

INSTITUTO DE INFECTOLOGIA EMÍLIO RIBAS

KAMILLA FERREIRA DE MORAES

**AVALIAÇÃO DO MÉTODO DIAGNÓSTICO VÓRTEX E SONICAÇÃO NAS
INFECCÕES DE CORRENTE SANGUÍNEA RELACIONADAS À CATETERES EM
PACIENTES PORTADORES DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**

SÃO PAULO

2020

INSTITUTO DE INFECTOLOGIA EMÍLIO RIBAS

KAMILLA FERREIRA DE MORAES

**AVALIAÇÃO DO MÉTODO DIAGNÓSTICO VÓRTEX E SONICAÇÃO NAS
INFECCÕES DE CORRENTE SANGUÍNEA RELACIONADAS À CATETERES EM
PACIENTES PORTADORES DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**

**Monografia apresentada à Divisão
Científica do Instituto de Infectologia
Emílio Ribas, como requisito para
conclusão do curso de Residência Médica
em Infectologia.**

Orientadores:

Prof^ª. Dra. Giselle Burlamaqui Klautau

Dra. Taiana Cunha Ribeiro

Prof. Dr. Mauro José Costa Salles

SÃO PAULO

2020

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus que abriu meus caminhos para que eu chegasse até aqui.

Agradeço à minha família, em especial minha mãe, meu pai, e minha irmã que me apoiaram durante minha vida inteira, e que sem sua dedicação e sacrifícios esse sonho não seria possível.

Aos meus amigos de infância que sempre me apoiaram e estiveram presentes nos momentos mais felizes e difíceis. Agradeço em especial a Ana Beatriz Vieira, que além de amiga aplicou seus conhecimentos de engenheira para ser minha professora de estatística e excel.

Aos meus amigos residentes, os quais sem a dedicação esse trabalho não seria possível. Em especial agradeço a Natália Amdi, que desde o início do programa de residência médica se fez presente como amiga e colega de trabalho, me ajudando a crescer profissionalmente e como pessoa.

Aos meus orientadores, Dra Giselle Klautau, Dr Mauro Salles e Dra Taiana Cunha, que além de me inspirarem, foram pacientes e dedicados. Sou grata por todo o ensinamento e por despertarem em mim o interesse na pesquisa e ensino.

À equipe do laboratório do Emílio Ribas, que se dedicou ao trabalho, especialmente a Simone, que esteve sempre atenta aos detalhes.

À equipe do laboratório e da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Cely e Cida, as quais aceitaram o desafio desse trabalho e sem a dedicação e participação, a sua realização não seria possível.

À Equipe da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, pela e gentileza ao ceder seu banco de dados.

Aos pacientes, que são a minha inspiração de todos os dias, os quais me estimulam a estudar para oferecer uma melhor estratégia terapêutica para eles. Ao longo dos anos alguns foram tão especiais que hoje posso dizer que se tornaram amigos.

Agradeço ao Instituto de Infectologia Emilio Ribas e todos os profissionais que nele trabalham e o tornam um ambiente mais agradável. Ao longo de três anos pude chamar o instituto de casa. A unidade proporciona uma experiência única, nos aproximando de todos os

profissionais e pacientes, fortalecendo os conceitos de caridade, amor e amizade. Aqui as barreiras sociais e todos os tipos de preconceito são superados para fazer o melhor para aqueles que nos dedicamos, os pacientes.

MORAES, KF. Avaliação do método diagnóstico vórtex e sonicação nas infecções de corrente sanguínea relacionadas à cateteres em pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana [monografia]. São Paulo: Instituto de Infectologia Emílio Ribas, Coordenadoria de Serviços de Saúde, Secretaria de Estado da saúde de São Paulo; 2020.

RESUMO

Introdução: O uso do cateter venoso central (CVC) é comum no ambiente hospitalar, porém está associado à formação de biofilmes, levando a infecção primária de corrente sanguínea associada à cateter (IPCS). Os métodos diagnósticos atualmente recomendados para infecção primária de corrente sanguínea relacionada a cateter (ICSRC) são rolamento, sonicação e hemocultura. A sensibilidade e especificidade de tais métodos foram testados na população geral, entretanto não sabemos qual o comportamento na população vivendo com vírus da imunodeficiência humana (PVHIV). De tal forma, avaliamos os métodos vórtex -sonicação-vórtex e o comparamos com rolamento e hemocultura. **Objetivo:** comparar acurácia dos métodos rolamento do cateter, vórtex-sonicação-vórtex e hemoculturas em frascos, para o diagnóstico de infecção de corrente sanguínea relacionado à cateter (ICSRC), na PVHIV adulta no Instituto de Infectologia Emilio Ribas (IIER). **Metodologia:** Estudo piloto para comparação da acurácia de métodos diagnósticos de ICSRC na PVHIV nos meses de outubro e novembro de 2019, de acordo com os critérios da ANVISA, 2017. **Resultados:** Avaliamos 10 cateteres pertencentes a 9 pacientes. Das 10 amostras foram isolados os seguintes agentes: *CoNs*, *E.coli*, *E.faecium*, *E.faecalis*, *K.pneumoniae*, *A.lwoffii* e *A.haemolyticus*, porém nem todas preenchiam critério de definição para ICSRC. O diagnóstico pelo método vórtex-sonicação-vórtex, assim como o rolamento, não se fez presente em nenhum dos casos, apesar de microorganismos terem sido isolados por esses métodos, pois não preencheram os critérios preconizados pela ANVISA. Duas amostras (20%) alcançaram o critério para ICSRC e as outras oito (80%) somente suspeita de IPCS. A acurácia do rolamento e hemocultura, quando comparada a sonicação, foi de 0,8 e 1,0 respectivamente. Os agentes responsáveis por ICSRC no nosso trabalho foram: *Acinetobacter lwoffii* e *Acinetobacter haemolyticus*. Não foi possível realizar análise de associação devido ao pequeno número de cateteres no estudo piloto. **Conclusão:** Observamos em nosso estudo piloto que o método vórtex-sonicação-vórtex isolou mais microorganismos, do que o rolamento, porém por nenhum dos dois métodos foi possível preencher o critério de ICSRC na população portadora do vírus da imunodeficiência humana. O critério inclui o isolamento do agente por um desses métodos, respeitando o *cut-off* de cada um, associado a hemocultura com isolamento do mesmo agente. São necessários mais estudos com número

maior de participantes para avaliação da acurácia dos métodos, bem como a definição do *cut-off* para essa população para melhor sensibilidade e especificidade dos métodos diagnósticos.

Palavras Chave: HIV, Infecção de corrente sanguínea, Cateter venoso central, Sonicação, rolamento, vórtex.

MORAES, KF. Evaluation of the method vortex and sonication in the diagnosis of central line associated bloodstream infection among people with human immunodeficiency virus [monografia]. São Paulo: Instituto de Infectologia Emílio Ribas, Coordenadoria de Serviços de Saúde, Secretaria de Estado da saúde de São Paulo; 2020.

ABSTRACT

Introduction: The use of central-line catheter is common in the hospital environment, but the use of devices is associated with biofilm formation and central-line bloodstream associated infection (CLABSIs). The currently recommended diagnostic methods for catheter related bloodstream infection (CRBSI) are roll-plate, sonication and blood culture. The sensitivity and specificity of such methods have been tested in the general population, but not among in people living with human immunodeficiency virus (PHIV). Considering this, we evaluated the vortex-sonication-vortex method and compared it with roll-plate and blood culture. **Objective:** To compare the accuracy of vortex-sonication-vortex, roll-plate and blood culture methods for the diagnosis of CLABSIs in adult PVHIV at the Emilio Ribas Institute of Infectology (IIER). **Methodology:** Pilot study to compare the accuracy of CLABSIs diagnostic methods in PHIV between October and November 2019, according to ANVISA criteria, 2017. **Results:** We analyzed 10 catheters of 9 patients. Among the ten catheters we identify the following microorganisms: *CoNs*, *E.coli*, *E.faecium*, *E.faecalis*, *K.pneumoniae*, but not all of them reach the criteria for diagnosis CLABSI. However, we found microbes by the methods vortex-sonication-vortex and roll-plate, diagnosis occurred by neither of these methods, because was not possible to reach it by ANVISA criteria for CLABSI. The accuracy of roll-plate and blood culture, when compared to sonication, was 0,8 e 1,0 respectively. Two samples (20%) reached the criteria by blood culture. We found *Acinetobacter lwoffii* and *Acinetobacter haemolyticus* in both samples. Wasn't possible to realize association analysis because we had only few catheters. **Conclusion:** We observed in our pilot study that the vortex-sonication-vortex method was able to identify more microbes then roll-plate. However, none of them was able to diagnosis CLABSI by ANVISA criteria, among people living with human immunodeficiency virus. The criteria include the identification of the same microbe by one of these methods, respecting the cut-off of each one, and blood culture. Are necessary more data to analyze the accuracy of these methods and their cut-offs in this specific population to determine specificity and specificity of the diagnosis methods.

Key Words: HIV, bloodstream infection, central-line catheter, sonication, roll plate, vortex.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características quanto a idade, tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV, tempo de internação total, tempo de internação antes da passagem do cateter e tempo entre a passagem e a retirada do cateter, em 9 pacientes infectados pelo HIV internados no IIER e selecionados entre outubro e novembro/2019	32
Tabela 2 – Análise dos critérios: febre, PAS \leq 90mmHg, secreção em sítio de inserção de cateter, sinais flogísticos em sítio de inserção de cateter e hemocultura com isolamento de agente suspeito de IPCS; relacionados com preenchimento de critério de ICSRC em 10 cateteres pertencentes a 9 pacientes infectados pelo HIV internados no IIER e selecionados entre outubro e novembro/2019.	33
Tabela 3 - Agentes isolados que preencher o diagnóstico de ICSRC, nas amostras SK11 e SK12, por método: sonicação > 100 UFC, rolamento > 15 UFC e hemocultura, em 10 cateteres de 9 pacientes infectados pelo HIV internados no IIER e selecionados entre outubro e novembro/2019.	34
Tabela 4 – Agentes K.pneumonia, E.coli, E.faecium, CoNs, isolados por método: rolamento com > 15 UFC, sonicação com \leq 100 UFC, sonicação > 100 UFC e hemocultura na suspeita de IPCS, que não preencheram critério de ICSRC, em 10 cateteres de 9 pacientes infectados pelo HIV internados no IIER e selecionados entre outubro e novembro/2019.	36
Tabela 5 - Agentes isolados de acordo com os métodos: rolamento com >15 UFC, sonicação com \leq 100 UFC, sonicação com > 100 UFC e hemocultura na suspeita de IPCS, que não preencheram critério de ICSRC, em 10 cateteres de 9 pacientes infectados pelo HIV internados no IIER e selecionados entre outubro e novembro/2019.	36
Tabela 6 - Distribuição dos percentuais relativos ao sexo, contagem de linfócitos T CD4+, carga viral do HIV, comorbidades, tipo de cateter, desfecho clínico e presença de ICSRC em 9 pacientes infectados pelo HIV internados no IIER e selecionados entre outubro e novembro/2019	37
Tabela 7 – Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia, no IC 95%, dos métodos rolamento e hemocultura, para diagnóstico de ICSRC, considerando a sonicação como padrão ouro, em 10 cateteres de 9 pacientes infectados pelo HIV internados no IIER e selecionados entre outubro e novembro/2019.	38

ANEXOS

Anexo 1 - Aprovação do CEP	48
Anexo 2- Formulário suspeita IPCS	52
Anexo 3 - TCLE	53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-Vórtex pré sonicação - 30”	28
Figura 2-Sonicação - 1 ou 5 min.....	28
Figura 3-Centrifugação – 5 min a 2500 rpm (fotografia da autora)	28
Figura 4-Vórtex pós sonicação - 30”	28
Figura 5-Semeadura em AS com alça calibrada após sonicação.....	29
Figura 6-Placas de Agar Sabouraud negativas após inoculação do fluído sonicado e incubação por 20 dias (foto da autora).....	29
Figura 7-Placa AS positiva após inoculação do fluído sonicado e incubação por 24h (foto da autora)	29

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVP	Acesso venoso periférico
ATB	Antimicrobiano
AS	Ágar Sangue
BRCAST	“Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing”
CDC	“Center for Disease Control and Prevention”
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CLSI	“Clinical and Laboratory Standards Institute”
CRBSI	“Catheter related bloodstream infection”
CV	Carga Viral
CVC	Cateter venoso central
DP	Desvio Padrão
ESP	Especificidade
FCMSCSP	Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa São Paulo
HD	Hemodiálise
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HMC	Hemocultura
HIVAN	HIV associated nephropathy
ICS	Infecção de Corrente Sanguínea
ICSRC	Infecção de corrente sanguínea relacionada à cateter central
IPCS	Infecção primária de corrente sanguínea associada à cateter central

IPCSL	Infecção primária de corrente sanguínea associada à cateter central laboratorialmente confirmada
ISCMSP	Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
IIER	Instituto de Infectologia Emílio Ribas
IRAS	Infecção relacionada a assistência à saúde
ITU	Infecção do trato urinário
LTCD4⁺	Linfócitos T CD4 ⁺
MBEC	Concentração inibitória mínima para erradicação do biofilme
MBIC	Concentração inibitória mínima no biofilme
MIC	Concentração inibitória mínima sérica
PICC	"Peripherally inserted central catheter"
PVHIV	População vivendo com HIV
SCIH	Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Emílio Ribas
SEM	Sensibilidade
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4 ⁺ /CD8 ⁺ e Carga Viral do HIV
TARV	Terapia Antirretroviral
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UFC	Unidade Formadora de Colônia
VPP	Valor Preditivo Positivo
VPN	Valor Preditivo Negativo

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	16
2.	JUSTIFICATIVA.....	21
3.	OBJETIVO.....	22
4.	MATERIAL E MÉTODOS	23
4.1.	Casuística	24
4.2.	Critérios de inclusão.....	24
4.3.	Critérios de exclusão	24
4.4.	Termo para participação do estudo	24
4.5.	Coleta da hemocultura e remoção do cateter	25
4.6.	Procedimento laboratorial	26
4.6.1.	Procedimento laboratorial IIER	26
4.6.2.	Procedimento laboratorial ISCMSP	26
4.6.3.	Documentação fotográfica	28
4.6.4.	Orçamento	30
4.7.	Metodologia estatística.....	30
5.	RESULTADOS:.....	31
5.1.	Resultados gerais da população.....	31
5.2.	Critérios para suspeita de IPCS:.....	32
5.3.	Das amostras dos pacientes com ICSRC.....	33
5.3.1.	Resultado microbiológico	33
5.3.1.1.	Amostras de todos os agentes isolados por método	33
5.3.1.2.	Características em relação ao HIV	34
5.3.1.3.	Desfecho clínico.....	34
5.4.	Das amostras com suspeita de IPCS sem critério para ICSRC	34

5.4.1.	Resultado microbiológico	34
5.4.1.1.	Agentes isolados por método	34
5.4.1.1.1.	Sonicação	34
5.4.1.1.1.1.	Sonicação com ≤ 100 UFC.....	34
5.4.1.1.1.2.	Sonicação > 100 UFC	35
5.4.1.1.1.3.	Rolamento > 5 UFC	35
5.4.1.1.1.4.	Hemocultura	35
5.4.1.2.	Características em relação ao HIV	36
5.4.1.3.	Desfecho clínico.....	36
5.5.	Acurácia dos métodos diagnósticos	37
5.6.	Tempo de armazenamento do cateter pré sonicação	38
6.	DISCUSSÃO.....	39
7.	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	42
8.	CONCLUSÃO:	43
9.	REFERÊNCIAS:.....	44
10.	ANEXOS.....	48

1. INTRODUÇÃO

O primeiro relato de uso de cateter venoso central (CVC) foi feito por Aubaniac em 1952. É considerado CVC o cateter que está posicionado próximo ao coração ou em um grande vaso. Primariamente o CVC foi desenvolvido, para fornecer fluidos intravenosos e nutrição e atualmente é utilizado tanto para infusão de medicamentos e nutrição, como para coleta de amostra sanguínea e monitoramento hemodinâmico ^[1-3]. Os CVCs podem ser de três tipos: cateter venoso central de inserção periférica (PICC, do inglês *peripherally inserted central catheters*), cateter temporário (não tunelizado) e de longa permanência (tunelizado). Os CVCs são utilizados amplamente, mais de 7 milhões de unidades por ano nos EUA e 10 milhões em todo o mundo ^[4]. As indicações de seu uso incluem: pacientes em tratamento quimioterápico; necessidade de monitorização da pressão venosa central; impossibilidade de acesso venoso periférico, características inerentes a drogas: solução com osmolaridade elevada (> 500 mOsm/L), pH < 5,0 ou > 9,0, ou viscoso (ex.: noradrenalina, potássio), devem ser infundidas em via central. A escolha do cateter deverá considerar a finalidade, tempo de uso e o regime (intra hospitalar ou extra hospitalar) ^[2].

As complicações são divididas em imediatas e tardias. As imediatas incluem pneumotórax, ruptura/perfuração de grandes vasos (podendo causar complicações como hemotórax e tamponamento cardíaco), embolia pulmonar e posicionamento errado do cateter. As tardias incluem infecção, estenose e trombose ^[2,5].

O estudo SCOPE (*Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance*), avaliou infecções de corrente sanguínea nosocomiais em hospitais brasileiros, de 2007 a 2010, demonstrando que a presença de CVC foi o principal fator predisponente para infecção de corrente sanguínea (ICS). Dos 2.563 casos analisados, o CVC estava presente em 70,3% dos pacientes com ICS ^[6]. Segundo o Boletim da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de 2016, observamos um aumento 7,3% de ICS relacionada à cateter quando comparada ao ano anterior, em unidades de terapia intensiva (UTI) adulto ^[7]. A ANVISA também traz a informação que a IPCS é responsável por uma alta taxa de mortalidade no país ^[2]. De acordo com a coorte do *International Nosocomial Infection Control Consortium* (INICC), que avaliou 43 países de janeiro 2007 a dezembro de 2012, a mortalidade mundial por ICS pode chegar a 17%. Já o SCOPE revelou alta mortalidade (40%) em ICS, que pode estar relacionada a patógenos envolvidos e os fármacos utilizados ^[6,8]. No Brasil ainda há poucos estudos que avaliem o impacto econômico destas infecções. No entanto, estudo

realizado no Hospital Israelita Albert Einstein na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) entre 2006 e 2009 sugerem que o custo total por episódio de infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter (ICSRC) seja em torno de US \$ 89.886^[9].

A Infecção primária de corrente sanguínea associada à cateter central (IPCS) é definida pela ANVISA como "infecção da corrente sanguínea em pacientes em uso de cateter central por um período maior que dois dias de calendário (sendo o D1 o dia de instalação do dispositivo) e que na data da infecção o paciente estava em uso do dispositivo ou este foi removido no dia anterior"^[2]. Para fins de notificação a IPCS deve ser laboratorialmente confirmada (IPCSL). O conceito de IPCSL é diferente de infecção de corrente sanguínea relacionada à cateter (ICSRC). O conceito de IPCSL é mais amplo, e utilizado para notificação, já o de ICSRC é um diagnóstico mais complexo para determinar que o cateter é a fonte de ICS. A ICSRC é de melhor acurácia diagnóstica, uma vez que tem boa sensibilidade e especificidade ^[2].

Para afirmarmos que há ICSRC é necessário preencher pelo menos um dos três critérios da ANVISA e uma vez realizado o diagnóstico esse deve ser notificado a ANVISA, pois se trata de uma infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS) ^[2].

A contaminação microbiana do dispositivo pode ocorrer: no momento da passagem do cateter por microorganismos presentes na pele, na manipulação do cateter, por disseminação hematogênica secundária a foco infeccioso que não o dispositivo, ou a ponta do cateter pode já estar contaminada por violação do material estéril ^[5]. Nas duas primeiras semanas a colonização extraluminal é a principal causa da ICSRC, geralmente associado à contaminação no momento da passagem do dispositivo. Após este período, principalmente nos cateteres de longa permanência, passa a prevalecer a colonização da via intraluminal como fonte de ocorrência da infecção, a qual está mais associada aos cuidados com o cateter. Assim que inserido o cateter, substâncias do hospedeiro se aderem ao dispositivo, formando um ambiente propício para a formação de biofilme, o qual é essencial para que a infecção ocorra ^[5,10].

O biofilme é uma comunidade formada por patógeno e matriz extracelular. A sua formação depende de fatores do hospedeiro e do agente, ocorrendo em quatro etapas: formação de um ambiente propício, adesão do microorganismo, formação da colônia e dispersão do biofilme. Primeiramente para que ele seja formado é necessário um ambiente adequado e os responsáveis por isso são o dispositivo e o próprio hospedeiro, o qual possui em seu plasma os principais fatores para que patógenos consigam se aderir. Dentre eles o fibrinogênio, responsável na formação de trombo e adesão ao endotélio, e plaquetas que ao se agregarem

permitem a formação de camadas. O próprio hospedeiro também fornece substâncias que permitem auto regulação do biofilme, assim como o fibrinogênio ajuda a formar o biofilme (*up regulation*) a albumina tem ação antiadesiva (*down regulation*), para que não haja produção desregulada da matriz. Uma vez que o ambiente está adequado o microrganismo se adere a superfície, dando início a segunda fase, a adesão. Esse processo irá ocorrer conforme as características de cada inóculo, que, após aderir ao implante, irá formar a matriz extracelular (MEC) que é constituída basicamente por matriz de polímero extracelular (EPS). Após esse processo está formada a colônia e arquitetura do biofilme. A colônia se encontra aderida (sésil) e parte dela pode se desprender, havendo a dispersão do biofilme (forma planctônica), que se transloca via corrente sanguínea e se adere a outra superfície, podendo essa ser biológica (tecido) ou sintética (implante) ^[5,11,12]. O CVC predispõe a formação do biofilme, uma vez que superfícies rugosas tornam mais fácil a adesão de microorganismos ^[12].

Os principais agentes etiológicos formadores de biofilme relacionado à cateter central, nos pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) são os *Staphylococcus* coagulase negativa (*CoNs*), *Staphylococcus aureus*, bacilos Gram negativos entéricos e *Candida spp* ^[5,12,13].

Existem poucos estudos de IPCS na PVHIV. Esse dado geralmente é encontrado em trabalhos de IRAS. Um estudo mais recente de IRAS em PVHIV realizado no Brasil, uma coorte retrospectiva, avaliou a taxa de mortalidade em trinta dias em PVHIV e não PVHIV que adquiriram IRAS durante internação em unidade de terapia intensiva (UTI). IPCSL foi a IRA mais frequente dentre os 106 participantes do estudo (39,6%), porém não foi observada diferença entre os grupos (PVHIV: 32.3 vs não PVHIV 42.7, P=0,319). Dez pacientes HIV receberam diagnóstico de IPCSAC, sendo as bactérias Gram positivas os agentes mais isolados (2 *S. aureus*, 1 *S. epidermidis*, 3 *E. faecalis* e 1 *E. faecium*) ^[14].

Outra publicação recente demonstrou que a taxa de infecção em PVHIV em uso de cateter de HD não é mais frequente que em não PVHIV, desde que a contagem de LTCD4⁺ seja ≥ 200 células/ μL e o paciente apresente carga viral indetectável. O mesmo estudo demonstrou que a resposta ao tratamento é mais lenta na PVHIV e que não houve diferença dos agentes isolados nos dois grupos, sendo eles *Staphylococcus aureus* (30.8%), *Staphylococcus epidermidis* (24.4%) e *Klebsiella pneumoniae* (15.4%) ^[15].

Além dos microorganismos citados nesses estudos, o boletim da ANVISA de 2016 acrescenta a presença de *Acinetobacter spp* para a lista dos agentes mais frequentes em UTIs adultas brasileiras [7].

A identificação microbiológica é fundamental para o diagnóstico laboratorial da IPCS, porém, por se tratar de infecção relacionada à formação de biofilme, o isolamento do agente é mais difícil. Sendo assim, métodos como a sonicação, o vórtex e o rolamento do cateter são indicados para, juntamente à hemocultura, aumentar o diagnóstico microbiológico dessas infecções. Dessa forma, diante da suspeita de IPCS, sugere-se a remoção do cateter [11,12]. Ao remover o implante, deve ser enviado a ponta distal (5 cm) para realização de método diagnóstico. Se o cateter for Port-A-Cath®, todo o dispositivo deve ser enviado, devido a possível contaminação do reservatório [11, 16]. Em caso de evidência de sinais cutâneos de infecção, como secreção purulenta ou necrose, esse material também deve ser enviado para análise, incluindo biópsia de pele se necessário [16]. Atualmente ainda não é possível dizer pelos métodos de cultura convencionais e técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR) se o agente isolado é a forma planctônica ou sésil [11]. A avaliação para o diagnóstico de infecções associadas ao biofilme ainda é desafiadora, uma vez que os agentes infecciosos isolados em biofilme podem ser não patogênicos. As diretrizes internacionais atualmente recomendam para a cultura da ponta do cateter a técnica de Maki (semiquantitativa) ou sonicação (quantitativa) como métodos de diagnóstico padrão ouro [10,16,17,18]. A técnica de Maki apenas detecta colonização no exterior superfície do cateter, sendo uma limitação do método, em contraste com a sonicação e vórtex, que podem detectar colonização extra e intraluminal, trazendo um valor adicional ao método diagnóstico [18,19]. Quando não disponíveis tais métodos, utilizamos somente os critérios clínicos, tais como febre, calafrio e hipotensão, que não são específicos. Em relação a apresentação clínica, a inflamação no local de inserção do cateter pode existir na ausência de ICS, como já bem descrito em cateteres centrais de inserção periférica [20,21,22].

Erb e colaboradores realizaram um dos maiores estudos comparando rolamento e sonicação do cateter para ICSRC. O estudo foi realizado com 975 cateteres não tunelizado, utilizando os valores de corte de ≥ 15 UFC para rolamento e ≥ 100 UFC para sonicação. Além disso, os dados foram recalculados utilizando outro valor de *cut-off*, considerando ≥ 5 UFC para rolamento e ≥ 1000 UFC para sonicação. Ao analisar os resultados com diferentes *cut-offs*, o rolamento foi igual ou superior a sonicação, apesar de o rolamento ter perdido especificidade com o *cut-off* menor. Concluiu-se que o rolamento tem uma acurácia tão boa quanto a sonicação independentemente do valor de corte [21].

Na suspeita de IPCS, está autorizado o início do tratamento, o qual consiste em terapia antimicrobiana (ATB) e remoção do implante, quando possível, uma vez a concentração inibitória mínima no biofilme (MBIC) e concentração inibitória mínima para erradicação do biofilme (MBEC), são extremamente elevadas em relação a concentração inibitória mínima sérica (MIC), já que a penetração dos fármacos no biofilme é baixa. Sendo assim, o antibiótico resolve a infecção de corrente sanguínea, porém a fonte que a causou ainda está presente, podendo levar a novas ICS ^[16,23,24].

Não há informações relevantes sobre os principais microorganismos identificados, perfil de sensibilidade e tão pouco se há necessidade de utilizar os métodos que favorecem a identificação dos patógenos no interior do biofilme, tais como *S. epidermidis* ou *Pseudomonas aeruginosa* na PVHIV. A ocorrência de ICS está associada a alguns fatores, dentre eles, o fator intrínseco imunossupressão. Sendo assim, esse estudo propõe uma análise comparativa entre os métodos diagnósticos sonicação e rolamento em pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana com suspeita de infecção primária de corrente sanguínea associada à cateter.

2. JUSTIFICATIVA

A ocorrência de infecção de corrente sanguínea relacionada à cateter está associada a condições intrínsecas do indivíduo, dentre elas doenças preexistentes e o estado imunológico, assim como condições extrínsecas (tipo de cateter, manipulação do dispositivo dentre outras). Em nosso serviço observamos altas taxas de infecção primária de corrente sanguínea associada à cateter, que pode estar mais relacionada às condições intrínsecas do que extrínsecas, uma vez que a maior parte da população da instituição é infectada pelo HIV. Atualmente, ainda não se sabe se a imunossupressão gerada pelo HIV tem influência nos microorganismos formadores de biofilme no cateter e se os métodos que utilizamos para diagnóstico de ICSRC tem a mesma acurácia e o cut-off para diagnóstico, quando comparado com a população não portadora do vírus.

3. OBJETIVO

O objetivo do estudo é comparar a acurácia dos métodos de rotação do cateter seguido de vórtex-sonicação-vórtex, com o método de hemoculturas em frascos, para o diagnóstico de infecção de corrente sanguínea relacionada à cateter, nos pacientes adultos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana internados no Instituto de Infectologia Emilio Ribas (IIER).

4. MATERIAL E MÉTODOS

Estudo piloto realizado com pacientes de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos, na população vivendo com vírus da imunodeficiência humana (PVHIV), internados no Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER) com suspeita de IPCS no período de 01 de outubro de 2019 à 14 de novembro de 2019. Foram comparados os métodos diagnósticos rolamento e sonicação, nessa população, uma vez que a imunossupressão é uma causa intrínseca para ICS e não sabemos a acurácia de tais métodos nessa população específica. Utilizou-se o critério preconizado pela ANVISA para definição de ICSRC:

”Crescimento em ponta de cateter (em geral dos cinco centímetros distais de um cateter removido de forma asséptica) acima do ponto de corte para o método empregado (>15 UFC/placa para a técnica de rolagem ou “semi quantitativa” e >100 UFC/mL para as técnicas “quantitativas”) e crescimento de patógeno verdadeiro em uma ou mais hemocultura coletada por venopunção periférica ou crescimento de comensal de pele em duas ou mais hemoculturas coletadas por venopunções periféricas distintas de mesma espécie e perfil de antibiograma (variando em no máximo na suscetibilidade a um agente antimicrobiano) do isolado em ponta de cateter.; Crescimento de microrganismo em pelo menos uma hemocultura coletada por venopunção periférica e crescimento do mesmo microrganismo (mesma espécie e perfil no antibiograma com, no máximo, discrepância na suscetibilidade a um antimicrobiano) em sangue coletado através de lúmen de acesso venoso central com crescimento ocorrendo no mínimo 120 minutos mais rápido na amostra central do que na periférica.; Crescimento de microrganismo em pelo menos uma hemocultura coletada por venopunção periférica e crescimento do mesmo microrganismo (mesma espécie e perfil no antibiograma com, no máximo, discrepância na suscetibilidade a um antimicrobiano) em sangue coletado através de lúmen de acesso venoso central com crescimento no mínimo três vezes maior na amostra central do que na periférica” (ANVISA, 2017,p.47-48).

O critério utilizado para suspeição de IPCS, foi o critério de notificação da ANVISA de IPCS, que é diferente do critério diagnóstico de ICSRC. Todos os pacientes que apresentaram suspeita de IPCS tiveram o resultado analisado, mesmo que não preenchessem o critério de ICSRC.

Os resultados foram informados ao médico responsável para que constasse em prontuário. O material biológico está armazenado no laboratório de sonicação da disciplina de Infectologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP) e do Departamento de Ciências Patológicas da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa São

Paulo (FCMSCSP), caso ocorra outro estudo que se utilize destas amostras, deverá ser aplicado novo termo de consentimento.

O estudo trará como benefício, avaliar a possibilidade de incremento diagnóstico microbiológico e por conseguinte tratamento precoce das ICSRC.

O estudo foi aprovado em Comitê de Ética em Pesquisa, sob o protocolo de pesquisa 12/2019 parecer nº 3.537.892 (ANEXO I).

4.1. Casuística

4.2. Critérios de inclusão

Pacientes com mais de 18 anos, portadores do vírus HIV (diagnosticados de acordo com os métodos preconizados pelo ministério da saúde), com suspeita de infecção primária de corrente sanguínea associada à cateter venoso central de acordo com os critérios de notificação de IPCSL da ANVISA [2]:

Pacientes em uso de cateter central por um período maior que dois dias de calendário (sendo o D1 o dia de instalação do dispositivo) e que na data da suspeita da infecção o paciente estava em uso do dispositivo; Sinais/sintomas que geram suspeita: febre ($>38^{\circ}\text{C}$), calafrios, hipotensão (pressão sistólica ≤ 90 mmHg); hemocultura com isolamento dos seguinte agentes suspeitos: *Corynebacterium spp.* (exceto *C.diphtheriae*), *Bacillus spp.* (exceto *B. anthracis*), *Propionibacterium spp.*, *Staphylococcus coagulase negativa*, *Streptococcus do grupo viridans*, *Aerococcus spp.* e *Micrococcus spp.*; sem outro foco infeccioso (ANVISA, 2017,p.44).

Com o objetivo de evitar confusão de conceitos foi considerado o critério de infecção do sítio de inserção (a presença de saída de secreção e/ou sinais flogísticos no sítio de inserção do cateter).

4.3. Critérios de exclusão

Pacientes menores de 18 anos; não PVHIV; que não apresentavam cateter central no dia da suspeita de infecção ou cateter instalado há menos de 24hrs; infecção de corrente sanguínea associada a foco secundário; que não apresentavam pelo menos um dos sintomas sistêmicos: febre($>38^{\circ}\text{C}$), calafrios, hipotensão (pressão sistólica ≤ 90 mmHg) ou local: saída de secreção e/ou hiperemia no sítio de inserção do cateter; ponta de cateter menor que 5 cm encaminhada para análise.

4.4. Termo para participação do estudo

Foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em 2 vias e os pacientes ficaram com uma cópia. Aqueles que não estavam em condições clínicas de assinar o termo tiveram a solicitação de dispensa do mesmo realizada

4.5. Coleta da hemocultura e remoção do cateter

O médico que aventou a hipótese de IPCS preencheu um formulário, elaborado pelos autores desse trabalho, com o critério que o levou à suspeita de IPCS. No formulário também constavam informações relevantes, tais como nome, idade, sexo, matrícula hospitalar, doenças oportunistas, $LTCD4^+$, comorbidades, qual cateter central estava em uso e data da inserção desse (ANEXO II).

Os pacientes participantes do estudo tiveram duas amostras de sangue coletadas (periférica e CVC) pareadas e encaminhadas para a cultura no laboratório de microbiologia do IIER. A cultura de sangue foi realizada com 30 mL obtido de veia periférica e cateter central antes da remoção desse e distribuído igualmente (10 mL) em três frascos de cultura (aeróbio, anaeróbio e fungos). Os frascos eram da marca BD BACTEC™ (Becton Dickinson and Company Sparks, MD), sendo os frascos de cultura aeróbia, anaeróbio e micobactéria/fungo (MYCOF), com capacidade para 30 mL, 30 mL e 40 mL respectivamente, sendo processado no laboratório do IIER.

A remoção do cateter foi realizada por médico residente do IIER, que foram treinados pela pesquisadora. O procedimento para a retirada do cateter foi estéril, sendo realizada antissepsia com clorexidina alcoólica 2% no local da inserção do cateter antes de sua retirada. Após antissepsia foram colocados campos estéreis em mesa de auxílio e na área envolta ao cateter. A retirada da sutura foi realizada com tesoura estéril, sacado cateter e cortado a ponta distal do cateter (05 cm) a qual foi colocada em um tubo Falcon com capacidade de 15mL e transportado ao laboratório de microbiologia do IIER. Foi fundamental identificar corretamente, na requisição e na etiqueta afixada ao frasco, a topografia do material coletado de modo a facilitar a interpretação dos resultados das culturas.

4.6. Procedimento laboratorial

4.6.1. Procedimento laboratorial IIER

O método semiquantitativo foi realizado no laboratório de microbiologia do IIER, pela técnica descrita por Maki et al em 1977^[11,26]. O segmento de 5,0 cm da porção distal do cateter foi transferido para uma placa contendo meio de cultura ágar sangue de carneiro 5% e rolando para frente e para trás no mínimo quatro vezes. Em seguida placa foi incubada em estufa a 37°C. Após 72 horas foi quantificado o número de colônias de cada espécie formada (UFC). Como descrito originalmente no método, quando o número de colônias detectadas for ≥ 15 UFC por placa de ágar sangue, será considerado teste positivo, e contaminação quando o número de colônias detectadas < 15 UFC por placa ^[12,25]. Todas as placas que apresentaram crescimento positivo foram quantificadas e identificadas de acordo com a rotina estabelecida pelo laboratório, seguindo a morfologia e propriedade tintorial visualizada na coloração de Gram.

4.6.2. Procedimento laboratorial ISCMSP

O mesmo segmento foi utilizado para vórtex e sonicação. A ponta ficou em um tubo Falcon de 15 mL e foi adicionado 10 mL NaCl 0,9%. Essa solução foi transportada em um recipiente selado, de isopor, identificado com uma etiqueta como contendo material de risco biológico, e levada para o laboratório de referência (ISCMSP). Não foi determinado tempo de estoque do cateter antes da realização de vórtex e sonicação, uma vez que essa variável também foi analisada no projeto.

Ao chegar ao laboratório ISCMSP foram realizados os procedimentos vórtex, sonicação e vórtex novamente do cateter.

O método original de sonicação descrito por Bjornson *et al* em 1982 inclui a colocação do cateter em 5 mL de NaCl 0,9%, sonicar por 1 minuto e agitar no vórtex o líquido sonicado por 15 segundos. Posteriormente, 50 μ L do fluido de sonicação é cultivado ^[19].

Gomez, E. e Patel, R. descreveram em 2011 para infecções protéticas o procedimento que inclui centrifugação do fluido e realização do vórtex antes e depois da sonicação do fluido. Estes autores utilizam alíquotas de apenas 0,1mL para a inoculação do conteúdo após o procedimento de centrifugação devido à sua maior concentração em relação ao fluido obtido apenas por homogeneização e banho de ultrassom ^[27].

O procedimento vórtex pré e pós sonicação foi realizado com os cateteres, baseado na orientação de Gomez, para a avaliação do mesmo em ICSRC em pacientes HIV no IIER ^[27]. O recipiente foi vigorosamente agitado no vórtex por 30 segundos para homogeneização, em seguida foi posicionado no banho de ultrassom e exposto à sonicação a intensidade de 100% variando o tempo entre 1 ou 5 minutos. Para maior dispersão de biofilme, metade dos cateteres foram sonicados por 5 minutos, como descrito para infecção de prótese ortopédica. Após nova homogeneização no vórtex por 30 segundos e centrifugação a 2500 rpm por 5 minutos. Cerca de 3 mL do sobrenadante foram desprezados, o restante do fluído sonicado homogeneizado, com auxílio de alça calibrada, 10 µl do fluído foi semeado em Agar sangue, Agar Sabouraud e Agar Anaerinsol-S. O volume restante (10 mL) foi inoculado semeado nos frascos de hemocultura da BD BACTEC™ (Figura 1, Figura2, Figura 3, Figura 4, Figura 5).

Os meios de cultura em placas foram incubados conforme padronização do laboratório de microbiologia da ISCMSP, saber: (i) Agar sangue foram incubadas a $35^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$ por 48 horas em ar ambiente; ii) Agar Anaerinsol-S foram incubadas na mesma temperatura, porém em atmosfera de anaerobiose para proporcionar o crescimento de bactérias anaeróbias facultativas ou estritas, por pelo menos, 3 dias e iii) Agar Sabouraud foram incubado a temperatura ambiente por até 20 dias (Figura 4). Exceto as placas de Anaerinsol-S que foram avaliadas entre 72 horas e 5 dias, as demais foram inspecionadas diariamente. A incubação do frasco de hemocultura foi estendida para 16 dias, ao invés, dos 5 dias tradicionais padronizados para sangue e líquidos nobres.

As amostras positivas na semeadura direta foram identificadas e quantificadas (Figura 5) e as provenientes da incubação do frasco de hemocultura, apenas identificadas. A identificação seguiu os procedimentos padronizados para identificação bacteriana do laboratório de microbiologia da ISCMSP.

Foi considerado resultado positivo para ICSRC ≥ 100 UFC para sonicação, respeitando os critérios diagnósticos da ANVISA e CDC ^[2].

Foi realizado antibiograma por disco-difusão e microdiluição (para vancomicina e polimixina B, quando aplicável) em placa de todas as amostras sonicadas, inclusive as consideradas como contaminação, ou seja, que apresentaram crescimento, mas não preencheram o critério de definição da ANVISA (≥ 100 UFC) ^[2]. O critério de interpretação seguiu o CLSI e/ou BRCASST vigente.

4.6.3.Documentação fotográfica



Figura 1-Vórtex pré sonicação-30”
(fotografia da autora)



Figura 2-Sonicação - 1 ou 5 min
(fotografia da autora)



Figura 3-Vórtex pós sonicação - 30”
(fotografia da autora)

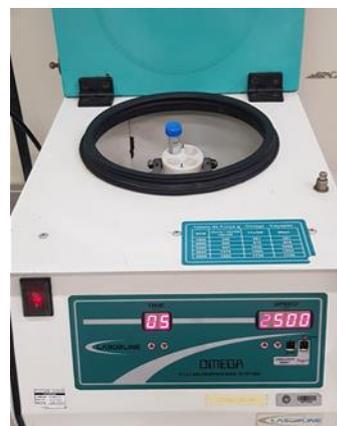


Figura 4-
Centrifugação – 5 min a
2500 rpm (fotografia da autora)



Figura 3-Semeadura em AS com alça calibrada após sonicação (fotografia da autora)

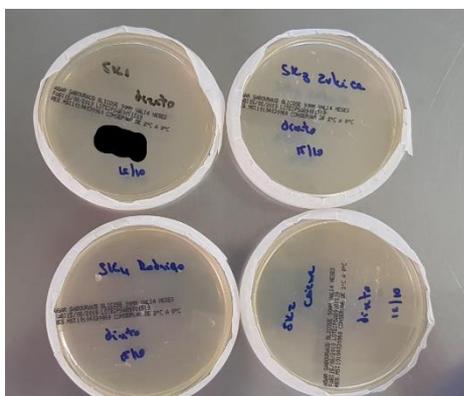


Figura 4-Placas de Agar Sabouraud negativas após inoculação do fluido sonicado e incubação por 20 dias (fotografia da autora)



Figura 5-Placa AS positiva após inoculação do fluido sonicado e incubação por 24h (fotografia da autora)

4.6.4. Orçamento

Os gastos com o transporte do material, realizado por empresa especializada, assim como os custos das análises laboratoriais da sonicação do cateter (ISCMSP), ficaram a cargo da pesquisadora, exceto pelos frascos de hemocultura (20 unidades) da BD BACTEC™. Os frascos foram fornecidos pela Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, e em contrapartida, a pesquisadora doou para instituição insumos no valor do custo de tais frascos, sendo o equivalente a R\$500,00.

4.7. Metodologia estatística

Os dados coletados foram tabulados em planilha do Excel e exportados para o SPSS® statistics version 21. Análises descritivas foram realizadas, para melhor conhecimento sobre os dados do estudo. No caso de variáveis quantitativas, medidas de posição e dispersão foram utilizadas. Para variáveis qualitativas, percentuais dos grupos calculados. O estudo ainda não comporta análise de associação entre os grupos pelo pequeno número de cateteres.

Avaliamos a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia, com seus respectivos intervalos de confiança a 95%. Não foi possível utilizar o coeficiente de concordância de Kappa devido a amostragem pequena ^[28].

Para avaliar as variáveis contínuas idade, tempo de diagnóstico do HIV, tempo de internação pré passagem do cateter, tempo entre passagem do cateter e retirada do mesmo, tempo de internação total, utilizou-se o teste de Mann-Whitney ^[28].

5. RESULTADOS:

5.1. Resultados gerais da população

Como estudo piloto coletamos 12 cateteres de 11 pacientes com suspeita de infecção primária de corrente sanguínea associada à cateter no período de 01 de outubro de 2019 a 14 de novembro de 2019. Foram excluídos dois cateteres: um era proveniente de paciente não HIV e o outro cateter teve a ponta distal seccionada com menos de 5 cm, inviabilizando a metodologia do rolamento. Foram então analisados 10 cateteres pertencentes a 9 pacientes diferentes. Um dos pacientes apresentava um CVC duplo lúmen e um Shilley®. Assim, havia o total 8 CVC duplo lúmen e 2 Shilley® (80% vs 20%). Nenhum paciente fazia uso de PICC. Todas as amostras com cultura positiva em sonicação, tiveram o antibiograma realizado por disco-difusão ou microdiluição (para vancomicina e polimixina B, quando aplicável) em placa. Quatro dos pacientes foram dispensados do TCLE por não estarem em condições clínicas de assinar o termo (sedação ou confusão mental).

Dos 9 pacientes, quatro pertencia ao sexo feminino (44%) e seis ao sexo masculino (66%). Todos os pacientes preencheram critério de AIDS pelo critério Rio de Janeiro/Caracas ou CDC e estavam notificados^[30]. Quatro (44%) referiam uso regular de terapia antirretroviral (TARV), dois em tratamento irregular e quatro sem informação no prontuário, os quais foram considerados como irregular, uma vez que apresentavam carga viral (CV) detectável e/ou dispensação inadequada no Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4⁺/CD8⁺ e Carga Viral do HIV (SISCEL) (regular 44% vs irregular 66%).

Em relação ao LTCD4⁺, oito pacientes apresentavam LTCD4⁺ < 350 células/mm³ (88%) e um com LTCD4⁺ ≥ 350 e < 500 células/mm³ (11%). No que diz respeito a CV, três apresentavam CV <10.000 cópias (33%), somente um estava indetectável (o paciente com LTCD4⁺ ≥ 350 e < 500 células/mm³), seis apresentavam CV ≥ 10.000 cópias (66%). Outras comorbidades estavam presentes em cinco (55%) pacientes, sendo três com doenças cardiovasculares (HAS, AVC, ICC) (33,3%), um DM (11,1%), um DPOC/ASMA (11,1%), três faziam uso de tabaco, álcool e outras drogas (33%), dois apresentavam transtorno psiquiátrico (22%);

Todos os cateteres (10) estavam sendo utilizados para infusão de antimicrobiano.

Em relação ao desfecho dos pacientes até final da pesquisa, dois pacientes (22%) apresentaram evolução desfavorável (óbito), cinco pacientes (55%) evolução favorável (alta) e dois (22%) continuavam internados.

A idade média da população participante é de 42,4 anos (22 – 66, DP:19,079), já o tempo médio de diagnóstico da infecção pelo HIV foi 11,85 anos (0,08 – 25, DP:10,54).

O tempo médio de internação foi de 31,10 dias (14 – 59, DP:15,765), já entre internação e passagem de cateter foi de 6,11 dias (0 – 28, DP:9,253), porém um paciente não apresentava essa informação no prontuário, e o tempo entre a passagem e a retirada do cateter foi de 13,6 dias (5 – 25, DP:5,834) e entre a passagem do cateter e a suspeita de IPCS foi o mesmo valor, uma vez que o cateter foi sacado na suspeita de infecção (Tabela 1).

Tabela 1 - Características quanto a idade, tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV, tempo de internação total, tempo de internação antes da passagem do cateter e tempo entre a passagem e a retirada do cateter, em 9 pacientes infectados pelo HIV internados no IIER e selecionados entre outubro e novembro/2019

Variável	Média	DP ^a
Idade	42,4 (14-49)*	19,079
Tempo de diagnóstico de HIV ^b	11,85 (0,08-25)*	10,54
Tempo de internação	31,10 (14-59)**	15,765
Tempo de internação pré CVC ^c	6,11 (0-28)**	9,253
Tempo entre passagem e retirada do CVC	13,5 (5-25)**	5,834

^a DP: desvio padrão, ^b vírus da imunodeficiência humana, ^c cateter venoso central, * ano, ** dias

5.2. Critérios para suspeita de IPCS:

Os critérios para suspeita de infecção de corrente sanguínea associada à cateter foram: febre, calafrio, PAS \leq 90 mmHg, sítio de inserção com secreção, sítio de inserção com sinais flogísticos, isolamento de agente em hemocultura sem foco de infecção determinado. Na análise do dado, consideramos o cálculo pelo total de cateteres (10) e não de pacientes (09), uma vez que também foi considerado como critério de suspeita o sítio de inserção do cateter: sinais flogísticos e secreção. Sendo assim, seis apresentaram febre (60%), nenhum apresentou calafrio, um (10%) apresentou PAS \leq 90 mmHg, sete (70%) apresentavam sítio de inserção com sinais flogísticos, e três (30%) apresentavam sítio de inserção com secreção, dois (20%) com agente suspeito em hemocultura. Do total, dois apresentaram os quatro critérios: febre,

sítio de inserção com sinais flogísticos, sítio de inserção com secreção e hemocultura com agente suspeito.

Tabela 2 – Análise dos critérios: febre, PAS \leq 90mmHg, secreção em sítio de inserção de cateter, sinais flogísticos em sítio de inserção de cateter e hemocultura com isolamento de agente suspeito de IPCS; relacionados com preenchimento de critério de ICSRC em 10 cateteres pertencentes a 9 pacientes infectados pelo HIV internados no IIER e selecionados entre outubro e novembro/2019.

Crítérios	Cateter (n)
Febre	6
Calafrio	Zero
PAS^a \leq 90 mmHg^b	1
Secreção	3
Sinais flogísticos	7
HMC^c	2
Total	10

^aPAS: pressão arterial sistólica, ^bmilímetros de mercúrio, ^cHMC: hemocultura

5.3. Das amostras dos pacientes com ICSRC

5.3.1. Resultado microbiológico

5.3.1.1. Amostras de todos os agentes isolados por método

No projeto, duas amostras (20%), pertencentes ao mesmo paciente, tiveram o diagnóstico de ICSRC, sendo um CVC duplo lúmen e um Shilley®. Todos eles (100%) foram por hemocultura. Esses dois apresentaram *Acinetobacter lwoffii* e *Acinetobacter haemolyticus* nos cateter e sangue periférico, porém sem descrição do tempo de crescimento e número de colônias em hemocultura de cateter e periférico. Esse paciente foi considerado pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Emílio Ribas (SCIH-ER) como ICSRC, portanto, também o consideramos (Tabela 3).

Tabela 3 - Agentes isolados que preencher o diagnóstico de ICSRC, nas amostras SK11 e SK12, por método: sonicação > 100 UFC, rolamento > 15 UFC e hemocultura, em 10 cateteres de 9 pacientes infectados pelo HIV internados no IIER e selecionados entre outubro e novembro/2019.

Amostras	> 100 UFC ^a S ^b	≥ 15 UFC ^a R ^c	HMC ^d
SK 11	-	-	<i>A.lwoffii</i> <i>A.haemolyticus</i>
SK 12	-	-	<i>A.lwoffii</i> <i>A.haemolyticus</i>

^aUFC: Unidade formadora de colônias, ^b Sonicação, ^c Rolamento, ^d Hemocultura

5.3.1.2. Características em relação ao HIV

O paciente em questão pertencia ao sexo masculino, estava em tratamento irregular, apresentava CV detectável e LTCD4⁺ < 350 células/mm³. Dados comparativos com cateteres não ICSRC na tabela 6.

5.3.1.3. Desfecho clínico

Durante a realização do trabalho, o paciente permaneceu internado. Dados comparativos com não ICSRC na tabela 6.

5.4. Das amostras com suspeita de IPCS sem critério para ICSRC

5.4.1. Resultado microbiológico

5.4.1.1. Agentes isolados por método

5.4.1.1.1. Sonicação

Sete amostras, pertencentes à pacientes diferentes, tiveram microorganismos isolados em sonicação, porém sem critério para ICSRC.

5.4.1.1.1.1. Sonicação com ≤ 100 UFC

Cinco (71%) apresentaram isolamento de inóculo em sonicação com ≤ 100 UFC, sendo *CoNs* presente em 100% das amostras. Duas dessas (40%) isolaram *CoNs* na hemocultura, porém como apresentavam ≤ 100 UFC, não preencheram critério, apesar do isolamento do mesmo agente em hemocultura. Uma das amostras de hemocultura era de sangue periférico e a outra do cateter central (tabelas 4 e 5).

A amostra SK 12 teve *CoNs* isolado em sonicação e não apresentou ICSRC por tal agente, porém preencheu critério para outro agente isolado em outro método já descrito anteriormente (tabelas 4 e 5).

5.4.1.1.1.2. Sonicação > 100 UFC

Duas amostras (28%) tiveram agente isolados em sonicação com > 100 UFC, mas não apresentaram isolamento do mesmo agente em hemocultura. Uma das amostras (50%) teve o microorganismo isolado somente em sonicação, sendo identificado *Enterococcus faecium*. A outra amostra (50%) apresentou isolamento do inóculo em sonicação e rolamento. Foi isolado por sonicação, *Klebsiella pneumoniae* e *CoNs* e em rolamento *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*. O agente isolado em ambos os métodos foi *Klebsiella pneumoniae*.

5.4.1.1.1.3. Rolamento > 15 UFC

Uma amostra apresentou rolamento com > 15 UFC, porém não preencheu o critério de ICSRC, por não apresentar agente isolado em hemocultura. A mesma amostra também teve microorganismos isolados em sonicação, como descrito anteriormente. Os agentes isolados em rolamento foram *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*. O agente isolado em ambos os métodos foi *Klebsiella pneumoniae* (tabelas 4 e 5).

5.4.1.1.1.4. Hemocultura

Um paciente apresentou hemocultura de sangue periférico com *E.coli*, porém não foi isolado em rolamento, sonicação, e hemocultura de CVC, sendo provável bacteremia secundária a infecção do trato urinário (ITU), uma vez que paciente apresentava ITU no momento da coleta. A amostra foi mantida na análise, uma vez que na abertura do protocolo o paciente apresentava bacteremia sem foco secundário, sendo o diagnóstico de ITU posterior.

Tabela 4 – Agentes *K.pneumoniae*, *E.coli*, *E.faecium*, *CoNs*, isolados por método: rolamento com > 15 UFC, sonicação com ≤ 100 UFC, sonicação > 100 UFC e hemocultura na suspeita de IPCS, que não preencheram critério de ICSRC, em 10 cateteres de 9 pacientes infectados pelo HIV internados no IIER e selecionados entre outubro e novembro/2019.

Agente	≤ 100UFC ^a Snc ^b	> 100 UFC ^a Son ^b	> 15 UFCRol ^c	HMC ^d
<i>K. pneumoniae</i>	-	1	1	-
<i>E. coli</i>	-	-	1	1
<i>E. faecium</i>	-	1	-	-
<i>CoNs</i>	5	1	-	2
Total	5	3	2	3

^aUFC: Unidade formadora de colônias, ^b Sonicação, ^c Rolamento, ^d Hemocultura

Tabela 5 - Agentes isolados de acordo com os métodos: rolamento com >15 UFC, sonicação com ≤ 100 UFC, sonicação com > 100 UFC e hemocultura na suspeita de IPCS, que não preencheram critério de ICSRC, em 10 cateteres de 9 pacientes infectados pelo HIV internados no IIER e selecionados entre outubro e novembro/2019.

Amostras	<100UFC ^a Snc ^b	≥100UFC ^a Snc ^b	≥ 15 UFC ^a Rol ^c	HMC ^d
SK 2	<i>CoNs</i>	<i>E. faecium</i>	-	<i>E.coli</i>
SK 3	-	-	-	-
SK 4	<i>CoNs</i>	-	-	<i>CoNs</i>
SK 7	-	-	-	-
SK 8	<i>CoNs</i>	-	-	<i>CoNs</i>
SK 9	<i>CoNs</i>	-	-	-
SK 10		<i>K.pneumoniae</i>	<i>E.coli</i>	-
		<i>CONs</i>	<i>K.pneumoniae</i>	-
SK 12	<i>CoNs</i>	-	-	-
Total	5	3	2	3

^aUFC: Unidade formadora de colônias, ^b Sonicação, ^c Rolamento, ^d Hemocultura

5.4.1.2. Características em relação ao HIV

Dos outros oito pacientes com suspeita de IPCS, quatro eram do sexo masculino (50%), quatro estavam em tratamento irregular (50%), sete apresentavam CV detectável (87,5%) e um indetectável (12,5%). Sete (87,5%) LTCD4⁺ < 350 células/mm³ (100%).

5.4.1.3. Desfecho clínico

Dos oito pacientes dois (25%) tiveram desfecho desfavorável (óbito), cinco receberam alta (62,5%) e um permaneceu internado até o término do projeto (12,5%). Dados comparativos com o grupo ICSRC na tabela 6.

Tabela 6 - Distribuição dos percentuais relativos ao sexo, contagem de linfócitos T CD4+, carga viral do HIV, comorbidades, tipo de cateter, desfecho clínico e presença de ICSRC em 9 pacientes infectados pelo HIV internados no IIER e selecionados entre outubro e novembro/2019

Variável	Com ICSRC ^j	Sem ICSRC ^j
Sexo feminino	Zero	4
Sexo masculino	1	5
CV ^a detectável	1	7
CV ^a indetectável	Zero	1
LTCD4 ^{+b} < 350 células/mm ³	1	8
Tratamento irregular	1	4
DCV ^c (HAS ^d , AVC ^e , ICC ^f)	Zero	3
DM ^g	Zero	1
DPOC ^h /ASMA	1	Zero
Drogas (lícitas e ilícitas)	1	2
Transtorno psiquiátrico	Zero	2
CVC ⁱ duplo lúmen	1	7
Shilley	1	1
Óbito	Zero	2
Alta Hospitalar	Zero	5
Internados	1	1
Total	1	8

^acarga viral, ^blinfócitos T CD4⁺, ^cdoença cardiovascular, ^dhipertensão arterial sistêmica, ^eacidente vascular encefálico, ^finsuficiência cardíaca congestiva, ^gdiabetes mellitus, ^hdoença pulmonar obstrutiva crônica, ⁱcateter venoso central, ^jinfecção de corrente sanguínea relacionada à cateter.

5.5. Acurácia dos métodos diagnósticos

Avaliamos a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia, com seus respectivos intervalos de confiança 95% (tabela 7). Não foi possível utilizar o coeficiente de concordância de Kappa para comparação dos métodos diagnósticos, uma vez que não houve diagnóstico pelos métodos rolamento e sonicação [28].

Tabela 7 – Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia, no IC 95%, dos métodos rolamento e hemocultura, para diagnóstico de ICSRC, considerando a sonicação como padrão ouro, em 10 cateteres de 9 pacientes infectados pelo HIV internados no IIER e selecionados entre outubro e novembro/2019.

Exame	Se ^a	Es ^b	VPP ^c	VPN ^d	Acurácia ^f
Rolamento*	-	1,0	-	1,0	1,0
Hemocultura**	-	0,80	Zero	1,0	0,80

^asensibilidade, ^bespecificidade, ^cvalor preditivo positivo, ^dvalor preditivo negativo, ^facurácia, * Intervalo de confiança 95%: 1,0 – 1,0, ** Intervalo de confiança 95%: 0,72 – 1,0

5.6. Tempo de armazenamento do cateter pré sonicação

Não há tempo determinado para armazenamento do cateter entre a realização do rolamento e sonicação, portanto não desprezamos os cateteres que ficaram armazenados por mais de 24 horas. O tempo máximo de armazenamento do cateter pré sonicação foi de quatro dias e o mínimo menos de 24 horas.

Metade dos cateteres foram sonicados em um minuto e o restante em cinco minutos, para maior dispersão do biofilme.

Tabela 7- Agentes isolados por sonicação com ≤ 100 UFC e sonicação com > 100 UFC, de acordo com os tempos um minuto e 5 minutos de sonicação, em 10 cateteres de 9 pacientes infectados pelo HIV internados no IIER e selecionados entre outubro e novembro/2019.

Amostra	≤ 100 UFC ^a Snc ^b	> 100 UFC ^a Snc ^b
1 minuto	<i>CoNs</i>	<i>E. faecium</i>
5 minutos	<i>CoNs</i>	<i>K.pneumoniae</i> <i>CONs</i>
Total	5	3

^aUFC: Unidade formadora de colônias, ^b Sonicação

6. DISCUSSÃO

O Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER) foi fundado no século 19, é de caráter público, especializado em epidemias e doenças infecto contagiosas. Atualmente em torno de 70-80% dos pacientes que frequentam o serviço pertencem a PVHIV [31]. Muitos apresentam intercorrências infecciosas, por vezes sendo indicado o uso do PICC por necessidade de terapêutica prolongada, como por exemplo por doença citomegálica. A PVHIV tem maior risco de evoluir com insuficiência renal por nefropatia associada ao HIV (HIVAN, do inglês *HIV associated nephropathy*), toxicidade a drogas (como o tenofovir), dentre outras causas, podendo necessitar de hemodiálise e por consequência o uso do CVC de diálise. Além disso, nosso serviço recebe muitos pacientes graves, que frequentemente necessitam do CVC duplo lúmen. Portanto, o uso de cateteres de inserção central é amplamente utilizado em nossa instituição.

Observamos aumento dos casos de IPCS nos últimos anos no IIER, assim, é necessário questionar quais as causas relacionadas ao aumento da densidade de incidência (DI) dessa infecção. Avaliar fatores extrínsecos, como cuidados com o cateter, tipo do cateter, ou aqueles relacionados ao paciente com AIDS e imunossupressão avançada, perfil dos pacientes dessa pesquisa e da maioria dos pacientes internados na instituição. Avila-Danguillecourt e colaboradores demonstraram que o fato de ser portador do vírus HIV tem influência em IPCS em cateteres de hemodiálise, especialmente naqueles pacientes com AIDS e imunossupressão grave, sendo o fator de risco relacionado a carga viral detectável e contagem de LTCD4⁺ inferior a 200 células/mm³, estabelecendo uma relação precisa entre cateter de diálise e o *status* imunológico e virológico do paciente^[15]. Em nosso projeto observamos que quase todos os participantes se encaixam nos critérios acima. Apesar do trabalho de Avila-Danguillecourt e colaboradores ser somente com CVC de diálise, o fato de este cateter ser um CVC nos leva a questionar se um ponto de corte de LTCD4⁺ e carga viral, deve ser determinado para as diferentes apresentações de CVCs. Para confirmarmos tal suposição são necessários mais estudos.

Observamos em nosso estudo que alguns dos pacientes que apresentavam a suspeita da infecção, isolaram *CoNs*, mas não preencheram o critério da ANVISA de definição laboratorial, sendo considerados colonizantes do cateter. O que nos leva a refletir se esses pacientes realmente não tinham ICSRC, uma vez que *CoNs* é um dos principais agentes causadores desta infecção na PVHIV, como já demonstrado por Nicastrì e colaboradores, assim como por Tumbarello e colaboradores^[13,32].

Sabemos que todo dispositivo é fator de risco para infecção, uma vez que é um ambiente propício para a formação do biofilme [5]. Entretanto, não sabemos o quanto a imunossupressão relacionada a infecção pelo HIV pode influenciar na formação da colônia, no inóculo e na acurácia dos métodos diagnósticos utilizados, sendo necessário estudos nessa população. Os critérios clínicos nos ajudam a formular a hipótese de IPCS, porém isolados não são suficientes para confirmar a infecção [2,5].

As diretrizes internacionais atuais recomendam o uso das técnicas de Maki ou sonicação como métodos diagnósticos padrão ouro, uma vez que a acurácia desses métodos é semelhante [18,21]. Entretanto, ainda não temos estudos na PVHIV. Os pontos de corte dos métodos diagnósticos utilizados para ICSRC nessa população devem ser questionados, considerando-se ainda que muitos pacientes recebem antimicrobianos pelo cateter com suspeita de infecção. Erb e colaboradores, já havia questionado o valor do *cut-off* para o diagnóstico de ICSR, porém a análise foi na população geral e não somente na PVHIV [21].

Outro motivo que nos leva a questionar o *cut-off* do método, é que alguns pacientes tiveram agente isolado em sonicação e na hemocultura, todavia, não preenchiam critério em virtude do *cut-off* utilizado na sonicação.

Os agentes responsáveis pelos episódios de ICSRC no projeto foram *Acinetobacter lwoffii* e *Acinetobacter haemolyticus*, diferente dos principais agentes isolados na PVHIV [13,32], porém de acordo com os principais isolados em UTIs em nosso país [7]. Os agentes mais prevalentes ICS em pacientes que faziam uso cateter central no ano de 2019, em nossa instituição, foram: *Staphylococcus spp.*, seguido por *Candida spp.*, *Acinetobacter spp.* e *Klebsiella pneumoniae*. Considerando que *Staphylococcus spp.* é um dos principais agentes isolados em ICS no IIER e tem alta capacidade de formar biofilme, devemos olhar para os *CoNs* isolados, e questionar os critérios para o diagnóstico e a importância do agente para IPCS.

Os métodos quantitativos consomem muito tempo e tem custo maior. A simplicidade da técnica semiquantitativa, assim como sua acurácia, contribuiu para seu amplo uso nos laboratórios de microbiologia clínica [19,20,33]. No nosso serviço só disponibilizamos da técnica de Maki para diagnóstico.

Com relação aos conceitos e critérios utilizados para o diagnóstico de IPCS e infecção do sítio de inserção, é importante discussões e educação continuada das equipes hospitalares.

Nessa pesquisa dois cateteres foram enviados para análise baseado no critério de infecção do sítio de inserção do cateter.

No IIER, em outubro de 2019, a densidade de incidência (DI) de IPCS no hospital foi de 42,95, já no mês de novembro do mesmo ano foi de 18,52. Na UTI a DI foi de 42,9 e 18,5, com adequação de 72% e 68% dos *bundles*, para os meses de outubro e novembro de 2019 respectivamente (Dado cedido pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Emílio Ribas – SCIH-ER).

7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Esse estudo apresentou algumas limitações. Ocorreu demora da liberação do trabalho pelo comitê de ética e pesquisa (CEP), e quando liberado para início a pesquisadora se encontrava em estágios externos, e não houve tempo hábil para pedir troca de estágios, não sendo possível acompanhar todos os processos do trabalho. O sonificador pertence a outra instituição, que não a instituição de origem dos pacientes, sendo necessário transporte do material biológico. Alguns prontuários não apresentavam informação completa, tais como tempo de HIV, o que poderia ter sido evitado caso a pesquisadora se encontrasse na instituição para conversar com os participantes do estudo. Além disso, houve falta de informação em resultado de exames liberados pelo laboratório, que são importantes para critério diagnóstico como exemplo tempo de crescimento do inóculo na corrente sanguínea e tempo de crescimento do inóculo no cateter.

Todos os pacientes estavam em uso de antibiótico na vigência de suspeita de IPCS, podendo ter resultado em hemoculturas negativas, não permitindo preencher o critério da ANVISA para ICSRC.

Durante o ano de 2019 nos meses de abril e novembro, houve um aumento significativo de IPCS em nossa instituição, sendo necessário plano de contingência para controle de danos, incluindo intensificar as medidas de higienização das mãos e adoção de precauções de contato para todos os pacientes internados e em tratamento dialítico na UTI, dentre outras ações. Tais medidas acarretaram redução de DI de IPCS do mês de outubro para novembro (42,95 para 18,52), o que pode ter impactado no número de participantes do trabalho. Mesmo diante disso, no mês de novembro e dezembro, houve surto de *Acinetobacter spp* causando IRAS na UTI, que foi notificado à ANVISA.

8. CONCLUSÃO:

Observamos em nosso estudo piloto que o método vórtex-sonicação-vórtex isolou mais microorganismos do que o rolamento, porém por nenhum dos dois métodos foi possível preencher o critério de infecção de corrente sanguínea relacionada à cateter na população portadora do vírus da imunodeficiência humana. O critério inclui o isolamento do agente por um desses métodos, respeitando o *cut-off* de cada um, associado a hemocultura com isolamento do mesmo agente. São necessários mais estudos com número maior de participantes para avaliação da acurácia dos métodos, bem como a definição do *cut-off* para essa população para melhor sensibilidade e especificidade dos métodos diagnósticos.

9. REFERÊNCIAS:

- 1) Aubaniac R. Subclavian intravenous injection; advantages and technic. Presse Med [Internet]. 1952;60(68 PP-France).
Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13027062> Acesso em 6 mar 2019.
- 2) Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, caderno 2. <http://portal.anvisa.gov.br/>. 2017. Acesso em 6 mar 2019.
- 3) Ganeshan A, Warakaulle DR, Uberoi R. Central venous access. Cardiovasc Intervent Radiol [Internet]. 2007;30(1 PP-United States). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16933156> Acesso em 6 mar 2019.
- 4) Moureau N, Chopra V. Indications for peripheral, midline and central catheters: summary of the MAGIC recommendations. Br J Nurs [Internet]. 2016;25(8 PP-England). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27126759> Acesso em 6 mar 2019.
- 5) Gomet M, Compain F, Beloin C, Lebeaux D. Central venous catheters and biofilms: where do we stand in 2017? APMIS. 2017;125(4). Acesso em 6 mar 2019.
- 6) Marra AR, Camargo LFA, Pignatari ACC, Sukiennik T, Behar PRP, Medeiros EAS, et al. Nosocomial Bloodstream Infections in Brazilian Hospitals: Analysis of 2,563 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study. J Clin Microbiol [Internet]. 2011;49(5). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3122653/> Acesso em 6 mar 2019.
- 7) Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº16 : Avaliação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência microbiana do ano de 2016. 2016.
- 8) Rosenthal VD, Maki DG, Mehta Y, Leblebicioglu H, Memish ZA, Al-Mousa HH, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 43 countries for 2007-2012. Device-associated modmarraule. Am J Infect Control [Internet]. 2014;42(9 PP-United States). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25179325> Acesso em 6 mar 2019
- 9) Dal Forno CB, Correa L, Scatena PD, Silva CV, Shiramizo S, Pavão Dos Santos OF, et al. Bloodstream Infection in the Intensive Care Unit: Preventable Adverse Events and Cost Savings. Value Heal Reg issues [Internet]. 2012;1(2 PP-United States). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29702892> Acesso em 17 mar 2019

- 10) Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde, caderno 4. <http://portal.anvisa.gov.br>. 2017.
- 11) Høiby N, Bjarnsholt T, Moser C, Bassi GL, Coenye T, Donelli G, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2015;21 Suppl 1(10.1016/j.cmi.2014.10.024 PP-England). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25596784> acesso em 12 mar 2019
- 12) Donelli G. *Biofilm-based healthcare-associated infections. Volume I*. Springer PP - Cham; 2016.
- 13) Nicastrì E, Petrosillo N, Viale P, Ippolito G. Catheter-related bloodstream infections in HIV-infected patients. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2001;946(10.1111/j.1749-6632.2001.tb03917.x PP-United States). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11762992> Acesso em 16 mar 2019
- 14) Castro-Lima VAC de, Borges IC, Joelsons D, Sales VVT, Guimaraes T, Ho YL, et al. Impact of human immunodeficiency virus infection on mortality of patients who acquired healthcare associated-infection in critical care unit. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019;98(23). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31169679> Acesso em 04 jan 2020
- 15) Avila-Danguillecourt N, Moodley AA, Makinga P. Prevalence and outcomes of central venous catheter-related bacteraemia in HIV-infected versus non-HIV-infected patients undergoing haemodialysis treatment for end-stage kidney disease. *South Afr J HIV Med*. 2018;19(1). Acesso em 05 jan 2020.
- 16) Kobayashi H, Oethinger M, Tuohy MJ, Procop GW, Bauer TW. Improved Detection of Biofilm-formative Bacteria by Vortexing and Sonication: A Pilot Study. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 2008;467(5). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2664413/> acesso em 16 mar 2019
- 17) Lebeaux D, Fernández-Hidalgo N, Chauhan A, Lee S, Ghigo J-M, Almirante B, et al. Management of infections related to totally implantable venous-access ports: challenges and perspectives. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2014;14(2 PP-United States). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24314751> Acesso em 17 mar 2019.
- 18) Alonso B, Latorre MC, Cruces R, Ampuero D, Haces L, Martín-Rabadán P, et al. Evaluation of the AlfredTM turbidity monitoring system (Alifax®) following sonication

in the diagnosis of central venous catheter colonization. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2019;38(9 PP-Germany).

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31209648> Acesso em 04 de janeiro de 2020

- 19) Bjornson HS, Colley R, Bower RH, Duty VP, Schwartz-Fulton JT, Fischer JE. Association between microorganism growth at the catheter insertion site and colonization of the catheter in patients receiving total parenteral nutrition. *Surgery* [Internet]. 1982;92(4 PP-United States).
Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6812229> Acesso em 04 jan 2020.
- 20) Sherertz RJ, Raad II, Belani A, Koo LC, Rand KH, Pickett DL, et al. Three-year experience with sonicated vascular catheter cultures in a clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1990;28(1). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2405016> Acesso em 04 de janeiro de 2020.
- 21) Erb S, Frei R, Schregenberger K, Dangel M, Nogarath D, Widmer AF. Sonication for Diagnosis of Catheter-Related Infection Is Not Better Than Traditional Roll-Plate Culture: A Prospective Cohort Study With 975 Central Venous Catheters. *Clin Infect Dis*. 2014;59(4). Acesso em 06 jan 2020
- 22) Pérez-Zárate P, Aragón-Piña A, Soria-Guerra RE, González-Amaro AM, Pérez-Urizar J, Pérez-González LF, et al. Risk factors and biofilm detection on central venous catheters of patients attended at tertiary hospital. *Micron* [Internet]. 2015;78(doi:10.1016/j.micron.2015.07.001 PP-England). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26218801> Acesso em 04 de janeiro de 2020
- 23) Slobbe L, El Barzouhi A, Boersma E, Rijnders BJA. Comparison of the roll plate method to the sonication method to diagnose catheter colonization and bacteremia in patients with long-term tunnelled catheters: a randomized prospective study. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2009;47(4).
Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19171682> Acesso em 17 mar 2019 15
- 24) Suresh MK, Biswas R, Biswas L. An update on recent developments in the prevention and treatment of *Staphylococcus aureus* biofilms. *Int J Med Microbiol* [Internet]. 2019;309(1).

- Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1438422118301681>
Acesso em 17 mar 2019
- 25) Visek J, Ryskova L, Safranek R, et al. In vitro comparison of efficacy of catheter locks in the treatment of catheter related blood stream infection, *Clinical Nutrition ESPEN* 30 (2019) 107-112.
Disponível em: <https://www.elsevier.com/retrieve/pii/S2405457718305722> Acesso em 17 mar 2019.
- 26) Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* [Internet]. 1977;296(23 PP-United States). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/323710> Acesso em 18 mar 2019
- 27) Tande AJ, Patel R. Prosthetic Joint Infection. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2014;27(2). Disponível em: <https://cmr.asm.org/content/27/2/302> Acesso em 20 mar 2019
- 28) Agresti A. An introduction to categorical data analysis. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 2007. Chapter 8, Models for matched pairs; p. 244-75.
- 29) Altman DG. Practical statistics for medical research. London: Chapman and Hall; 1991. Chapter 10, Comparing groups: categorical data; p. 396-403.
- 30) Revisão da definição nacional de casos de aids em indivíduos com 13 anos ou mais, para fins de vigilância epidemiológica [Internet]. 1998. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/074_02revisao.pdf.
- 31) Adiwardana NS, Fatores e escores preditivos de risco para infecção de corrente sanguínea por candida sp. em pacientes críticos internados em unidade de terapia intensiva especializada [monografia], Instituto de Infectologia Emílio Ribas, 2019.
- 32) Tacconelli E, Tumbarello M, Donati KDG, Bertagnolio S, Pittiruti M, Leone F, et al. Morbidity associated with central venous catheter-use in a cohort of 212 hospitalized subjects with HIV infection. *J Hosp Infect*. 2000;44(3):186–92.
- 33) Bouza E, Alvarado N, Alcalá L, Pérez MJ, Rincón C, Muñoz P. A randomized and prospective study of 3 procedures for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection without catheter withdrawal. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2007;44(6 PP-United States). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17304454> Acesso em 04 jan 2020

10. ANEXOS

Anexo 1 - Aprovação do CEP


SÃO PAULO
GOVERNO DO ESTADO
| Secretaria da Saúde

DIVISÃO CIENTÍFICA

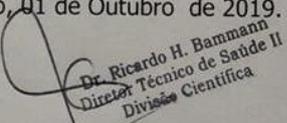
Despacho SPTC nº 102/2019

PROTOCOLO DE PESQUISA Nº 12/2019
TÍTULO: "AVALIAÇÃO DOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS VÓRTEX E SONICAÇÃO EM INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA RELACIONADA A CATETER NO PACIENTES PORTADOR DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA"
PESQUISADORA RESPONSÁVEL NO IIER: GISELLE BURLAMAQUI KLAUTAU
PESQUISADORA PRINCIPAL: KAMILLA FERREIRA DE MORAES
COLABORADORES: TAIANA CUNHA RIBEIRO, MAURO JOSÉ COSTA SALLES

AUTORIZAÇÃO PARA INÍCIO DO ESTUDO

Devidamente aprovado pelo Grupo de Assessoria Científica, Comitê de Ética em Pesquisa e Diretoria Técnica de Departamento deste Instituto, e regular quanto às informações sobre financiamento do projeto, o protocolo de pesquisa acima está **AUTORIZADO** para ter início.

Registre-se. Comunique-se.
São Paulo, 01 de Outubro de 2019.


Dr. Ricardo H. Bammann
Diretor Técnico de Saúde II
Divisão Científica

 **Profa. Dra. Maria Aparecida Telles Guerra**
Seção de Pesquisas e Trabalhos Científicos

INSTITUTO DE INFECTOLOGIA EMÍLIO RIBAS
Seção de Pesquisas e Trabalhos Científicos
Av. Doutor Arnaldo, 165 - 01246-900 - São Paulo-SP
Tel.: (11) 3896-1201- email: pesquisacientifica@emilioribas.sp.gov.br.



INSTITUTO DE INFECTOLOGIA
EMÍLIO RIBAS - IIER



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS VÓRTEX E SONICAÇÃO EM INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA RELACIONADA A CATETER NO PACIENTE PORTADOR DO VIRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

Pesquisador: KAMILA FERREIRA DE MORAES

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 16102719.1.1001.0061

Instituição Proponente: Instituto de Infectologia Emílio Ribas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.537.892

Apresentação do Projeto:

O estudo será realizado com pacientes de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, portadores do vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) internados no Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER). Participarão do estudo todos os pacientes adultos portadores do HIV com suspeita de infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter. Será aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em 2 vias e os pacientes ficarão com uma cópia. Aqueles que não estiverem em condições clínicas de assinarem o termo será realizada solicitação de dispensa do mesmo. Os dados serão obtidos de Maio 2019 a Outubro

2019. Os participantes do estudo terão duas amostras de sangue coletadas (periférica e CVC) pareadas e encaminhada para a cultura no laboratório de microbiologia do IIER. A cultura de sangue será realizada com 30 ml obtido de veia periférica e cateter central antes da remoção desse e distribuído igualmente em três frascos de cultura. A remoção do cateter será realizada por médico residente do IIER. O procedimento para a retirada do cateter será estéril. Ao ser sacado o cateter será cortado a ponta distal (06 cm) a qual será colocada em um tubo Falcon com capacidade de 15mL e transportado ao laboratório de microbiologia do IIER, onde será realizado "o rolamento", o mesmo segmento será utilizado para vórtex e sonicação. A ponta ficará em um tubo Falcon de 15 ml e será adicionado 5ml NaCl 0,9%. Essa solução será transportada em um recipiente selado, de Isopor, identificado com uma etiqueta

Endereço: Avenida Dr. Arnaldo 165
Bairro: Cerqueira César CEP: 01.246-900
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3896-1406 Fax: (11)3896-1406 E-mail: comitecia@emiliorbas.sp.gov.br



Continuação do Parecer: 3.537.892

como contendo material de risco biológico, e levada para o laboratório de referência (ISCMSP) em até seis horas, onde serão realizados os procedimentos Vórtex, Sonicação e Vórtex.

Critério de Inclusão:

Pacientes com suspeita de Infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter com idade superior a 18 anos, portadores do vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) Internados no Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER).

Critério de Exclusão:

Amostras transportadas fora do tempo previsto e material coletado de forma inadequada.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo do estudo é avaliar os métodos atualmente utilizados para o diagnóstico de Infecção de Corrente Sanguínea Relacionada a Cateter, nos pacientes adultos infectados pelo HIV no Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER), e comparar com o método vórtex-sonicação-vórtex, afim de implementar melhorias nos processos de coleta e análise de material biológico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Segundo a pesquisadora os riscos envolvem o hematoma em local de punção venosa para coleta de hemocultura de sangue periférico.

Benefícios:

Diagnóstico de Infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter, permitindo tratamento direcionado

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo relevante para comparação dos métodos rotamento e vórtex-sonicação-vórtex juntamente com as hemoculturas para avaliar qual método diagnóstico possui maior sensibilidade no paciente adulto portador do vírus HIV com suspeita de Infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados termo de anuência da Santa Casa de Misericórdia de SP, TCLE, declaração de confidencialidade e utilização das informações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendência do parecer 3.506.813 foram atendidas em sua totalidade.

O CEP toma ciência e aprova o protocolo e TCLE em epígrafe.

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador deverá entregar uma cópia do Parecer de Aprovação do CEP à Seção de Pesquisa e

Endereço: Avenida Dr. Arnaldo 165
Bairro: Cerqueira César CEP: 01.246-900
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3896-1406 Fax: (11)3896-1406 E-mail: comiteetica@emilioribas.sp.gov.br

Continuação do Parecer: 3.537.832

Trabalhos Científicos da Divisão Científica e aguardar o documento denominado "Autorização Para o Início do Estudo". O pesquisador principal deverá enviar a este CEP os relatórios parciais e do final do estudo, conforme prevê a Resolução CNS nº 466/2012.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1326218.pdf	25/08/2019 12:07:03		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEFINALEDITADO.pdf	25/08/2019 12:06:42	KAMILA FERREIRA DE MORAES	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMAFINAL.pdf	03/08/2019 14:15:14	KAMILA FERREIRA DE MORAES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ICSRCplataformaBrasil.pdf	03/08/2019 14:13:59	KAMILA FERREIRA DE MORAES	Aceito
Outros	anuencia.jpg	18/06/2019 15:38:48	KAMILA FERREIRA DE MORAES	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto.pdf	26/05/2019 16:43:54	KAMILA FERREIRA DE MORAES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	emilio.pdf	26/05/2019 16:15:25	KAMILA FERREIRA DE MORAES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	pesquisadores.pdf	26/05/2019 16:14:09	KAMILA FERREIRA DE MORAES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 28 de Agosto de 2019

Assinado por:

Vilma Borba Leandro Ferreira Jardim
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Dr. Arnaldo 165
Bairro: Cerqueira César CEP: 01.246-900
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3896-1406 Fax: (11)3896-1406 E-mail: comiteetica@emilioribas.sp.gov.br

Anexo 2- Formulário suspeita IPCS

SUSPEITA DE IPCS

NOME:

ID:

ETIQUETA:

DIAGNÓSTICOS:

CRITÉRIOS PARA SUSPEITA DE ICSC

1- CATETER: () PICC () SHILLEY () INTRACATH

2- DIA DE PASSAGEM DO CATETER: _____

3- CRITÉRIOS CLÍNICOS:

- a. () Febre
- b. () Calafrio
- c. () Hipotensão (PAS<90mmHg)
- d. () Saída de secreção cateter
- e. () Dor, calor, hiperemia em sítio de inserção

4- CRITÉRIOS LABORATORIAIS:

- a. () Agente isolado em HMC sem foco primário de infecção, sendo o cateter a principal fonte de infecção.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do estudo: Avaliação dos métodos diagnósticos vórtex e sonicação em infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter no paciente portador do Virus da Imunodeficiência Humana (HIV).

Investigador principal: Kamilla Ferreira de Moraes

Nome da instituição: Instituto de Infectologia Emilio Ribas (IIER).

Prezado(a) senhor(a):

Você está sendo convidado a participar do estudo "Avaliação dos métodos diagnósticos vórtex e sonicação em infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter no paciente portador do vírus da imunodeficiência humana". Durante sua participação neste estudo, gostaríamos de coletar dados do seu prontuário. Seu nome e dados que possam lhe identificar não serão divulgados, mantendo-se o sigilo em todas as fases do estudo.

Você foi escolhido para participar desse estudo por se encaixar nos seguintes critérios: ter mais de 18 (dezoito anos), ser portador do vírus HIV (Virus da Imunodeficiência Humana) e suspeita de infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter.

Antes de concordar em participar deste estudo e autorizar o uso de seu prontuário, é muito importante que você compreenda as informações e instruções contidas neste documento. Os autores deverão responder todas as suas dúvidas antes de você se decidir a participar. Você tem o direito de desistir de participar do estudo a qualquer momento, sem nenhuma penalidade ou prejuízo em seu tratamento nesta Instituição. Da mesma forma, o(a) senhor(a) pode se recusar a participar sem nenhum prejuízo para o seu seguimento no Instituto. Se você concordar em participar deste estudo, pediremos que você assine este termo de consentimento. Uma via deste consentimento informado será arquivada com o(a) pesquisador(a) principal e outra via será fornecida a você.

Rubrica do Participante da Pesquisa: _____
Rubrica do Pesquisador que obtive o consentimento: _____

Objetivo do estudo: Realização de método diagnóstico infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter central em pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana.

Procedimentos: sua participação nesta pesquisa consistirá na autorização da coleta de dados de seu prontuário, coleta de amostra do cateter e do sangue periférico, e retirada do cateter que está causando a infecção, respeitando o anonimato (não informar o seu nome) e confidencialidade (segredo) das informações. A ponta do cateter será submetida aos métodos diagnósticos vórtex e sonicação. O material biológico proveniente do cateter será armazenado na Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, localizada no endereço R. Dr. Cesário Mota Júnior, 112 - Vila Buarque, São Paulo - SP, 01221-020. O armazenamento do material biológico se dará somente para esta pesquisa e, caso ocorra outro estudo que se utilize dessas amostras, entraremos em contato para pedir novo consentimento do senhor(a).

Benefícios: Este estudo trará maior conhecimento sobre o tema estudado, sem benefício direto para você.

Riscos: Será realizada coleta de hemocultura do sangue do cateter e do sangue da veia periférica (ex: exame de sangue). Será realizada a coleta de 10 ml de sangue, através da punção de uma veia no seu braço, utilizando seringa estéril e descartável, feita por profissional capacitado. Esta amostra de sangue servirá para realização de hemocultura. O estudo não lhe trará nenhum risco, exceto os relacionados a uma coleta comum de sangue, como hematoma (mancha roxa), dor no local da punção e, mais raramente, tromboflebite, que é uma inflamação do vaso onde foi realizada a coleta.

Ao retirar o cateter que está causando infecção, pode haver necessidade de passagem de novo cateter em outra veia profunda.

A quebra da confidencialidade desses dados é possível se pessoas não envolvidas nesta pesquisa tiverem acesso aos prontuários. Os pesquisadores tomarão todas as medidas necessárias para manter a privacidade das informações sobre a sua saúde e prevenir o mau uso dessas informações. Os participantes do estudo não serão identificados em nenhum momento, mesmo quando os resultados deste estudo forem divulgados em qualquer meio.

Rubrica do Participante da Pesquisa: _____
Rubrica do Pesquisador que obteve o consentimento: _____

O que fazer caso tenha perguntas ou problemas?

Se o(a) senhor(a) tiver alguma pergunta sobre este estudo ou em caso de danos relacionados com a pesquisa, o senhor(a) deverá entrar em contato com o(a) Investigador(a) Principal Kamilla Ferreira de Moraes, telefone: (11) 9532-11345.

Caso tenha alguma dúvida ou questão sobre seus direitos como participante deste estudo, o(a) senhor(a) poderá procurar o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Infectologia Emilio Ribas no número (11) 3896-1406 ou através do seguinte endereço: Av. Dr. Arnaldo, 165, São Paulo - SP. Horário de Atendimento: de segunda a sexta-feira de 08-13hs (e-mail: comitedeetica@emilioribas.sp.gov.br). O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é um grupo de membros independentes do patrocinador/centro de pesquisa responsável por revisar os estudos de pesquisa com o objetivo de proteger os direitos e o bem-estar dos participantes.

Autorização do paciente

Declaro que o estudo foi explicado com palavras que eu consegui entender, discutir, fazer perguntas e estou satisfeito com as respostas. Ao assinar este TCLE em duas vias, ficando com uma delas, demonstro que aceitei o convite para participar do estudo "Avaliação dos métodos diagnósticos vórtex e sonicação em infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter no paciente portador do vírus da imunodeficiência humana".

_____ Data ____/____/____
Nome legível do participante da pesquisa ou responsável legal pelo participante da pesquisa

Assinatura do participante da pesquisa ou responsável legal pelo participante da pesquisa

_____ Data ____/____/____
Nome legível do Pesquisador que obteve o consentimento

Assinatura do Pesquisador que obteve o consentimento

_____ Rubrica do Participante da Pesquisa:
_____ Rubrica do Pesquisador que obteve o consentimento:

