

Eficácia da taurolidina na prevenção de infecções da corrente sanguínea relacionadas ao cateter em paciente em nutrição parenteral em domicílio

Azzam H. Al-Amin, Janahan Sarveswaran, Jonathan M. Wood, Dermot A. Burke, Clare F. donnellan

Departamento de Problema Intestinal, Hospital de Ensino de Leeds , Leeds –Reino Unido

Sumário

Objetivo: Avaliar a eficácia da linha de selagem de taurolidina (Taurolock), na prevenção de infecções da corrente sanguínea relacionadas ao cateter (ICSRC) em pacientes em nutrição parenteral em domicílio (NPD).

Métodos: em nossa unidade qualquer paciente com >2 ICSRC em seis meses é considerado para usar a linha de selagem Taurolock (2% de taurolidina e 4% de citrato). Todos esses pacientes de Maio de 2007 até Janeiro de 2012 foram identificados junto com as taxas associadas de ICSRC. ICSRC foi definida pelo tempo diferencial de positividade para culturas sanguíneas positivas. As ICSRC foram agrupadas em pré- uso da taurolidina e começo pós- taurolidina para cada paciente e a taxa de infecção por 1000 dias de cateter foi calculada. Os resultados foram analisados usando o teste de dois lados Wilcoxon.

Resultados: um total de nove pacientes foram incluídos (dois homens e sete mulheres) com uma idade média de 51 anos (variando de 43-82).

As taxas de infecção depois de começar a taurolidina diminuíram notadamente em todos os pacientes estudados. A taxa de mediana de ICSRC antes do uso da taurolidina era de 3.69 por 1000 dias de cateter. Isso baixou para uma taxa mediana de ICSRC de 0 por 1000 dias de cateter depois de começar a taurolidina.

Conclusões: Taurolidina não é substituto para uma cuidadosa técnica de assepsia. Contudo, ela é claramente eficaz em prevenir ICSRC e deve ser usada em pacientes com infecções recorrentes para reduzir a morbidade.

Palavras- chave: corrente sanguínea, cateter, infecção, nutrição, parenteral, taurolidina.

Accepted: May 29, 2013

Introdução

O uso de um cateter venoso central manguito (CVC) é o principal método de acesso vascular para pacientes submetidos a nutrição parenteral em domicílio e por longo tempo. Há várias complicações associadas a cateteres manguito de longo tempo. Elas incluem dano ao cateter, oclusão de cateter, migração do cateter e infecção de corrente sanguínea relacionada ao cateter (ICSRC) (1). Esta última é a complicação mais séria e comum associada com esses aparelhos. A incidência registrada de infecções de corrente sanguínea relacionada ao cateter varia de 0.16 a 1.09 por ano de cateter (0.44-2.99/1000 dias de cateter) e conta para aproximadamente 70% de admissões em hospitais em pacientes em nutrição parenteral em domicílio (2). ICSRC leva a morbidade significativa e pode causar maiores complicações, incluindo choque séptico, endocardite bacteriana. Como a maioria dos pacientes tem problema intestinal crônico e a administração da nutrição durante um episódio de infecção de corrente sanguínea relacionada ao cateter é problemática, os pacientes tem por isso períodos com nutrição inadequada. Além disso o cateter existente pode precisar ser removido e substituído, dependendo da natureza do micro-organismo. Isso traz o risco de um aumento na morbidade.

O melhor método para desarmar as ICSRC é prevenir sua ocorrência. Isso pode ser levado a cabo com um meticuloso treinamento dos pacientes e seus cuidadores na Técnica Asséptica do não toque (TANT). Contudo alguns grupos advogam o uso das linhas de selagem da heparina (3) ou etanol para prevenir a ICSRC (4). Durante a administração da nutrição parenteral o cateter pode ficar inoculado com micro-organismos. Uma vez que esses micro-organismos estão aderidos à superfície intraluminal do cateter eles se embutem numa matriz de substâncias poliméricas extracelulares, criando assim um biofilme(5). Essa camada de biofilme pode impedir a penetração de antibióticos, fazendo com que fique mais difícil tratar a infecção. Estudos in-vitro tem revelado que a solução de citrato de taurolidina (2% de taurolidina e 4% de citrato) pode ser efetiva na prevenção das ICSRC (3). É um agente antimicrobiano, não antibiótico, derivado do aminoácido taurina e seu modo de ação pensa-se que pode ser causado pela ligação irreversível de seus grupos de methylol às paredes das células dos organismos(6). A taurolidina tem registros de evitar a formação da camada de biofilme in vitro mas não in vivo (3,6,7). Ainda não foi registrada resistência bacteriana à taurolidina (6,8). Taurolidina tem licença completa para ser usada como instrumento médico no Reino Unido.

Nesse estudo buscamos avaliar a eficácia da linha de selagem da taurolidina- Taurolock (TL) na prevenção das ICSRC em pacientes em NPD em nossa unidade.

Materiais e Métodos

1 Este foi um estudo retrospectivo. No Hospital Leeds de Ensino, quaisquer pacientes com >2 ICSRC num período de mais de seis meses é considerado elegível para a linha de selagem de taurolidina. Todos os pacientes em nutrição parenteral em domicílio por longo tempo, de maio de 2007- a janeiro de 2012 (56 meses) tomando taurolidina diariamente uma vez por dia, foram identificados junto com suas taxas de ICSRC. Os pacientes são instruídos a instilar 1,5 ml de TL lentamente para dentro do lumen seguindo sua nutrição/fluidos intravenosa. A TL permanece in situ até que a linha seja usada de novo, onde seria aspirada e a linha lavada com 0,9% de NaCl antes da próxima infusão. Nossos pacientes fazem infusão em 12 horas. As ICSRC foram agrupadas em uso pré-taurolidina e começo pós-taurolidina para cada paciente e a taxa de ICSRC calculada por 1000 dias de cateter. Os resultados foram analisados usando o teste de dois lados Wilcoxon.

Definição de ICSRC

ICSRC foi definida pelo teste de tempo diferencial para positividade (TDP). Este é um método que compara o tempo da inoculação à cultura positiva tanto nas amostras de sangue periférico quanto central. As culturas de sangue de CVC que se tornaram positivas >2 horas mais cedo do que o previsto nas culturas periféricas – ICSRC com 94% de sensibilidade e 91% de especificidade(9), na ausência de outras fontes de sepsis.

Resultados

Um total de nove pacientes foram incluídos no estudo (dois homens e sete mulheres), com uma idade média de 51 anos (de 43-82). Todos os pacientes tinham linhas Hickmann. A Tabela I lista os micro-organismos das culturas. As taxas de infecção antes e depois do começo da taurolidina são mostrados na Figura 1. A taxa mediana de ICSRC antes do uso da taurolidina era 6.39 por 1000 dias de cateter (variando de 1.08 a 12.58). A taxa mediana de ICSRC depois de começar a taurolidina foi 0 (variando de 0 a 4,54).

Tabela I - Detalhes das ICSRC nos nove pacientes antes e depois Da utilização do TAUROLOCK™ (TL)

Idade do paciente	NPd Indicação	Organismo de cultura Pre TL	Organismo de cultura Durante o TL.
1	68 Síndrome do intestino curto secundário A isquemia do intestino.	<i>Rhizobium radiobacter</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	nenhum
2	43 Dismotilidade	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> CNS+ MRSA	nenhum
3	82 Síndrome do intestino curto secundário A gastrectomia anterior, múltiplas Pequenas resecções intestinais para Adesões.	CNS× 2	nenhum
4	55 Má absorção – Enterite radioativa	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Pseudomonas</i> + <i>Escherichia Coli</i>	<i>Escherichia coli</i> + <i>Streptococcus Viridans</i>
5	51 Síndrome do intestino curto secundário A isquemia do intestino.	<i>Klebsiella</i> , MRSA, CNS- <i>candida</i> <i>Candida Krusei</i> , <i>candida albicans</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	nenhum
6	51 Síndrome do intestino curto secundário A isquemia do intestino.	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> + <i>klebsiella pneumonia</i> + <i>enterococcus</i> <i>Candida</i> , CNS, <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>candida</i> , CNS	nenhum
7	46 Má absorção – Enterite radioativa	<i>Acintobacter</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	nenhum
8	61 Short Bowel Syndrome secondary to enterocutaneous fistula (Crohn's disease)	<i>Klebsiella</i> + yeast- <i>candida tropicalis</i> CNS	nenhum
9	44 Dismotilidade	CNS+ yeast <i>Bacillus</i> + <i>Streptococcus</i> + <i>Escherichia coli</i> + <i>Klebsiella</i> + <i>Clostridium perfringens</i>	<i>Bacillus spp</i> <i>Enterococcus</i> + anaerobic spores

CNS = Coagulase Negative Staphylococci; NPD = Nutrição Parenteral Domiciliar; MRSA = Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus.

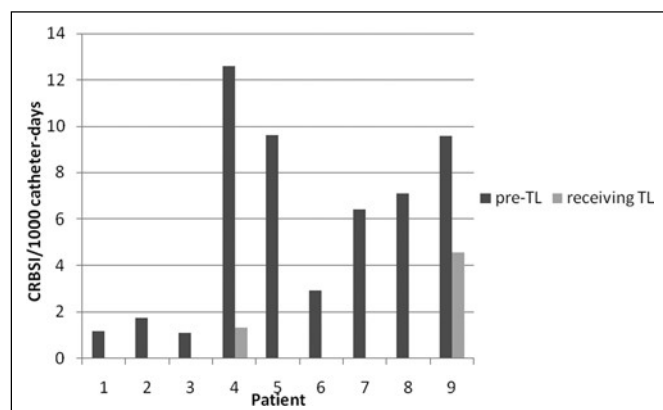


Fig. 1 Infection rates of nine patients before and during TL use.

A análise estatística revelou que os pacientes tinham taxa de ICSRC significativamente mais baixas quando recebiam taurolidina, comparado com taxas anteriores ao uso da taurolidina ($P=0.004$).

Discussão

Nossos resultados demonstram uma marcada redução na incidência de ICSRC depois de começar as linhas de selagem de taurolidina em nossos pacientes (Fig. 1). Um total de sete entre nove pacientes não sofreram mais ICSRC depois de começar a taurolidina. O paciente número 9 teve duas ICSRC antes do uso da taurolidina e mais duas ICSRC durante o uso da taurolidina. Contudo a taxa de ICSRC por 1000 dias de cateter foi ainda reduzida no total. Este foi um paciente altamente complexo com múltiplas operações abdominais seguindo uma pequena enterotomia intestinal iatrogênica durante uma ligação tubal rotineira. Isso resultou numa síndrome de dor crônica, culminando em constipação crônica, esvaziamento gástrico demorado e desmobilidade, que se pensou fosse devido a altas doses de morfina. Ela foi submetida a uma gastrostomia de ventilação, uma ileostomia e uma jejunostomia cirúrgica para se alimentar. Esta paciente não conseguiu se alimentar por via enteral e por isso foi colocada em NPd. Ela tinha alta produção de sua gastrostomia e ileostomia e foi imaginado na época que poderia ter havido uma contaminação cruzada de organismos de seus ferimentos para sua linha Hockmann. A paciente recebeu então um saco de drenagem especial para a ileostomia e também recebeu orientações para evitar contaminação cruzada, o que evitou mais outras infecções. Há apenas três experiências randomizadas controladas (RCTs) de taurolidina na literatura. Uma RCT in vivo (não-cega) olhou para um grupo de 58 pacientes de hemodiálise, randomizados para solução de taurolidina e heparina (10). O grupo da taurolidina não sofreu com ICSRC, mas o grupo da heparina teve quatro ICSRC. Há apenas uma RCT com pacientes de nutrição parenteral em domicílio, comparando taurolidina a 2% Povidone 5% (taurosept) com heparina em 30 pacientes(11). Tauro sept diminuiu dramaticamente a taxa

de incidência de ICSRC quando comparada com Heparina (2.02 vs0.19/1000 dias de cateter; $P=0.008$). Handrup et al.(12) mostraram que taurolidina reduziu significativamente a incidência de ICSRC quando comparado à selagem de heparina, mas não houve diferença estatisticamente significativa na formação de biofilme. O estudo foi num grupo de pacientes pediátricos de oncologia(idade entre 0-19 anos).Para o cenário de nutrição parenteral em domicílio, houve também um relato de caso e duas series de casos retrospectivos(13-15). Jurewitsch et al.(13) relataram um caso de paciente com nutrição parenteral com múltiplas ICSRC. Depois de começar a linha de selagem de taurolidina as infecções caíram dramaticamente de 8.5 para 1.5 ICSRC por 1000 dias de cateter durante dois anos. Jurewitsch et al.(14) também relatou um caso de sete pacientes em nutrição parenteral em domicílio cujas taxas de ICSRC baixaram de 10.8 para 0.8 por 1000 dias de cateter depois de começar a linha de selagem de taurolidina.Toure et al.(15) analisou retrospectivamente 15 pacientes e descobriu que a selagem de citrato de taurolidina reduziu significativamente a taxa de ICSRC 12 meses depois de ter começado. Os estudos disponíveis concluíram amplamente que taurolidina tem um perfil significativo de segurança, com relatos mínimos de efeitos colaterais(16). Nossos pacientes não experimentaram nenhum efeito colateral digno de nota enquanto usavam taurolidina. Uma variedade de micro-organismos foi mostrada como causa de ICSRC em nossos pacientes (Tab. I). Taurolidina tem amplo espectro, atividade bactericida em poucas horas (as orientações do fabricante recomendam duas horas no mínimo tempo in-situ) e é efetivo contra uma gama variada de organismos gram-positivos e gram-negativos, além de fungos. O componente de taurolidina é antitrombótico. Isso é especialmente importante na medida em que nossos resultados mostram uma alta prevalência de “coagulase negative staphilococcus” (CNS), que tem mostrado ser trombogênico. A resistência bacteriana a taurolidina não foi ainda demonstrada. Investigadores relataram que não houve evidencia de resistência a taurolidina in- vitro e o estudo foi randomizado,quando foi testada contra uma ampla gama de patógenos microbianos.(6). AS mais importantes limitações de nosso estudo são que é retrospectivo, o tamanho da amostra é pequeno e não foi randomizado. Ainda assim todos os pacientes estavam recebendo nutrição parenteral em domicílio e tinham se submetido ao mesmo nível de treinamento para lidar com seus cateteres .Nenhum de nossos pacientes tinha recebido outras linhas de selagem concorrendo com a taurolidina. Houve uma variedade de indicações para nutrição parenteral em domicílio.

Conclusões

Taurolidina não é substituto para uma técnica cuidadosa de assepsia. Nosso estudo mostra que ela pode efetivamente reduzir a taxa de ICSRC em pacientes em nutrição parenteral em domicílio. Esses dados apoiam o uso de taurolidina em pacientes com infecções recorrentes nessa situação. Isto irá reduzir ao final a morbidade dos pacientes nessa população.

Apoio financeiro: Nenhum declarado.

Conflito de interesses: Nenhum declarado.

Consentimento informado: Comitê IRB/Ética decisão de aprovação não foi necessária para este estudo

Reunião de apresentação: Estudo apresentado na conferência da ASGBI em 9 de maio 2012, BT Centro de Convenção Liverpool.

Endereço para correspondência:

Azzam Al-Amin
Nutrition office, ward 91
Level 4 Bexley Wing
St James's University Hospital
Beckett Street
Leeds, LS9 7TF, UK
azzam187@doctors.org.uk

Referências:

1. Santarpia L, Alfonsi L, Tiseo D, Creti R, Baldassarri L, Pasanisi F. Central venous catheter infections and antibiotic therapy during long-term home parenteral nutrition: an 11-year follow-up study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34(3):254-262.
2. Clare A, Teubner A, Shaffer JL. What information should lead to a suspicion of catheter sepsis in HPN? *Clin Nutr.* 2008;27(4):552-556.
3. Shah CB, Mittelman MW, Costerton JW, et al. Antimicrobial activity of a novel catheter lock solution. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(6):1674-1679.
4. 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):302-305.
5. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science.* 1999;284(5418):1318-1322.
6. Torres-Viera C, Thauvin-Eliopoulos C, Souli M, et al. Activities of taurolidine *in vitro* and in experimental enterococcal endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(6):1720-1724.
7. Branger B, Marion K, Bergeron E, et al. Using detachment-promoting agents for the prevention of chronic peritoneal dialysis-associated infections. *Artif Organs.* 2008;32(12):918-924.
8. Ledson MJ, Gallagher MJ, Robinson M, et al. A randomized double-blinded placebo-controlled crossover trial of nebulized taurolidine in adult cystic fibrosis patients infected with *Burkholderia cepacia*. *J Aerosol Med.* 2002;15(1):51-57.
9. Catton JA, Dobbins BM, Kite P, et al. *In situ* diagnosis of intravascular catheter-related bloodstream infection: a comparison of quantitative culture, differential time to positivity, and endoluminal brushing. *Crit Care Med.* 2005;33(4):787-791.
10. Betjes MGH, van Agteren M. Prevention of dialysis catheter-related sepsis with a citrate-taurolidine-containing lock solution. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(6):1546-1551.
11. Bisseling TM, Willems MC, Versleijen MW, Hendriks JC, Vissers RK, Wanten GJ. Taurolidine lock is highly effective in preventing catheter-related bloodstream infections in patients on home parenteral nutrition: a heparin-controlled prospective trial. *Clin Nutr.* 2010;29(4):464-468.
12. Handrup MM, Fursted K, Funch P, Møller JK, Schrøder H. Biofilm formation in long-term central venous catheters in children with cancer: a randomized controlled open-labelled trial of taurolidine versus heparin. *APMIS.* 2012;120(10):794-801.
13. Jurewitsch B, Lee T, Park J, Jeejeebhoy K. Taurolidine 2% as an antimicrobial lock solution for prevention of recurrent catheter-related bloodstream infections. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1998;22(4):242-244.
14. Jurewitsch B, Jeejeebhoy KN. Taurolidine lock: the key to prevention of recurrent catheter-related bloodstream infections. *Clin Nutr.* 2005;24(3):462-465.
15. Touré A, Lauverjat M, Peraldi C, et al. Taurolidine lock solution in the secondary prevention of central venous catheter-associated bloodstream infection in home parenteral nutrition patients. *Clin Nutr.* 2012;31(4):567-570.
16. Bradshaw JH, Puntis JW. Taurolidine and catheter-related bloodstream infection: a systematic review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47(2):179-186.

Versão traduzida em Português por Diálise Comércio e importação Ltda.