via, separadamente. É importante que saiba que durante esse tempo não poderá ser administrada nenhuma medicação naquela via do cateter. Após essas 2 horas o álcool será aspirado e inserido 5-10ml de soro fisiológico para limpar cateter por dentro. Caso não se consiga retirar o álcool, não se preocupe, pois esse volume não é suficiente pra que seja tóxico para a criança.

Mesmo que você decida por deixar seu filho participar, você pode retirá-lo (a) do estudo a qualquer momento e sem dar justificativas, e caso não concorde com sua participação, ele continuará sendo tratado no IMIP, sem prejuízo algum ao seu tratamento. Também é importante que saiba que a qualquer momento o paciente poderá

ser retirado do estudo caso se torne inelegível (não ter certas características para continuar no estudo) e você será comunicado de imediato e serão explicados os motivos.

Nós não queremos causar danos para o seu filho, mas ele poderá sentir alguns sintomas, que normalmente passam rápido, como: tonturas, dor de cabeça, “vermelhidão da pele”, vontade de vomitar, alteração do humor, dor abdominal, “manchas na pele que coçam”, espirros, fala arrastada, sentir gosto de álcool, dor no peito e falta de ar. Também é importante que saiba que pacientes que usam cateteres venosos centrais têm risco de desenvolver trombose (coagulação do sangue no vaso no qual está o cateter que pode impedir em parte ou totalmente a passagem de sangue naquele local), mas isso só foi visto em outros tipos de cateteres diferentes do que será usado nas crianças participantes da pesquisa e somente depois de 80 dias com o mesmo cateter.

Caso concorde que a criança faça parte do estudo pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável. Para voluntários (as) acima de 9 anos, além deste termo receberão o Termo de Assentimento que deverá ser lido e assinado (ou digital) pelo paciente.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, sem identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o segredo sobre a participação do/a voluntário (a).

A participação da criança sob sua responsabilidade não lhe trará gastos e também não haverá nenhum tipo de pagamento financeiro. Pode ser que seu ela não tenha nenhum benefício direto com este estudo. Mas, as informações que obtivermos poderão nos ajudar reduzir infecções associadas a uso de cateteres venosos centrais em outras crianças.

Pesquisadora responsável:

Bellisa Caldas Lopes – Residente de Cirurgia Pediátrica

Contato: 81 98250 1205 / E-mail: bellisacaldas@gmail.com

Rua dos Coelhoos, Conde da Boa Vista, Recife-PE.

Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre esta pesquisa, entre em contato com o comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do IMIP (CEP-IMIP) que objetiva defender os interesses dos participantes, respeitando seus direitos e contribuir para o desenvolvimento da pesquisa desde que atenda as condutas éticas.

Comitê de Ética em Pesquisa IMIP:

End.: R. dos Coelhos, 300 Cd da Boa Vista, Recife-PE. Diretoria de Pesquisa do IMIP, Prédio Administrativo Orlando Onofre, 1º andar Tel.: (81) 2122-4756 Ramal 4716

E-mail: comitedeetica@imip.org.br. O CEP/IMIP funciona de 2ª a 6ª feira, nos seguintes horários: 07:00 às 11:30 h (manhã) e 13:00 às 16:00 (tarde)

Assinatura do pesquisador (a)

**CONSENTIMENTO DO RESPONSÁVEL PARA A PARTICIPAÇÃO DO/A
VOLUNTÁRIO**

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, responsável por _____, autorizo a sua participação no estudo “EFETIVIDADE DA ALCOOLIZAÇÃO INTRALUMINAL NA PREVENÇÃO DE INFECÇÃO DE CATETER VENOSO CENTRAL DE CURTA PERMANÊNCIA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO”, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da participação dele (a). Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de seu acompanhamento/ assistência/tratamento) para mim ou para o (a) menor em questão.

Assinatura do Responsável

Recife, ____ / ____ / ____.

APÊNDICE V - Ficha de Acompanhamento do Paciente em Uso de Cateter Venoso Central

Formulário Nº:		Data:		Hora:	
IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE					
Nome					
DN		Registro		Setor	
				0. 2º HGP () 1. Berçário () 2. UTI Ped ()	
Data de implantação do CVC		Tam. do CVC			
				0. 4 Fr () 1. 5 Fr () 2. 7 Fr ()	
Volume de Etanol		Lúmen distal		Lúmen proximal	
CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE					
Idade		Peso		Uso de NPT	
				0. NÃO () 1. SIM ()	
DOENÇA DE BASE					
SINAIS DE INFECÇÃO (IAVC OU IPCS/CVC) (Afastadas outras causas)					
	0. NÃO	1. SIM		0. NÃO	1. SIM
Hiperemia local			Hipotensão (PAS<90)		
Pus			Letargia		
Taquicardia			Tremores		
Bradycardia			Hipotermia (<36°C)		
Febre (>38°C)			Apneia		
Culturas	Data		0. Negativa	1. Positiva	
Hemocultura 1					
Hemocultura 2					
Ponta de Cateter					
Diagnóstico	0. IAVC () 1. IPCS/CVC ()			DATA	
Retirado CVC?	0. NÃO () 1. SIM ()			DATA	
Motivo	0. IAVC () 1. IPCS/CVC () 2. Exteriorização do CVC ()		3. Obstrução () 4. Trombose () 5. Fratura do CVC ()		6. Fim de Tratamento () 7. Não se aplica () 8. Óbito ()
Descontinuidade Individual do Estudo	0. Reação tipo dissulfiram () 1. Não realização do ELT por período superior a 1 dia ()		2. Desejo da genitora () 3. Não funcionamento de um dos lúmens ()		

CONTINUAÇÃO FICHA DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE EM USO DE CATETER VENOSO CENTRAL					
DIA	DATA	<i>ETHANOL-LOCK</i>			
		Lúmen Proximal		Lúmen Distal	
		Hora Início	Hora Término	Hora Início	Hora Término
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					

APÊNDICE VI – Passo a Passo Ethanol-Lock

MATERIAL	QUANTIDADE
Luva estéril	04
Seringa 1ml com álcool (Farmacotécnica IMIP)	01
Seringa 1ml	03
Seringa 10ml	04
Soro Fisiológico (SF 0,9%) ou Água Destilada (AD) (Ampola 10ml)	04
Gaze	
Clorexidina Alcoólica $\geq 1\%$	

ETAPA 1 – APLICAÇÃO DO ETHANOL-LOCK

(Material: Luva estéril (01) + clorexidina alcoólica + gaze (01 pacote) + seringa 10ml (01) + AD ou SF 0,9% (01 ampola) + seringa do *Ethanol-lock*)

1. Lavagem das mãos
2. Exposição do lúmen que será alcoolizado
3. Luva estéril
4. Limpeza da conexão do cateter com clorexidina alcoólica
5. Testar se tem refluxo e realizar flush com 5ml de SF ou AD
6. Aplicação do Ethanol-lock
7. Fechamento da conexão com tampa específica e isolamento do lúmen com gaze e fita microporada ou esparadrapo
8. Identificar: “Não Mexer!” + Hora + Nome do pesquisador

ETAPA 2

(Material: Luva estéril (01) + clorexidina alcoólica (01 Fr) + gaze (01 pct) + seringa 10ml (02) + AD ou SF 0,9% (02 amp) + seringa de 1ml (01) + seringa do *Ethanol-lock*)

ETAPA 2A – Retirada do *Ethanol-Lock*

1. Lavagem das mãos
2. Retirada da gaze que isolava o lúmen alcoolizado
3. Luva estéril
4. Limpeza da conexão do cateter com clorexidina alcoólica
5. Tentar aspirar o álcool com seringa de 1ml
6. Realizar flush com 5ml de SF ou AD
7. Limpeza da conexão do outro lúmen com clorexidina alcoólica
8. Conectar ao lúmen que já foi alcoolizado o equipo que estava sendo utilizado no outro lúmen.

ETAPA 2B – Realização do *Ethanol-Lock* no outro lúmen

1. Testar se tem refluxo e realizar flush com 5ml de SF ou AD
2. Aplicação do Ethanol-lock
3. Fechamento da conexão com tampa específica e isolamento do lúmen com gaze e micropore ou esparadrapo
4. Identificar: “Não Mexer!” + Hora + Nome do pesquisador

ETAPA 3- Retirada do Ethanol-Lock

(Material: Luva estéril (01) + clorexidina alcoólica (01 Fr) + gaze (01 pct) + seringa 10ml (01) + AD ou SF 0,9% (01 amp) + seringa de 1ml (01))

1. Lavagem das mãos
2. Retirada da gaze que isolava o lúmen alcoolizado
3. Luva estéril
4. Limpeza da conexão do cateter com clorexidina alcoólica
5. Tentar aspirar o álcool com seringa de 1ml
6. Realizar flush com 5ml de SF ou AD
7. Fechamento da conexão com tampa específica

OBSERVAÇÕES:

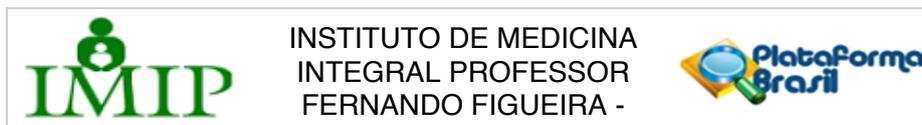
- Se obstrução de algum lúmen, utilizar seringa de 1ml com SF ou AD para desobstrução;
- Sempre travar o lúmen após aplicação do *ethanol-lock* (para que o sangue não reflua, obstruindo o cateter).

ANEXOS

ANEXO I - Normas para Acesso Vasculares Centrais (Protocolo IMIP)

PUNÇÕES OU DISSECÇÕES VENOSAS CENTRAIS	
<p>TÉCNICA</p> <p>Atenção: A posição ideal é na Veia Cava Superior junção com átrio Direito</p>	<p>Precaução de barreira máxima:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Colocar gorro e máscara • Proceder a higiene das mãos com antisséptico clorexidina a 2% por 2 minutos • Colocar avental e luvas cirúrgicas estéreis • Utilizar campos estéreis grandes <p>Antissepsia da pele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Realizar antissepsia da pele com clorexidina aquosa ou alcoólica a 1% • Se aplicada na pele, deve-se retirar o excesso com soro fisiológico estéril ou água destilada • Colocar o campo fenestrado • Realizar RX para identificar a posição • Fixar o cateter
<p>CUIDADOS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar inspeção diariamente: presença de sangramentos e secreções • Curativo convencional: Troca a cada 48h (utilizar gaze e fita microporosa). Realizar antissepsia local com clorexidina aquosa ou alcoólica a 1%. Retirar o excesso com soro fisiológico estéril. • Curativo com filme transparente: Troca a cada 7 dias. • Antissepsia local com clorexidina aquosa ou alcoólica a 1%. Deverão ser trocados num intervalo menor se sujos ou soltos. • Os curativos deverão prioritariamente ser realizados pela CCIH, em caso de impossibilidade, a enfermeira do setor realizará o procedimento • Realizar desinfecção das conexões com clorexidina alcoólica a 1% todas as vezes que forem introduzidas medicações

ANEXO II - Aprovação do Comitê de Ética do IMIP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFETIVIDADE DA ALCOOLIZAÇÃO INTRALUMINAL NA PREVENÇÃO DE INFECÇÃO DE CATETER VENOSO CENTRAL DE CURTA PERMANÊNCIA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Pesquisador: Bellisa Caldas Lopes

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 55008116.8.0000.5201

Instituição Proponente: Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP/PE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.603.008

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de mestrado que pretende avaliar a efetividade da alcoolização intraluminal na prevenção de infecção de cateter venoso central de curta permanência em pacientes pediátricos, por meio de um ensaio clínico randomizado duplamente encoberto.

Objetivo da Pesquisa:

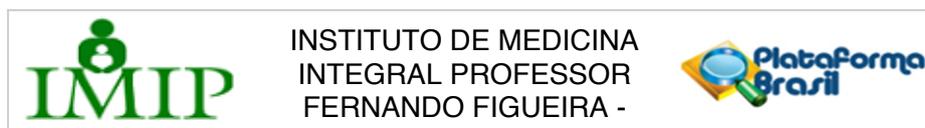
O objetivo geral do estudo é determinar a efetividade da alcoolização intraluminal de cateteres venosos centrais, de duplo lúmen e de curta permanência na redução de infecções relacionadas a estes dispositivos em pacientes acompanhados pela cirurgia pediátrica do IMIP.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Análise de riscos

A alcoolização intraluminal de cateteres venosos centrais, portanto, não está isenta de riscos. Entre eles

Endereço: Rua dos Coelhos, 300
Bairro: Boa Vista **CEP:** 50.070-550
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2122-4756 **Fax:** (81)2122-4782 **E-mail:** comitedeetica@imip.org.br



Continuação do Parecer: 1.603.008

foram relatados pela literatura alguns efeitos adversos, referidos como transitórios, raros e que normalmente ocorreram durante a introdução do álcool no cateter. Os principais efeitos relatados foram tonturas, cefaleia, rubor, náuseas, alteração de personalidade, dor abdominal, urticária, espirros, fala arrastada, gosto de álcool, dor torácica e dispneia.

Também vale ressaltar que alguns trabalhos com cateteres de longa permanência reportaram um aumento no risco para ocorrência de trombose naqueles pacientes que receberam a alcoolização, entretanto, apenas em uma minoria houve necessidade de terapia trombolítica.

Análise de benefícios

A alcoolização de cateteres venosos centrais é uma técnica já utilizada com outros tipos de cateteres de longa permanência com resultado comprovado na redução de infecção relacionada a estes dispositivos mostrado em diversos estudos científicos. Desta forma, poderá diminuir a morbidade, com diminuição do tempo de internamento, necessidade de antibióticos, novos procedimentos, ou mesmo mortalidade em pacientes pediátricos em uso de cateteres venosos centrais.

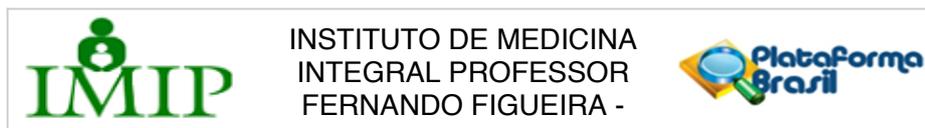
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem elaborado com potencial contribuição. No entanto, seria importante detalhar e refletir mais sobre os critérios de inclusão, ampliar o número de variáveis a serem incluídas para estudo e que tenham relação com a infecção do cateter, processo que seria facilitado pela elaboração de modelo teórico dos fatores envolvidos com a ocorrência da infecção do cateter.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os autores responderam adequadamente às pendências e recomendações apontadas na primeira avaliação.

Endereço: Rua dos Coelhos, 300	CEP: 50.070-550
Bairro: Boa Vista	
UF: PE	Município: RECIFE
Telefone: (81)2122-4756	Fax: (81)2122-4782
	E-mail: comitedeetica@imip.org.br



Continuação do Parecer: 1.603.008

Recomendações:

Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_693838.pdf	14/06/2016 00:40:00		Aceito
Outros	CRITERIOS_INCLUSAO_EXCLUSAO_DESCONTINUIDADE.docx	14/06/2016 00:39:15	Bellisa Caldas Lopes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa_ethanol_lock_OK.docx	14/06/2016 00:34:31	Bellisa Caldas Lopes	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	MODELO_TEORICO.docx	14/06/2016 00:32:55	Bellisa Caldas Lopes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO_BELLISA.docx	14/06/2016 00:31:16	Bellisa Caldas Lopes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_ASSENTIMENTO_BELLISA.docx	14/06/2016 00:25:11	Bellisa Caldas Lopes	Aceito
Outros	Lattes_Thuanne_Beatriz.pdf	11/04/2016 09:19:16	Bellisa Caldas Lopes	Aceito
Outros	Lattes_Leslie_Sue.pdf	11/04/2016 09:18:43	Bellisa Caldas Lopes	Aceito
Outros	Lattes_Rodrigo_Gallindo.pdf	11/04/2016 09:15:56	Bellisa Caldas Lopes	Aceito
Outros	Lattes_Paulo_Borges.pdf	11/04/2016 09:14:33	Bellisa Caldas Lopes	Aceito
Outros	Lattes_Flavia_Orange.pdf	11/04/2016 09:14:01	Bellisa Caldas Lopes	Aceito
Outros	lattes_Bellisa.pdf	11/04/2016 09:13:19	Bellisa Caldas Lopes	Aceito
Outros	carta_anuencia_uti_neo.pdf	10/04/2016 00:50:06	Bellisa Caldas Lopes	Aceito
Outros	carta_anuencia_cipe.pdf	09/04/2016 03:40:45	Bellisa Caldas Lopes	Aceito

Endereço: Rua dos Coelho, 300

Bairro: Boa Vista

CEP: 50.070-550

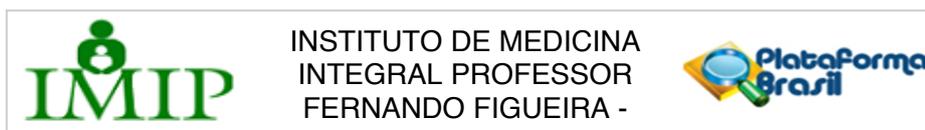
UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2122-4756

Fax: (81)2122-4782

E-mail: comitedeetica@imip.org.br



Continuação do Parecer: 1.603.008

Outros	carta_de_anuenciacao_utilizacao.pdf	09/04/2016 03:40:13	Bellisa Caldas Lopes	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_Bellisa.pdf	09/04/2016 03:37:48	Bellisa Caldas Lopes	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 22 de Junho de 2016

Assinado por:
Gláucia Virgínia de Queiroz Lins Guerra
 (Coordenador)

Endereço: Rua dos Coelhos, 300
Bairro: Boa Vista **CEP:** 50.070-550
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2122-4756 **Fax:** (81)2122-4782 **E-mail:** comitedeetica@imip.org.br

ANEXO III - Normas para Publicação na Revista *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition (JPEN)*

***JPEN* Author Guidelines**

General Information

The Journal of Parenteral and Enteral Nutrition (JPEN) is the premier scientific journal of clinical nutrition and metabolic support. It publishes original peer-reviewed studies that define the cutting edge of basic and clinical research in the field. It explores the science of optimizing the care of patients receiving enteral or IV therapies. *JPEN* is an official journal of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *JPEN* accepts contributions on a wide range of issues within the field of clinical nutrition covering topics such as:

- High-quality evidence supporting best clinical practices in human populations
- Translational research investigating novel strategies that optimize nutrition support therapy
- Basic research enhancing understanding of cellular and molecular nutrient utilization, metabolism, and pathophysiology
- Critical reviews of current knowledge in nutrition and metabolism
- Educational and training strategies establishing best learning outcomes and fostering a robust community of nutrition support practitioners
- Innovative techniques, materials, and devices demonstrating improved outcomes
- Case reports/series informing novel hypothesis generation and clinical insight.

Manuscript Categories

Manuscripts may be submitted in any of the following categories: Original Communication, Brief Communication, Case Report/Series, Letter to the Editor, Tutorial, Review, Clinical Guidelines*, and Book Review. **Please note: Submission of Clinical Guidelines is restricted to ASPEN's Clinical Guidelines Editorial Board. To submit suggestions for future topics, please email the Clinical Guidelines Editor in Chief Dr. Carol Braunschweig at braunch@uic.edu.*

Original Communication - Original Communications are comprehensive, fully

documented reports of original research. They should present complete results with a detailed Methods section. They should also include a structured abstract (200–250 words) and a Clinical Relevancy Statement, which is a brief statement allowing the reader to quickly identify the clinical applicability of the research presented in the article. Please see an example here. Original Communications should include no more than 5,000 words of text and no more than 50 references. The word count includes the title page, abstract, Clinical Relevancy Statement, and references. Original Communications may also include up to 7 tables and figures (combined).

How to Prepare Your Manuscript

Format

Manuscripts should be submitted in Microsoft Word (.doc/.docx) format. Please use double spacing throughout and do not add line numbering. Standard 10- or 12-point type and spacing are preferred to proportional spacing. Use generic names of drugs, unless the specific trade name of a drug is directly relevant to the discussion; when using the trade name, please provide the manufacturer and location. Limit the use of abbreviations in the title or abstract, and in the text, citing the term in full at its first use. When reporting experiments on human subjects, indicate that the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible institutional committee on human experimentation (see below). Protect the identities of all patients. When reporting experiments on animals, indicate approval by the institution's animal care and use committee.

Title Page

On the title page, list each author's full name, licensures, highest academic degrees, and affiliation.

If an author's affiliation has changed since the work was done, list the new affiliation as well. Also state the name and affiliation of any statistical reviewer consulted.

Only 1 corresponding author should be identified; complete contact information for this person should be listed on title page.

Abstract

Include an abstract of no more than 250 words. Abstracts for Original and Brief

Communications should be structured, consisting of the following sections: (1) *Background*, state the problem or purpose of the study; (2) *Methods*, briefly describe the study design and variables; (3) *Results*, describe the main findings; and (4) *Conclusion*, emphasize new or important aspects of the study or observations. Abstracts for review articles do not need to be explicitly structured, but should address the relevance of the subject matter, methods of the review, major findings, and conclusions.

References

Please number references in the order they are mentioned in the text; do not alphabetize. In text, tables, and legends, identify references with superscript Arabic numerals. In listing references, follow AMA style, abbreviating names of journals according to Index Medicus. Please list all authors up to 6 names; if there are more than 6 authors, use “et al.” following the third author’s name.

Examples: 1. Davis JT, Allen HD, Powers JD, Cohen DM. Population requirements for capitation planning in pediatric cardiac surgery. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996;150:257–259. 2. Cole BR. Cystinosis and cystinuria. In: Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, eds. *The Principles and Practice of Nephrology*. Philadelphia, PA: BC Decker Inc; 1991:396–403.

Tables

- Tables can be added to the end of the manuscript or submitted as a separate file(s).
- If tables are submitted as separate files, they should be submitted as Microsoft Word (.doc/.docx) or Microsoft Excel (.xls or .xlsx) files.
- Check that all tables are presented as true tables (i.e., can be read both across and down and are not simply lists).
- Tables should not contain parts. For example, Table 1a, 1b should be renumbered as Table 1 and Table 2.
- Each table column should have its own unique header.
- Every table must have a callout in the text. Please number illustrations in order of their citation in text.
- Abbreviations used in tables should be defined in a list after the table and formatted as follows (in alphabetical order): BMI, body mass index; ICU, intensive care unit...

Figures and Illustrations

- Figures should be submitted as separate files and should not be embedded in the main document.
- Figure captions should be listed in order at the end of the main document; figure numbers/captions should not be included on the actual figure files. Legends for Illustrations: Double-space captions and be brief (maximum 40 words). Indicate magnification and stain used for photomicrographs.
- Please submit figures in the accepted file formats: .eps, .jpg, .tiff, .pdf, .ppt, or .xls. Note that .doc files can be submitted only if the figure was actually created in Microsoft Word. Pictures (containing no text or graphs) typically look best in .tiff, .jpg, and .pdf formats, and graphs/line art with text typically look best in .eps, .pdf, .ppt, or .xls formats.
- Images should be submitted in high resolution. All figures need to be at least 300 dpi to ensure quality on printing. *Tip:* If you have a two-button mouse, simply right-click on the closed file—a drop-down list should appear. Choose the Properties option in the context menu, and then go to the Details tab to view the resolution.
- The size of the text must be large enough to be clearly visible when the figures are resized to fit the column width (~3.5 in. wide) or page width (~7 in. wide) of the journal page.
- Every figure must have a callout in the text. Please number illustrations in order of their citation in text.
- Abbreviations used in figures should be defined in a list after the table and formatted as follows (in alphabetical order): BMI, body mass index; ICU, intensive care unit...
- Please note that any color figures will be published *online* in color (for no extra fee) but in black and white *in print* unless the author has agreed to pay the color printing fees. Color fees start at \$700 USD for the first figure, and \$250 USD for each subsequent figure. If you wish to print figures in color, please specify the figure numbers when prompted by the online submission system. Color printing surcharges will be invoiced at a later date.

Acknowledgments and Permissions

Acknowledge all material, including figures, tables, and large blocks of text that are

reproduced or adapted from other sources, whether published or unpublished, and submit the original copyright owner's written permission to reproduce or adapt the material in *JPEN*.

Guidelines for Supplementary Material

Authors are permitted to submit supplementary tables, figures, data sets, audio files, or video files along with their manuscript upload into Manuscript Central. When possible, please submit as 1 combined PDF file. These materials are intended for online-only publication and will not be published in print. Supplementary materials will be subject to the same standards of peer review as all material submitted for print consideration. When considering whether or not to upload supplementary material, first determine how crucial the content is to the submission or to reader comprehension and value of the material. If the material is important in the comprehension of the main text, do not upload it as supplementary content, but rather incorporate it into the main manuscript. Supplementary materials will not be copy edited or composited. It is the responsibility of the author(s) to ensure that supplementary materials are complete and free of errors. All supplementary materials must be referred to in the text where appropriate.

All supplementary materials should be labeled using Arabic numerals as below.

Table S1, Table S2, etc. Figure S1, Figure S2, etc. Video S1, Video S2, etc.

Add a section named "Supplementary Material" before your references to instruct readers to access the material online. Sample language is below.

Figures S1–S5 are available online at <http://pen.sagepub.com>.

English Language

Appropriate use of the English language is a requirement for publication in the *Journal*. Authors who have difficulty writing in English may seek assistance with grammar and style to improve the clarity of their manuscript. Many companies provide substantive editing via the Web, including ScienceDocs, American Journal Experts, Bioscience Editing Solutions, BioScience Writers, Boston BioEdit, Editage, International Science Editing, SPi Professional Editing, and Write Science Right. Please note that neither ASPEN nor *JPEN* takes responsibility for or endorses these services. Their use does not guarantee acceptance of a manuscript for publication.

Informed Consent

If the manuscript reports the results of an experimental investigation of human subjects, state formally that an appropriate IRB approved the project and/or that informed consent was obtained from subjects after the nature of the procedure (s) had been explained. Protect the identities of all patients.

Include a signed statement of consent from the patient (or, if the patient is a minor, from one or both parents or the legal guardian) with all identifiable photographs. Consent forms must contain a statement that photographs and information about a case may be published separately or together and that the patient's name will not be disclosed. If the IRB waived the requirement for informed consent, please provide this documentation.

Editing

Accepted manuscripts will be copy edited according to *JPEN* style; authors may consult the American Medical Association Manual of Style 10th edition (2007) for general style guidelines. Galley proofs are sent to the corresponding author for approval. Authors are responsible for all statements made in their work, including changes made by the copy editor and authorized by the corresponding author.

Transfer of Copyright

All accepted manuscripts become the property of ASPEN and may not be published elsewhere without written permission from ASPEN. Copyright will be transferred to ASPEN on behalf of all coauthors by the submitting author through Manuscript Central. Copyright will revert to authors for any manuscripts that are rejected.

Submission Checklist

- Current and valid email address for each author listed on the manuscript. o Online electronic submission at <http://mc.manuscriptcentral.com/jpen>.
- Cover letter o Title page
- References in proper *JPEN* format and in numerical order, with each cited in the text
- Tables and Figures formatted per *JPEN* guidelines
- Ethical board approval
- Consent forms for patient photographs

- Permission grants for previously published materials
- Additional requirements are outlined in the following table.

ANEXO IV – Comprovante de Submissão do Artigo

 Journal of Parenteral and Enteral Nutrition

 Home

 Author

 Review

Submission Confirmation

 Print

Thank you for your submission

Submitted to

Journal of Parenteral and Enteral Nutrition

Manuscript ID

JPEN-2018-10-290

Title

Ethanol lock therapy for the prevention of non-tunneled catheter-related bloodstream infection in pediatric patients

Authors

Lopes, Bellisa
Borges, Paulo
Gallindo, Rodrigo
Tenório, Thuanne
Machado, Lara
Orange, Flavia

Date Submitted

08-Oct-2018
