



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Carla Santos de Lima

**Bacteremia e mortalidade entre pacientes com cateter de curta
permanência e tunelizados para hemodiálise**

Maceió – AL
2022

CARLA SANTOS DE LIMA

Bacteremia e mortalidade entre pacientes com cateter de curta permanência e tunelizados para hemodiálise

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Alagoas-UFAL, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Área de Concentração: Epidemiologia, fisiopatologia e terapêutica em Ciências Médicas

Linha de pesquisa: Doenças crônicas e degenerativas

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Peixoto Campos

Maceió - AL
2022

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecária: Taciana Sousa dos Santos – CRB-4 – 2062

L732b Lima, Carla Santos de.
Bacteremia e mortalidade entre pacientes com cateter de curta
permanência e tunelizados para hemodiálise / Carla Santos de Lima. – 2022.
73 f. : il. color.

Orientador: Rodrigo Peixoto Campos.
Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade Federal de
Alagoas. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências
Médicas. Maceió, 2022.

Bibliografia: f. 51-56.
Anexos: f. 57-73.

1. Cateteres. 2. Hemodiálise. 3. Acesso vascular. 4. Bacteremia. 5.
Disfunção. 6. Doença renal crônica. I. Título.


CDU: 615.472.5 : 616.61

Folha de Aprovação

Carla Santos de Lima


Bacteremia e mortalidade entre pacientes com cateter de curta permanência e tunelizados para hemodiálise

Dissertação submetida ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Alagoas.


Documento assinado digitalmente
 RODRIGO PEIXOTO CAMPOS
Data: 23/01/2023 20:19:19-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Rodrigo Peixoto Campos
Universidade Federal de Alagoas
Orientador(a)


Banca Examinadora:

Documento assinado digitalmente
 ALINE CAVALCANTI DE QUEIROZ
Data: 24/01/2023 17:03:14-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Aline Cavalcanti de Queiroz
Universidade Federal de Alagoas
Examinador interno

Documento assinado digitalmente
 FLAVIO TELES DE FARIAS FILHO
Data: 17/02/2023 08:43:59-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Flavio Teles de Farias Filho
Universidade Federal de Alagoas
Examinador interno

Documento assinado digitalmente
 DANIELLA BEZERRA DUARTE
Data: 07/02/2023 21:48:17-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Daniella Bezerra Duarte
Universidade Federal de Alagoas
Examinador externo

AGRADECIMENTOS

Gostaria de iniciar essa obra com meus sinceros agradecimentos:

Ao Prof. Dr. Rodrigo Peixoto, por ter aceitado me orientar e que tanto contribuiu para a conclusão dessa obra, já que sem seu auxílio a mesma não teria acontecido.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da FAMED/UFAL, pela oportunidade proporcionada em desenvolver a ciência, em especial à Prof. Dra. Michele, coordenadora do programa.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da FAMED/UFAL, os quais compartilharam seus conhecimentos, permitindo desta forma, um melhor desenvolvimento desta dissertação.

À Weidila Siqueira, pela colaboração nos processos burocráticos do Mestrado.

Aos Membros do Instituto de Nefrologia Ribamar Vaz da Santa Casa de Misericórdia de Maceió que tanto me auxiliaram na coleta de dados e no acesso aos prontuários dos pacientes.

Aos membros da banca de defesa, agradeço de forma antecipada por aceitarem compor este momento tão especial, pois tenho certeza que contribuirão com os conhecimentos e oferecerão suporte para a finalização desta obra.

Finalmente, agradeço aos meus pais Luiz Carlos e Gessi, ao meu irmão Fábio e ao meu companheiro Denis, pelo apoio incondicional nessa jornada, em tantas outras que existiram e nas que estarão por vir.

RESUMO

Introdução: Os cateteres venosos centrais (CVC) para hemodiálise (HD) utilizados como acesso vascular podem ser de curta permanência (CCP) ou tunelizados (CT) e o uso desses dispositivos vem aumentando com o decorrer do tempo. A bacteremia e a disfunção são complicações relacionadas com o uso e podem impactar na morbidade e mortalidade. **Objetivo:** Comparar as taxas de infecção e disfunção entre os CCP e CT por um período mínimo de 180 dias após o implante e sobrevida dos pacientes em um período de 90 dias. **Método:** Coorte retrospectiva para avaliação de CVC implantados entre janeiro de 2011 e dezembro de 2020 em um hospital terciário. Foram incluídos os CVC implantados em pacientes com doença renal crônica estágio final e excluídos pacientes com injúria renal aguda, com duração de uso menor a 3 (três) sessões de HD e pacientes que evoluíram com óbito até uma semana pós implante. Foram avaliadas as taxas de bacteremia e disfunção, sobrevida livre de bacteremia e de disfunção. Realizada análise multivariada por um modelo de regressão de risco proporcionais de Cox para sobrevida dos pacientes em 90 dias. **Resultados:** Foram analisados 670 cateteres no período, implantados em 287 pacientes, sendo 422 CCP (63%) e 248 CT (37%). O sítio de implante mais comum foi a veia jugular interna direita (VJID) em 46% dos CCP e 31.5% dos CT ($p < 0,001$). As taxas de bacteremia confirmada por 1000 cateter-dias foram de 1,19 para CCP e 0,20 para CT ($p < 0,0001$). As taxas de bacteremia confirmada ou suspeita foram de 2,27 e 0,37 por 1000 cateter-dias para CCP e CT, respectivamente ($p < 0,0001$). As taxas de disfunção foram de 3,96 e 0,86 para CCP e CT, respectivamente ($p < 0,0001$). A sobrevida do paciente em 90 dias foi maior no grupo CT em relação ao CCP (96,8% vs 89,1%; $p < 0,0001$). Idade (RR 1,033: IC95% 1,009-1,057), albumina (RR 0,278: IC95% 0,154-0,505) e uso de CCP (RR 2,807: IC95% 1,048-7,521) foram as únicas variáveis que influenciaram a mortalidade em 90 dias após implante. **Conclusão:** Encontramos menores taxas de bacteremia e disfunção para os CT além de demonstrar que o uso de CCP influencia na mortalidade dos pacientes.

Palavras-chave: Doença Renal Crônica; Hemodiálise; Acesso Vascular.

ABSTRACT

Introduction: Central venous catheters (CVC) for hemodialysis (HD) used as vascular access can be short-term (STC) or tunneled (TC) and the use of these devices has increased over time. Bacteremia and dysfunction are use-related complications and can impact morbidity and mortality. **Objective:** To compare infection and dysfunction rates between STC and TC for a minimum period of 180 days and patient survival in a period of 90 days. **Method:** Retrospective cohort to evaluate CVC implanted between January 2011 to December 2020 in a tertiary hospital. CVCs implanted in patients with end-stage chronic kidney disease were included and patients with acute kidney injury, with duration of use of less than 3 (three) HD sessions and patients who died up to one week after implantation were excluded. The rates of bacteremia and dysfunction, bacteremia-free and dysfunction-free survival were evaluated. Multivariate analysis was performed using a Cox proportional hazards regression model for patient survival at 90 days. **Results:** 670 catheters were analyzed in the period, implanted in 287 patients, being 422 STC (63%) and 248 TC (37%). The most common implant site was the right internal jugular vein (RIJV) in 46% of STC and 31.5% of TC ($p < 0.001$). The rates of confirmed bacteremia per 1000 catheter-days were 1.19 for STC and 0.20 for TC ($p < 0.0001$). The rates of confirmed or suspected bacteremia were 2.27 and 0.37 per 1000 catheter-days for STC and TC, respectively ($p < 0.0001$). Dysfunction rates were 3.96 and 0.86 for STC and TC, respectively ($p < 0.0001$). Patient survival at 90 days was higher in the TC group than in the STC group (96.8% vs 89.1%; $p < 0.0001$). Age (RR 1.033: 95% CI 1.009-1.057), albumin (RR 0.278: 95% CI 0.154-0.505) and use of STC (RR 2.807: 95% CI 1.048-7.521) were the only variables that influenced the mortality at 90 days after implantation. **Conclusion:** We found lower rates of bacteremia and dysfunction for TC. In addition, the use of STC influences patient mortality.

Keywords: Chronic Kidney Disease; Hemodialysis; Vascular Access.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1. Cateter de hemodiálise de curta permanência..... | 17 |
| Figura 2. Cateter de hemodiálise tunelizado. | 17 |

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA = Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CCP = Cateter de curta permanência
CEP = Comitê de Ética e Pesquisa
CT = Cateter tunelizado
CVC = Cateter venoso central
DM = Diabetes mellitus
DMO = Doença mineral óssea
DRC = Doença renal crônica
FAV = Fístula arteriovenosa
FR = Função renal
HAS = Hipertensão Arterial Sistêmica
Hb = Hemoglobina
HD = Hemodiálise
IC = Intervalo de confiança
KDOQI = Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
MRSA = *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina
MRSE = *Staphylococcus epidermidis* resistente à meticilina
MSSA = *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina
ND = Nefropatia diabética
PAV = Prótese arteriovenosa
RR = Razão de risco
TFG = Taxa de filtração glomerular
TFGe = Taxa de filtração glomerular estimada
TFGm = Taxa de filtração glomerular mensurada
TRS = Terapia de substituição renal
UFC = Unidade formadora de colônia
VF = Veia femoral
VJID = Veia jugular interna direita
VSC = Veia subclávia

SUMÁRIO

| | | |
|------|----------------------------------------------------------|----|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 10 |
| 2 | OBJETIVOS..... | 12 |
| 2.1 | Objetivo geral..... | 12 |
| 2.2 | Objetivos Específicos..... | 12 |
| 3 | REVISÃO DE LITERATURA..... | 13 |
| 3.1 | Função Renal..... | 13 |
| 3.2 | Doença Renal Crônica: Definição e Epidemiologia..... | 13 |
| 3.3 | Complicações da Doença Renal Crônica..... | 14 |
| 3.4 | Doença Renal Crônica em Estágio Final e Hemodiálise..... | 14 |
| 3.5 | Acesso Vascular para Hemodiálise..... | 15 |
| 3.6 | Tipos de Cateteres Venosos Centrais..... | 16 |
| 3.7 | Sítio de Implante de Cateteres Venosos Centrais..... | 17 |
| 3.8 | Complicações dos Cateteres Venosos Centrais..... | 18 |
| 3.9 | Adequação da Hemodiálise..... | 21 |
| 3.10 | Morbimortalidade dos Pacientes em Hemodiálise..... | 21 |
| 4 | METODOLOGIA..... | 23 |
| 4.1 | Questões éticas..... | 23 |
| 4.2 | Critérios de Inclusão..... | 23 |
| 4.3 | Critérios de Exclusão..... | 23 |
| 4.4 | Implante e Modelo do Cateter..... | 24 |
| 4.5 | Tratamento hemodialítico:..... | 24 |
| 4.6 | Análise de Prontuário..... | 24 |
| 4.7 | Acompanhamento dos Cateteres Venosos Centrais..... | 25 |
| 4.8 | Critérios de Infecção..... | 25 |
| 4.9 | Critérios de Disfunção..... | 26 |

| | | |
|------|----------------------------------|----|
| 4.10 | Desfecho primário | 26 |
| 4.11 | Desfechos Secundários..... | 26 |
| 4.12 | Análise estatística..... | 26 |
| 5 | PRODUTO | 28 |
| 5.1 | PRODUTO 1 | 29 |
| 6 | CONCLUSÃO..... | 49 |
| 7 | LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS..... | 50 |
| | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 51 |
| | ANEXOS..... | 57 |

1 INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) é a perda permanente da função dos rins (MARINHO et al., 2017). A função renal (FR) é avaliada pela taxa de filtração glomerular, e quando esta atinge valores inferiores a 15 ml/min/1,73m², há necessidade de terapia renal substitutiva (BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010).

De acordo com o Censo Brasileiro de Diálise, a hemodiálise (HD) continua sendo o método de depuração renal predominante, adotado atualmente para 92% dos pacientes com doença renal em estágio terminal em 2018 (aumento de 3% em relação a 2009). Com relação ao acesso vascular para HD, o número de pacientes em uso de cateter de longa permanência mais do que dobrou em relação a 2013, com redução do número de próteses e estabilidade do número de pacientes com cateteres de curta permanência (DIEGO et al., 2020). Tal fato pode estar associado à maior dificuldade de disponibilidade de cirurgião vascular para confecção de fístulas arteriovenosas (FAV), visto que a maioria das clínicas são financiadas predominantemente pelo SUS (DIEGO et al., 2020).

O uso de cateter venoso central (CVC) como acesso para HD está relacionada com aumento de todas as causas de mortalidade, quando comparados com o uso de fístula arteriovenosa (MALAS et al., 2015; OCAK et al., 2011; YEH; CHIU; LAI, 2019). Além disso, os custos financeiros anuais de pacientes que iniciam HD via CVC são maiores, quando comparados com aqueles que iniciam a HD através de FAV (AL-BALAS et al., 2017). Algumas complicações podem estar relacionadas com a presença do CVC, entre elas as infecções (SANTORO et al., 2014) e disfunção do dispositivo (LOK et al., 2020). A disfunção pode implicar em redução da eficácia da HD (LOK et al., 2020), enquanto as infecções relacionadas ao cateter são responsáveis por altas taxas de hospitalização e mortalidade (BÖHLKE; ULIANO; BARCELLOS, 2015), especialmente aquelas que evoluem com bacteremia (GROTHER et al., 2010).

As taxas de bacteremia ou disfunção de cateteres venosos centrais é melhor expressa através da análise de sobrevida do cateter, ou seja, por 1000 cateter-dias. A sobrevida constitui uma variável que relaciona tempo e evento: ela mede o tempo entre o início da observação até a ocorrência de um evento. (FERREIRA; PATINO, 2016). Sendo assim, a análise da sobrevida é importante quando o tempo entre exposição e evento é de interesse clínico. (FERREIRA; PATINO, 2016).

Os cateteres tunelizados apresentaram em estudos prévios menores taxas de bacteremia quando comparados com os cateteres de curta permanência. Unver *et al.* (2006) relataram uma frequência de bacteremia em cateteres de curta permanência de 9,80 episódios por 1000 cateter-dias (UNVER et al., 2006). Já no estudo de Solomon *et al.* (2010), a taxa de bacteremia para cateteres tunelizados foi de 2,4 episódios por 1000 cateter-dias (SOLOMON et al., 2010). Da mesma forma, até o momento, as taxas de disfunção são menores nos cateteres tunelizados. Um estudo mostrou que uma taxa de disfunção de 7,2 eventos por 1000 cateter-dias para cateteres de curta permanência e 0,7 eventos por 1000 cateter-dias para cateteres tunelizados (WEIJMER et al., 2005).

Devido aos altos índices de morbidade e mortalidade relacionados com a bacteremia e a disfunção de cateteres para HD, decidimos realizar em um centro de Nefrologia de Maceió-AL, um estudo comparativo das taxas de bacteremia e disfunção entre cateteres de curta permanência e tunelizados, além do impacto na mortalidade. Esta análise permite o desenvolvimento de uma melhor estratégia para abordagem de bacteremia e disfunção relacionadas ao cateter de hemodiálise, o que possibilitaria uma redução de hospitalizações e mortalidade.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Comparar as taxas de bacteremia e disfunção entre os cateteres de curta permanência e tunelizados para hemodiálise em um centro de hemodiálise.

2.2 Objetivos Específicos

Analisar a interferência de variáveis clínicas na mortalidade, nos primeiros 90 dias de uso do cateter:

- Idade;
- Diagnóstico de Diabetes mellitus;
- Tempo de hemodiálise;
- Tipo de cateter;
- Veia de implante do cateter;
- Presença de bacteremia;
- Presença de disfunção; n
- Níveis séricos de hemoglobina;
- Níveis séricos de albumina;
- Kt/V após implante do cateter.

Investigar o perfil bacteriológico das infecções.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Função Renal

Os rins são órgãos responsáveis pela eliminação de toxinas urêmicas através da urina e pela regulação de diversos sistemas corporais, como volume intra e extra celular, estado acidobásico, metabolismo do cálcio, fósforo e eritropoiese (GUEUTIN; DERAY; ISNARD-BAGNIS, 2012). A Taxa de Filtração Glomerular (TFG) é utilizada para mensurar a função renal (MUSSO et al., 2016). Esta mensuração pode ser realizada através da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) ou da taxa de filtração glomerular mensurada (TFGm) (DELANAYE et al., 2012). A TFGe é baseada na creatinina sérica (STEVENS; LEVEY, 2009) e pode ser calculada através de equações, como a Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) (INKER et al., 2012). Já a TFGm é realizada através da depuração urinária de marcadores exógenos como inulina e iotalamato e a depuração plasmática de iohexol, as quais não apresentam grande disponibilidade na prática clínica (STEVENS; LEVEY, 2009). Estudos recentes apontam como valores considerados normais da TFG entre 100 e 110 ml/min/1,73m², porém algumas variáveis como a idade e o sexo podem interferir no valor encontrado (DELANAYE et al., 2012).

3.2 Doença Renal Crônica: Definição e Epidemiologia

Doença Renal Crônica (DRC) é uma síndrome clínica caracterizada pela alteração irreversível da estrutura e/ou função dos rins (AMMIRATI, 2020). Sua definição é baseada na presença de dano renal ou redução da função renal (Taxa de Filtração Glomerular [TFG] < 60 ml/min/1,73m²) por três meses ou mais (LEVEY; CORESH, 2012).

A DRC está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade, fato que causa um grande impacto socioeconômico, tornando a DRC, um desafio de saúde pública em âmbito mundial (DE AGUIAR et al., 2020). É uma condição das mais prevalentes nos pacientes idosos (BASTOS; OLIVEIRA; KIRSZTAJN, 2011), e suas principais causas são Diabetes mellitus (DM) e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) (ROMÃO JUNIOR, 2004)

A nefropatia diabética (ND) é uma complicação microvascular causada pelo diabetes, a qual implica em hiperfiltração glomerular e albuminúria (LETÉLIER et al., 2017). As lesões iniciais consistem em espessamento da membrana basal glomerular, expansão mesangial e

acúmulo hialino nas arteríolas, as quais podem evoluir para a expansão nodular mesangial, perda podocitária e glomeruloesclerose (QI et al., 2017).

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) também é um fator de risco conhecido para a ocorrência de DRC (CONTI et al., 2019). A pressão arterial elevada implica em dano mecânico glomerular, o que leva à nefrosclerose hipertensiva, condição caracterizada por esclerose do glomérulo, dano podocitário e fibrose tubulointersticial (COSTANTINO et al., 2021).

No Brasil, a principal causa de DRC é a nefrosclerose hipertensiva, e em segundo lugar, a nefropatia diabética, o que difere dos EUA e da maioria dos países da América Latina, onde o diabetes mellitus é a principal causa de doença renal crônica (DIEGO et al., 2020).

3.3 Complicações da Doença Renal Crônica

Os principais desfechos em pacientes com DRC são as suas complicações decorrentes da perda funcional renal, como a anemia e a doença mineral óssea (DMO) (BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010). Além disso, pacientes portadores de doença renal crônica (DRC) carregam consigo um enorme risco de mortalidade precoce, especialmente de causas cardiovasculares, o que frequentemente se manifesta com eventos cardiovasculares mesmo antes que se desenvolva doença renal em estágio final de evolução (BUCHARLES et al., 2010).

Dentre as complicações da DRC, a anemia (definida como níveis séricos de hemoglobina ≤ 12 g/dL em mulheres e ≤ 13 g/dL em homens), é altamente prevalente em estágios avançados da doença (HAZIN, 2020). A fisiopatologia da anemia da DRC é multifatorial e está associada com a redução da produção de eritropoetina pelo rim, deficiência de ferro (decorrente das perdas sanguíneas e da redução da absorção intestinal), inflamação sistêmica, toxinas urêmicas e redução da meia vida dos eritrócitos (PORTOLÉS et al., 2021). Complicações da anemia envolvem piora da função cardíaca, hipóxia tecidual, letargia, redução da cognição e da atividade mental (DOWLING, 2007), além de dispneia, fadiga e aumento da mortalidade (HAZIN, 2020).

3.4 Doença Renal Crônica em Estágio Final e Hemodiálise

Quando a TFG é menor que 15 ml/min/1,73m², a função do rim não é capaz de manter a vida por muito tempo (WEBSTER et al., 2017). Quando a DRC progride para esta fase, a qual denominamos de doença renal crônica em estágio final, é necessária a terapia de substituição

renal (TSR), como a hemodiálise ou o transplante renal para prolongar a vida e reverter os sintomas urêmicos (AGARWAL, 2016).

A hemodiálise (HD) baseia-se na difusão de moléculas em solução através de uma membrana semipermeável devido a um gradiente de concentração eletroquímica e de pressão hidráulica (LUO; FAN; WANG, 2020). O objetivo principal da HD é restaurar a composição dos fluidos intracelular e extracelular, o qual é realizado pelo transporte de solutos do sangue para a solução de diálise e da solução de diálise para o sangue (HIMMELFARB; IKIZLER, 2010).

No Brasil, a maioria dos pacientes que necessita de TRS realiza HD como modalidade terapêutica para DRC em estágio final (DAS NEVES JUNIOR et al., 2013). A maior parte dos pacientes em diálise no nosso país é do sexo masculino e encontra-se na faixa etária entre 45-64 anos, o que pode ser explicado pelo aumento da expectativa de vida da população em geral, além do aprimoramento progressivo das técnicas dialíticas e medicações de suporte às complicações da doença renal crônica terminal, permitindo também maior longevidade aos pacientes (DIEGO et al., 2020).

3.5 Acesso Vascular para Hemodiálise

Para que a HD seja realizada, é preciso que os pacientes possuam um acesso vascular para hemodiálise (DAS NEVES JUNIOR et al., 2013). A longevidade na HD é diretamente proporcional à qualidade da mesma, e esta, depende da confiabilidade e integridade do acesso vascular (LOK et al., 2020). Existem três principais tipos de acesso vascular: fístula arteriovenosa nativa (FAV), prótese arteriovenosa (PAV) e cateter venoso central (CVC) (SANTORO et al., 2014).

3.5.1 Fístula Arteriovenosa

A fístula arteriovenosa é uma anastomose de uma artéria com uma veia através de uma técnica cirúrgica, com o objetivo de arterializar um leito venoso para se conseguir um fluxo de sangue maior que 300 ml/min através da punção da mesma (FRANCO PÉREZ; RODRÍGUEZ HUNG; TELEMAQUE, 2015). A FAV é a primeira escolha para acesso vascular para HD crônica, já que possui baixa incidência de complicações e excelentes taxas de patência no longo prazo (REMUZZI; BOZZETTO, 2017).

3.5.2 Enxerto Arteriovenoso

O enxerto arteriovenoso (EAV), que consiste na interposição de uma prótese vascular artificial entre uma artéria e a circulação venosa, pode ser utilizada como acesso vascular para hemodiálise em caso de falha ou impossibilidade de criação da FAV (BACHLEDA et al., 2015). Trata-se de uma opção para evitar a exposição do paciente aos riscos inerentes de um acesso venoso central (AGARWAL et al., 2019). Porém a sobrevida funcional da PAV é baixa quando comparada a da FAV, devido a maior probabilidade de ocorrência de infecção e trombose (HALBERT et al., 2020).

3.5.3 Cateter Venoso Central

Os cateteres venosos centrais (CVC) são indicados nos casos de hemodiálise de urgência ou, na hemodiálise crônica, nos casos em que não é possível a realização de FAV (DAS NEVES JUNIOR et al., 2013) ou que esta esteja disfuncionante (SANTORO et al., 2014).

3.6 Tipos de Cateteres Venosos Centrais

Os CVCs podem ser de dois tipos: de curta permanência (não tunelizados) (Figura 1) e tunelizados (Figura 2) (BREAM, 2016). Os cateteres de curta permanência não apresentam cuff e são usados primariamente na injúria renal aguda ou por um curto período de tempo em pacientes em DRC dialítica (BEECHAM; AEDDULA, 2022). Já os cateteres tunelizados apresentam um cuff posicionado há 2 cm do orifício de saída, o qual ajuda a formar um túnel subcutâneo de tecido fibroso, permitindo assim a ancoragem do cateter e prevenção de migração bacteriana (GALLIENI et al., 2014). Desta forma, esses podem ser usados por um tempo prolongado, não existindo um tempo máximo de uso destes dispositivos, desde que sejam avaliados quanto à integridade do mesmo (LOK et al., 2020).



Figura 1. Cateter de hemodiálise de curta permanência. Imagem disponível em <https://www.biocompany.com.br/produto/kit-cateter-duplo-lumen-reto-modelo-b-115-fr-x-15-cm/>

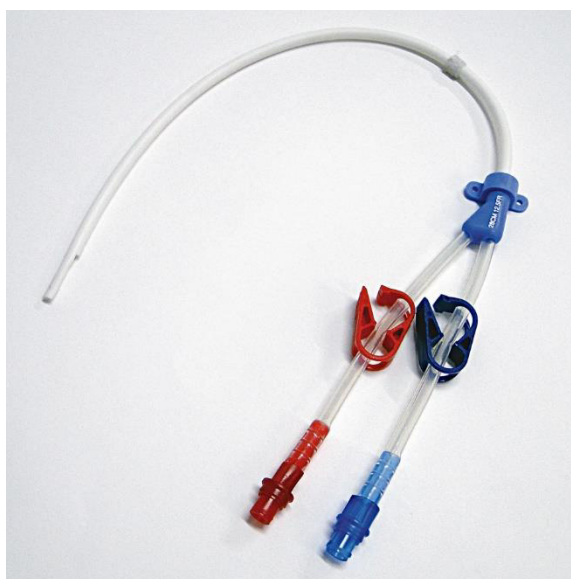


Figura 2. Cateter de hemodiálise tunelizado. Imagem disponível em <https://www.biocompany.com.br/produto/kit-cateter-longa-permanencia-tipo-permcath-12e5-fr-x-28-cm/>

3.7 Sítio de Implante de Cateteres Venosos Centrais

O sítio de primeira escolha para implante do CVC é a veia jugular interna direita (VJID), pois esta oferece um acesso direto até a veia cava superior ou o átrio direito, sendo desta forma, a opção relativamente mais segura (LEŚ; WAŃKOWICZ, 2013). Em seguida, a jugular interna esquerda aparece como o próximo sítio de escolha. Segundo o Kidney Disease Outcomes

Quality Initiative (KDOQI) de 2020, as jugulares externas se tornaram uma opção após uso de jugulares internas, visto os riscos e complicações de cateteres nas veias femorais e subclávias..

A veia femoral (VF) corresponde à terceira escolha para implante do CVC, e apesar de apresentar um baixo risco de sangramento durante o implante, sua utilização implica em um risco considerável de infecção e trombose, além da baixa performance quando o paciente encontra-se na posição sentada (SANTORO et al., 2014). Em casos de pacientes que necessitam de diálise em caráter de urgência, sem indicação de transplante renal e quando o uso do cateter for inferior há um mês, é aceitável que o primeiro sítio de implante do CVC seja na veia femoral, com a finalidade de preservar os vasos nas extremidades superiores para a confecção de FAV (LOK et al., 2020).

O sítio de quarta escolha para implante do CVC é a veia subclávia (VSC), já que esta oferece um alto risco de trombose deste vaso (LEŚ; WAŃKOWICZ, 2013), além do alto risco de sangramento e pneumotórax durante a inserção (SANTORO et al., 2014).

3.8 Complicações dos Cateteres Venosos Centrais

Possíveis complicações podem estar relacionadas com o implante do CVC, como hematoma local, punção da artéria carótida, pneumotórax, irritação do plexo braquial, hemotórax, hematoma laríngeo, paralisia de cordas vocais, laceração venosa, arritmia, perfuração ou tamponamento cardíaco e morte (MARTINS MARROCOS et al., 2018). Já a permanência do cateter pode levar principalmente à infecção, disfunção, trombose e estenose venosa (BREAM, 2016).

3.8.1 Disfunção

A manutenção da patência do CVC é um dos principais parâmetros para que haja um fluxo sanguíneo adequado e conseqüentemente uma terapia dialítica de qualidade. (MASUD et al., 2018). A disfunção do CVC é uma complicação comum e está associada com adequação reduzida, aumento do risco de infecção da corrente sanguínea relacionada ao cateter e mortalidade (LOK et al., 2020). Segundo KDOQI, disfunção do CVC para hemodiálise consiste na falha para manter o fluxo extracorporeal requerido para uma adequada hemodiálise (LOK et al., 2020). Frequentemente, a disfunção do cateter de hemodiálise é definida se o fluxo extracorpóreo oferecido pelo dispositivo é menor que 300 ml/min (GRIFFITHS et al., 2011).

As causas de disfunção do cateter incluem mau posicionamento do cateter, infecção, acúmulo de trombo e crescimento de bainha de fibrina no lúmen (SELÇUK; ARIKAN; BAYRAKTAR, 2021). O contato do cateter contra a parede vascular implica em turbilhonamento do fluxo sanguíneo e lesão endotelial, com conseqüente desencadeamento de processo inflamatório local, acúmulo de fibrina e trombogênese (GUNAWANSA; SUDUSINGHE; WIJAYARATNE, 2018). Tanto a obstrução por trombo como a presença de bainha de fibrina oferecem uma interface para aderência e colonização de patógenos, além de apresentarem relação com lesões vasculares, fluxo sanguíneo baixo e alteração da coagulação do paciente (CHAN, 2008).

Um estudo realizado por Griffiths *et al.* (2011) mostrou que quase dois terços dos pacientes em hemodiálise por CVC apresentaram ao menos uma sessão de hemodiálise com um fluxo de sangue < 300 ml/min durante o seguimento.

3.8.2 Infecção

Pacientes portadores de DRC em hemodiálise através de CVC apresentam um alto risco de infecção (GOLESTANEH; MOKRZYCKI, 2018), já que os mesmos apresentam mecanismos de defesa debilitados, atribuídos a comorbidades e má nutrição (GROTHER *et al.*, 2010). Desta forma, as infecções relacionadas ao cateter são responsáveis por altas taxas de hospitalização e mortalidade (FISHER *et al.*, 2020).

Uma variedade de mecanismos tem sido proposta, com a finalidade de se determinar a fonte de micro-organismos que colonizam os CVCs e levam à infecção, entre eles, a pele do paciente ao redor do sítio da inserção, seguida da colonização da inserção do cateter, colonização do cateter por disseminação hematogênica proveniente de outro sítio e/ou contaminação do líquido de infusão (GROTHER *et al.*, 2010). Além disso, pode ocorrer a contaminação do cateter no momento de sua inserção, como resultado de falha na técnica séptica (SAMAH; CLARK, 2019), e contaminação durante subseqüentes manipulações do cateter pela equipe de enfermagem e pelos próprios pacientes (FISHER *et al.*, 2020). O tempo de uso do cateter e o diagnóstico de diabetes mellitus têm sido descritos como os principais fatores relacionados à infecção em pacientes em HD (SAHLI; FEIDJEL; LAALAOUI, 2017).

Do ponto de vista epidemiológico, os cocos gram-positivos tem emergido como os principais agentes responsáveis pelas infecções em CVCs, destacando-se o *Staphylococcus aureus* e os estafilococos coagulase-negativo (KUMBAR; YEE, 2019). Os estafilococos

coagulase-negativos, frequentemente isolados em hemoculturas, são clinicamente significantes em menos de 15% dos casos, já que fazem parte da microbiota da pele, apresentam uma virulência relativamente baixa e são considerados contaminantes de hemoculturas (ESMANHOTO et al., 2013). Dentre os pacientes em hemodiálise com infecção por estafilococos, aqueles infectados por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) apresentam internações mais longas, com custos mais elevados, e possuem maior mortalidade em três meses, quando comparados com os pacientes portadores de infecção por *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina (MSSA) (CUERVO et al., 2015). Já as infecções por gram-negativos na população hemodialítica, apesar de menos frequentes, estão associadas a múltiplas comorbidades, diagnóstico de nefropatia diabética, e maior morbidade e mortalidade (MURRAY et al., 2015).

A infecção relacionada ao CVC pode ser localizada ou sistêmica, sendo que a primeira acomete o sítio de inserção ou o túnel subcutâneo, no caso de cateteres tunelizados (SANTORO et al., 2014). Segundo KDOQI, a infecção do sítio de saída consiste em hiperemia, endurecimento e/ou sensibilidade a menos de 2 cm do sítio de saída do cateter. Já a infecção do túnel subcutâneo está relacionada com sensibilidade, endurecimento e hiperemia, em topografia do túnel subcutâneo do cateter de longa permanência (LOK et al., 2020).

A bacteremia é uma complicação infecciosa comum e grave, as quais contribuem para aumento de hospitalização, morbimortalidade e custos financeiros (BRUNELLI et al., 2018). De acordo com o KDOQI, bacteremia consiste na associação de manifestações clínicas, ao menos uma hemocultura periférica positiva e uma cultura de segmento do cateter quantitativa $> 10^2$ unidades formadoras de colônias (UFC) ou semiquantitativa > 15 UFC. O mesmo microorganismo deve ser isolado da cultura do segmento do cateter e da hemocultura periférica e não deve haver outra fonte de infecção aparente (LOK et al., 2020). Já de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), infecção do acesso vascular em paciente portador de DRC submetido a hemodiálise consiste em saída de secreção purulenta no sítio do acesso ou hiperemia, dor e edema no sítio do acesso vascular, com hemocultura negativa ou não colhida. Por sua vez, a bacteremia associada ao acesso vascular ocorre quando o paciente portador de DRC em hemodiálise apresenta uma hemocultura positiva e pelo menos um dos sintomas a seguir: febre $> 38^\circ\text{C}$, calafrios, tremores, oligúria ou hipotensão, desde que não existam sinais e sintomas de infecção relacionadas a outros sítios (pneumonia, infecção urinária, dentre outras) (ANVISA, 2019).

Unver *et al.* (2006) relataram uma frequência de bacteremia de curta permanência de 23,9% ou 9,8 episódios por 1000 cateter-dias, sendo o *Staphylococcus aureus* coagulase negativo o patógeno mais isolado. Em relação aos cateteres tunelizados, a taxa de bacteremia variou entre 1,6 a 5,5 episódios por 1000 cateter-dias (BEATHARD; URBANES, 2008). Os microrganismos gram positivos são responsáveis pela maioria dos casos de infecção dos cateteres tunelizados, e 40 a 81% das infecções são causadas por *Staphylococcus aureus* (BEATHARD; URBANES, 2008).

A abordagem da infecção relacionada com o cateter de hemodiálise deve ser individualizada e baseada nas condições clínicas do paciente e do acesso vascular (LOK et al., 2020). Opções para o manejo incluem antibioticoterapia tópica ou sistêmica, troca ou manutenção do CVC infectado e lockterapia com antibiótico (BÖHLKE; ULIANO; BARCELLOS, 2015).

3.9 Adequação da Hemodiálise

A adequação ou qualidade da diálise é um preditor de mortalidade em pacientes em HD, já que evidências sugerem que quando há tratamento hemodialítico suficientemente eficaz, há menor mortalidade em pacientes com doença renal (BARZEGAR et al., 2016).

O cálculo do Kt/V é um método aceito para determinar a adequação da HD, onde o (K) é a depuração de ureia do dialisador, multiplicada pelo tempo de tratamento (t) e dividido pelo volume de distribuição de ureia do paciente (V). O K depende do tamanho do dialisador, da taxa de fluxo de sangue e do fluxo da solução de hemodiálise. O t normalmente fica entre 3 e 4 horas (180-240 min por sessão de diálise), mas pode ser ajustado. O volume de distribuição de ureia do paciente (V) é de aproximadamente, 55% do seu peso corporal (BREITSAMETER; FIGUEIREDO; KOCHHANN, 2012). Segundo a portaria nº 1.675, de 7 de junho de 2018, o Ministério da Saúde recomenda que o Kt/V do paciente portador de DRC em HD seja maior que 1,3 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

3.10 Morbimortalidade dos Pacientes em Hemodiálise

Apesar do contínuo progresso na terapia de hemodiálise, a taxa de mortalidade de pacientes submetidos à diálise de manutenção é inaceitavelmente alta (MA; ZHAO, 2017). No Brasil, o número absoluto estimado de óbitos na última década aumentou, passando de 13.235, 17.944 a 25.986 em 2008, 2013 e 2018, respectivamente (DIEGO et al., 2020). A taxa de

mortalidade bruta estimada também apresentou aumento, de 17,1% em 2009 para 19,5% em 2018 (DIEGO et al., 2020).

Vários fatores são associados com a alta prevalência de mortalidade, se destacando a doença cardiovascular (AHMADMEHRABI; TANG, 2018), anemia, inflamação, hipoalbuminemia (ANTUNES et al., 2016) e baixa dose de hemodiálise, quantificada através do Kt/V (WINTER et al., 2016). A diminuição da concentração da albumina pode representar uma ingestão inadequada de nutrientes, sendo também um indicador de desnutrição (ANTUNES et al., 2016). A desnutrição proteica nesses pacientes também pode ser decorrente ao aumento da inflamação e realização de HD por tempo prolongado (YU et al., 2020). A presença de hipoalbuminemia tem sido associada a um aumento no risco de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à hemodiálise (KALANTAR-ZADEH et al., 2021). Um estudo demonstrou que a sobrevida foi significativamente maior para os pacientes que apresentaram valores $\geq 3,5$ g/dL, principalmente no primeiro ano de tratamento hemodialítico, confirmando que a hipoalbuminemia no início da hemodiálise é forte preditor de mortalidade (TEIXEIRA et al., 2015).

O uso de cateter venoso central como acesso para hemodiálise está relacionada com aumento de todas as causas de mortalidade, quando comparados com o uso de fistula arteriovenosa (OCAK et al., 2011). Ocak *et al.* (2011) demonstraram um aumento de 54% na mortalidade em pacientes idosos usuários de cateter quando comparados com usuários de FAV. A infecção do acesso vascular está relacionada com longos períodos de internação hospitalar (GROTHER et al., 2010) e mortalidade (SANTORO et al., 2014), principalmente quando relacionada com bacteremia (GROTHER et al., 2010). Por sua vez, a disfunção implica em efeitos deletérios na eficiência da hemodiálise e conseqüentemente nos desfechos do paciente (CHAN, 2008), podendo, por sua vez, aumentar as taxas de hospitalização (GRIFFITHS et al., 2012) e na mortalidade (LOK et al., 2020).

4 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva que tem como objetivo avaliar cateteres venosos centrais para hemodiálise ambulatorial implantados de 01/01/2011 a 31/12/2020 no Instituto de Nefrologia Ribamar Vaz da Santa Casa de Maceió.

4.1 Questões éticas

A realização deste estudo foi autorizada pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) através do parecer substanciado de Nº 5.079.821, de 04 de novembro de 2021.

Como a coleta de dados implicou apenas na análise de prontuários, não houve contato com o paciente participante do estudo, até porque muitos dos pacientes que compõem a amostra eram falecidos ou não eram mais acompanhados no Instituto de Nefrologia Ribamar Vaz da Santa Casa de Maceió.

De toda forma, é garantido o sigilo médico em relação à identificação, bem como os dados contidos no prontuário dos pacientes. Apenas os pesquisadores tiveram acesso ao prontuário, e as informações pertinentes ao estudo serão divulgadas apenas em ambiente científico e sem a identificação dos pacientes que compõem a amostra. Durante o preenchimento da ficha de coleta de dados, as informações relacionadas com a identidade dos pacientes foram transformadas em códigos alfanuméricos (iniciais e número de registro), os quais serviram apenas para validar a individualidade da informação, e ainda, não foram passíveis de análise estatística.

O levantamento retrospectivo dos dados não implicou no cuidado recebido pelo paciente, além de não ter existido riscos físicos ou biológicos, já que o estudo foi observacional.

4.2 Critérios de Inclusão

Cateteres venosos centrais como acesso vascular para hemodiálise implantados no Instituto de Nefrologia Ribamar Vaz da Santa Casa de Maceió, no período de 01/01/2011 a 31/12/2020, independentemente do sítio do implante. A escolha do tipo de cateter utilizado e o sítio do implante foi a critério médico.

4.3 Critérios de Exclusão

Pacientes em hemodiálise devido à injúria renal aguda; cateteres para hemodiálise com duração menor a 3 (três) sessões de hemodiálise; óbito em até uma semana após o implante do cateter de hemodiálise; paciente submetido à mudança de método de substituição renal (diálise peritoneal e transplante renal) ou transferidos para outro serviço de hemodiálise em até uma semana após o implante do cateter de hemodiálise.

4.4 Implante e Modelo do Cateter

Os cateteres de curta permanência foram implantados por um nefrologista do serviço em sala específica de pequenos procedimentos cirúrgicos, não guiado por ultrassonografia, enquanto que os cateteres tunelizados foram implantados por um cirurgião vascular guiados por fluoroscopia. A definição do sítio de implante e modelo de cateter foram definidos pelo médico que realizaria o implante. O modelo de cateter de curta permanência utilizado foi Arrow[®] (Teleflex). Já os modelos dos cateteres tunelizados foram o Split Cath[®] (Medcomp), Palindrome[™] (Medtronic) e Equistream[™] (BD).

4.5 Tratamento hemodialítico:

O número de sessões semanais de hemodiálise e a duração de cada sessão tinham como objetivo uma boa adequação (Kt/V) e eram definidos pelo nefrologista responsável pelo paciente. Para evitar a coagulação do sangue durante a sessão, era administrada heparina não fracionada na dose de 100 UI/kg de peso via endovenosa, em bolus, exceto em pacientes que apresentavam contraindicações à heparina (sangramento ativo, distúrbio de coagulação, plaquetopenia e procedimento cirúrgico recente). Cada paciente teve seu peso seco definido antes de cada sessão de hemodiálise, e para alcançá-lo, era definido um valor de ultrafiltração para a determinada sessão de hemodiálise. Qualquer intercorrência durante a sessão era comunicada ao nefrologista presente na unidade, para que o mesmo realizasse avaliação e conduta.

4.6 Análise de Prontuário

Foi realizada análise de prontuário com coleta dos seguintes dados relacionados aos pacientes submetidos ao implante do acesso vascular: idade, diagnóstico de diabetes mellitus, tipo de cateter utilizado (curta permanência ou tunelizado), veia utilizada, tempo de uso do cateter, tempo de hemodiálise em relação à data do implante, níveis séricos de hemoglobina e

albumina com coleta mais próxima à data do implante do cateter, Kt/V após implante do cateter, motivo da retirada do cateter e ocorrência de óbito.

4.7 Acompanhamento dos Cateteres Venosos Centrais

Foram coletados dados referentes à evolução dos cateteres venosos centrais quanto a ocorrência de infecção e/ou disfunção. Todos os cateteres foram acompanhados após a data do implante até sua retirada. Em todas as sessões de diálise o sítio de saída e o trajeto do túnel subcutâneo eram avaliados pela equipe de enfermagem segundo protocolo da instituição. Em todas as sessões eram realizadas troca do curativo com gaze estéril após limpeza com clorexidina alcoólica 2%. Após o término da sessão de hemodiálise, os lúmens dos cateteres eram preenchidos com solução de heparina na concentração de 5000 Ui/ml. Não houve mudança dos protocolos de cuidados com os cateteres durante o tempo do estudo.

4.8 Critérios de Infecção

Para a definição de infecção do acesso vascular, foram utilizados os critérios a seguir:

Bacteremia suspeita associada ao cateter: paciente com ao menos um dos sintomas a seguir: febre $> 38^{\circ}\text{C}$, calafrios, tremores, oligúria ou hipotensão, desde que não existam sinais e sintomas de infecção relacionadas a outros sítios (pneumonia, infecção urinária, dentre outras), com cultura negativa (hemocultura ou cultura de ponta do cateter), porém que apresentou melhora clínica com a retirada do cateter e início da antibioticoterapia;

Bacteremia confirmada associada ao cateter: paciente com ao menos uma cultura positiva (hemocultura ou cultura da ponta do cateter) e pelo menos um dos sintomas a seguir: febre $> 38^{\circ}\text{C}$, calafrios, tremores, oligúria ou hipotensão, desde que não existam sinais e sintomas de infecção relacionadas a outros sítios (pneumonia, infecção urinária, dentre outras).

Apesar de infecção do óstio de saída e do túnel não fazerem parte do desfecho primário, estes desfechos foram avaliados e diagnosticados segundo os critérios do KDOQI (LOK et al., 2020). Se o paciente com infecção de óstio ou do túnel apresentassem sintomas sistêmicos, eram caracterizados como bacteremia.

Seguindo o protocolo do Instituto de Nefrologia Ribamar Vaz / Santa Casa de Misericórdia de Maceió com suspeita de bacteremia associada ao cateter de hemodiálise duas amostras de sangue eram coletadas, fosse por via periférica, do circuito de hemodiálise ou do cateter, em frascos Bactec. Hemoculturas foram processadas através de um método

automatizado de isolamento para microorganismos (Bactec 9240, Becton Dickinson). Até o ano de 2017, eram realizadas culturas de segmento da ponta de cateter. Todos os cateteres com infecção suspeita ou confirmada são rotineiramente removidos na instituição.

4.9 Critérios de Disfunção

No nosso serviço de hemodiálise, todos os cateteres que não ofertavam fluxo de sangue maior que 200 ml/min por mais de 2 (duas) sessões de hemodiálise foram considerados disfuncionantes. Eles eram retirados e novo cateter era implantado.

4.10 Desfecho primário

Avaliar as taxas de bacteremia suspeitas e confirmadas por 1000 cateter-dias e sobrevida livre de bacteremia entre os cateteres de curta permanência e tunelizados para hemodiálise em um período mínimo de 180 dias. A sobrevida livre de bacteremia foi definida como o número de dias do implante do cateter até a retirada por bacteremia. Infecção do óstio e do túnel que não apresentaram critérios de bacteremia foram tratados e acompanhados para a análise de sobrevida.

Avaliar as taxas de disfunção e sobrevida livre de disfunção entre os cateteres de curta permanência e tunelizados para hemodiálise em um período mínimo de 180 dias. A sobrevida livre de disfunção foi definida como o número de dias do implante do cateter até a retirada por disfunção.

Os cateteres que apresentaram ao mesmo tempo bacteremia e disfunção foram contabilizados no grupo de cateteres que evoluíram com bacteremia.

4.11 Desfechos Secundários

Analisar se variáveis clínicas como idade, diagnóstico de diabetes mellitus, tempo de hemodiálise, tipo de cateter, veia de implante do cateter, bacteremia, disfunção, níveis séricos de hemoglobina e albumina com coleta mais próxima à data do implante do cateter e Kt/V após implante do cateter interferiam na sobrevida do paciente já nos primeiros 90 dias de uso do cateter.

Conhecer o perfil bacteriológico das infecções na instituição.

4.12 Análise estatística

A análise estatística foi realizada através do programa IBM SPSS® versão 20.0. A apresentação dos dados foi realizada através de média \pm desvio padrão, mediana (1º e 3º quartis) e taxas percentuais.

A comparação das variáveis de distribuição normal foi feita através do teste t de Student, já as variáveis de distribuição não normal foram comparadas através do teste-U de Mann-Whitney. O teste do Qui-quadrado foi utilizado para comparar as variáveis categóricas.

A análise da taxa de disfunção e bacteremia foi realizada por 1000 cateter-dias, a qual corresponde ao número de cateteres que apresentaram disfunção ou bacteremia dividido pela soma do tempo de duração de cada cateter, multiplicado por 1000.

Para a análise da sobrevida livre de bacteremia e de disfunção do cateter foi utilizada a curva de sobrevida de Kaplan-Meier e o teste de log-rank. Para análise da sobrevida do paciente em 90 dias foi realizada uma análise multivariada por meio do modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox e apresentados como razão de risco (RR) e intervalos de confiança 95% (IC 95%). O valor de p foi considerado significativo quando $< 0,05$.

5 PRODUTO

1. BACTEREMIA AND MORTALITY AMONG PATIENTS WITH SHORT-TERM AND TUNNELED CATHETERS FOR HEMODIALYSIS, submetido segundo as normas do INTERNATIONAL JOURNAL OF NEPHROLOGY. Enviado em 20 de julho de 2022.

5.1 PRODUTO 1

Bacteremia and mortality among patients with short-term and tunneled catheters for hemodialysis

Carla Santos de Lima¹

Flora Braga Vaz²

Rodrigo Peixoto Campos³

ABSTRACT

Introduction: Central venous catheters (CVCs) for hemodialysis (HD) can be short-term catheters (STC) or tunneled catheters (TC). Bacteremia and dysfunction are complications that can impact morbidity and mortality. We decided to compare the rates of bacteremia and dysfunction between STC and TC and the survival of patient survival 90 days after catheter insertion. **Methods:** Retrospective cohort to evaluate CVCs inserted between January 2011 and December 2020 in a tertiary hospital. CVCs in patients with end-stage chronic kidney disease were included. Patients with acute kidney injury, CVC that lasted less than three HD sessions, and patients who died within one week after insertion were excluded. Bacteremia and dysfunction rates, bacteremia-free survival, and dysfunction-free survival were investigated. Multivariate analysis was performed using a Cox proportional hazards regression model for patient survival at 90 days. **Results:** A total of 670 catheters were analyzed in 287 patients, which were 422 STC (63%) and 248 TC (37%). The rates of confirmed bacteremia per 1,000 catheter-days were 1.19 for STC and 0.20 for TC ($p < 0.0001$). The rates of confirmed or suspected bacteremia were 2.27 and 0.37 per 1,000 catheter-days for STC and TC, respectively ($p < 0.0001$). The dysfunction rates were 3.96 and 0.86 for STC and TC, respectively ($p < 0.0001$). Patient survival at 90 days was higher in the TC group compared to the STC group (96.8% vs 89.1%; $p < 0.0001$). Age in years (HR 1.033: 95% CI 1.009-1.057), albumin in g/dl (HR 0.278: 95% CI 0.154-0.505) and use of STC (HR 2.807: 95% CI 1.048-7.521) were the variables that influenced mortality 90 days after insertion. **Conclusion:** We found lower rates of bacteremia and dysfunction for TC, in addition to demonstrating that the use of STC influences patient mortality.

Keywords: Chronic Kidney Disease; Hemodialysis; Vascular Access.

INTRODUCTION

In Brazil, according to the Brazilian Dialysis Census, 23.6% of patients with hemodialysis (HD) use central venous catheters (CVCs), 9.2% of short-term catheters (STC) and 14.4% of tunneled catheters (TC) [1]. The use of CVC for HD access is associated with an increase in all-cause mortality compared to the use of arteriovenous fistula (AVF) [2] and some complications may be associated with the presence of CVC, including infections [3] and

dysfunction [4]. Catheter-related infections are responsible for significant rates of hospitalization and mortality [5], especially those that progress to bacteremia [6], while dysfunction can imply a reduction in HD effectiveness [4]. Interestingly, previous studies report that TC has lower rates of bacteremia compared to STC [7,8].

Despite continuing progress in hemodialysis therapy, the mortality rate is unacceptably high in patients using CVC [9]. In addition, other factors are associated with the high prevalence of mortality, especially cardiovascular disease [10], anemia, inflammation, hypoalbuminemia [11], and low-dose hemodialysis, quantified by Kt/V [12].

Due to the high rates of morbidity and mortality related to the use of HD catheters, we decided to conduct a comparative study of the rates of bacteremia and dysfunction considering short-term and tunneled catheters in a tertiary hospital. Furthermore, we evaluated risk factors for mortality in patients who used CVC as vascular access to HD. This analysis allows the development of a better strategy for addressing bacteremia and dysfunction related to the hemodialysis catheter, which would allow a reduction in hospitalizations and mortality.

METHODOLOGY

Study design

This is a retrospective cohort study that evaluated CVCs inserted for chronic hemodialysis from January 1, 2011 to December 31, 2020 in a tertiary hospital in the Northeast of Brazil. Patients undergoing hemodialysis due to acute kidney injury; catheters lasting less than 3 (three) hemodialysis sessions; death within one week after insertion or transfer to another hemodialysis service within one week after hemodialysis catheter insertion was excluded. The STCs were inserted by a nephrologist in a specific room for minor surgical procedures, not guided by ultrasound, while the TCs were inserted by a vascular surgeon guided by fluoroscopy. The catheter insertion site and the catheter model were defined by the physician who would perform the implant. The short-term catheter model used was Arrow® (Teleflex). The tunneled catheter models were Split Cath® (Medcomp), Palindrome™ (Medtronic), and Equistream™ (BD). In all dialysis sessions, the exit site and the subcutaneous tunnel were evaluated by the nursing team according to the institution protocol, and the dressing material was changed with sterile gauze after cleaning with 2% alcoholic chlorhexidine. After the end of the hemodialysis session, the catheter lumens were filled with heparin solution at a concentration of 5000 IU/ml.

There was no change in catheter care protocols during the study period. The study was approved by the local Medical Ethics Committee.

Data Collection

All medical data were collected from the electronic medical record. Clinical and laboratory data such as age, diagnosis of diabetes mellitus, hemodialysis vintage, serum levels of hemoglobin and albumin were collected at catheter insertion. The Kt/V were calculated after catheter insertion. All information about the catheter was also included: type of catheter used (short-term or tunneled), site of insertion, catheter survival, reasons for catheter removal, and occurrence of death. All catheters were followed from the time of insertion until removal.

Definitions and outcomes

Catheter-related bacteremia was diagnosed as suspected or confirmed as follows: *Suspected bacteremia* was defined when temperature > 37.8 °C, chills, hypotension, mental confusion, or pain occurred without signs and symptoms of infection related to other sites and with negative cultures (blood culture or catheter tip culture), but with clinical improvement with catheter removal and the initiation of antibiotic therapy.

Confirmed bacteremia was defined with at least one positive culture (one blood culture or catheter tip culture) and at least one of the following symptoms: fever > 38 °C, chills, hypotension, mental confusion or pain without signs or symptoms of infection related to other sites (pneumonia, urinary tract infection, among others).

Although the exit site and tunnel infection were not part of the primary outcome, these outcomes were evaluated and diagnosed according to the KDOQI criteria [4]. If the patient with exit site or tunnel infection had systemic symptoms, they were characterized as bacteremia. Following the institutional protocol for suspected catheter-related bacteremia, two blood samples were collected, either peripherally, from the hemodialysis circuit or catheter, in Bactec bottles. Blood cultures were processed using an automated isolation method for microorganisms (Bactec 9240, Becton Dickinson). Until 2018, catheter-tip segment cultures were performed. All catheters with suspected or confirmed infection are routinely removed at the institution.

Catheter dysfunction was confirmed when the catheter did not provide blood flow greater than 200 ml/min for more than 2 (two) hemodialysis sessions. The catheter was removed and a new catheter was inserted.

The *primary outcome* was to assess the rates of suspected and confirmed bacteremia per 1,000 catheter-days and bacteremia-free survival among short-term and tunneled catheters. Bacteremia-free survival was defined as the number of days from catheter insertion to removal due to bacteremia. Exit site or tunnel infections that did not meet bacteremia criteria were treated and censored for survival analysis. The dysfunction rate and dysfunction-free survival were also analyzed. Dysfunction-free survival was defined as the number of days from catheter insertion to catheter removal due to dysfunction. Catheters with bacteremia and dysfunction at the same time were defined as catheter-related bacteremia.

The *secondary outcome* was to analyze patient survival in the first 90 days of catheter use. Variables such as age, diabetes mellitus, hemodialysis vintage, type of catheter, insertion site, bacteremia, dysfunction, hemoglobin, albumin and Kt/V were included as predictors.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the IBM SPSS® version 20.0 program. Data presentation was performed using mean \pm standard deviation, median (1st and 3rd quartiles), and percentage rates. Normally distributed variables were compared using Student's t test, and nonnormally distributed variables were compared using the Mann-Whitney U-test. The chi-square test was used to compare categorical variables. Bacteremia and dysfunction rates (events during 1,000 catheter-days) were compared using the log-rank test. For the analysis of bacteremia-free and dysfunction-free survival, the Kaplan-Meier method and the log-rank test were used. For the analysis of patient survival at 90 days, a multivariate analysis was performed using the Cox proportional hazards regression model and presented as the hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals (95% CI). The *p-value* was considered significant at $p < 0.05$.

RESULTS

During the period, 1,914 catheters for hemodialysis were inserted. After applying the inclusion and exclusion criteria, a total of 670 catheters, inserted in 287 patients, were evaluated; 422 (63%) were short-term and 248 (37%) were tunneled. Clinical and catheter characteristics are shown in Table 1. The median serum albumin was 3.5g/dl (3.1 - 3.9) in STC and 3.7g/dl (3.4 - 4) in TC ($p < 0.0001$). The median Kt/V was 1.25 (1.1 - 1.5) in STC and 1.3 (1.1 - 1.5) for TC ($p = 0.005$). Short-term catheters were implanted after a median HD time of

6.9 months (0.4 - 64.2), while for TC the median time was 20.2 months (2.4 - 76.6) ($p < 0.0001$). The median time of TC was longer than that of STC (185 vs 37 days) ($p < 0.0001$). The right internal jugular vein was the most common implant site for both groups.

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients and catheters.

| | Short-term catheter | Tunneled catheter | <i>p</i> value |
|---------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------|
| | N = 422 | N = 248 | |
| Age (in years)^a | 54.9 (47.3 – 64.7) | 57.3 (43.9 – 67.1) | 0.629 |
| Diabetes mellitus^b | 93 (22%) | 59 (23.8%) | 0.601 |
| Hemoglobin (g/dl)^a | 9.1 (7.9 – 10.7) | 9.2 (8.2 – 10.4) | 0.614 |
| Albumin (g/dl)^a | 3.5 (3.1 – 3.9) | 3.7 (3.4 – 4) | < 0.0001 |
| Kt/V^a | 1.25 (1.1 – 1.5) | 1.3 (1.1 – 1.5) | 0.005 |
| HD vintage (months)^a | 6.9 (0.4 – 64.2) | 20.2 (2.4 – 76.6) | < 0.0001 |
| Catheter use time (days)^a | 37 (17 - 80) | 185 (75 - 344) | < 0.0001 |
| Insertion site^b | | | < 0.001 |
| Right jugular | 194 (46.0) | 78 (31.5) | |
| Left jugular | 89 (21.1) | 28 (11.3) | |
| Right subclavian | 21 (5.0) | 63 (25.4) | |
| Left subclavian | 12 (2.8) | 33 (13.3) | |
| Right femoral | 75 (17.8) | 23 (9.3) | |
| Left femoral | 31 (7.3) | 23 (9.3) | |

^a median (1st quartile – 3rd quartile); ^b absolute number (%).

Bacteremia and Dysfunction

During the period, a total of 92,008 days were analyzed (27,751 days for STC and 64,257 days for TC). Table 2 displays the event rate between short-term and tunneled catheters. Confirmed bacteremia occurred in 33 short-term catheters (7.8%) and 13 tunneled catheters (5.2%) ($p = 0.203$). However, the confirmed bacteremia rate per 1,000 catheter-days was 1.19 for STC and 0.2 for TC ($p < 0.0001$). This fact implied a mean bacteremia-free survival of 450.7 days for short-term catheters and 1,633.8 days for tunneled catheters ($p < 0.0001$) (Figure 1). The incidence of confirmed or suspected bacteremia occurred in 63 (14.9%) STC and 24 (9.7%) TC ($p = 0.051$). The rate of confirmed or suspected bacteremia was 2.27 per 1,000 catheter-days for STC and 0.37 for tunneled catheters ($p < 0.0001$), with a mean confirmed or suspected bacteremia-free survival of 405 and 1,434.7 days, respectively ($p < 0.0001$) (Figure 2).

Table 2. Event rates between short-term and tunneled catheters.

| | Short-term catheter N=422 27,751 days | Tunneled catheter N=248 64,257 days | <i>p</i> value |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------|
| Confirmed bacteremia | | | |
| Incidence n (%) | 33 (7.8) | 13 (5.2) | 0.203 |
| 1,000 catheter-days | 1.19 | 0.20 | <0.0001 |
| Mean survival (in days) | 450.7 | 1633.8 | <0.0001 |
| Confirmed or suspected bacteremia | | | |
| Incidence n (%) | 63 (14.9) | 24 (9.7) | 0.051 |
| 1,000 catheter-days | 2.27 | 0.37 | <0.0001 |
| Mean survival (in days) | 405.0 | 1434.7 | <0.0001 |
| Dysfunction | | | |
| Incidence n (%) | 110 (26.1) | 55 (22.2) | 0.259 |
| 1,000 catheter-days | 3.96 | 0.86 | <0.0001 |
| Mean survival (in days) | 305.9 | 1197.9 | <0.0001 |
| Confirmed bacteremia or dysfunction | | | |
| Incidence n (%) | 143 (33.9) | 68 (27.4) | 0.082 |
| 1,000 catheter-days | 5.15 | 1.06 | <0.0001 |
| Mean survival (in days) | 257.8 | 1106.1 | <0.0001 |
| Confirmed bacteremia or suspected bacteremia or dysfunction | | | |
| Incidence n (%) | 173 (41.0) | 79 (31.8) | 0.018 |
| 1,000 catheter-days | 6.23 | 1.23 | <0.0001 |
| Mean survival (in days) | 232.7 | 978.7 | <0.0001 |

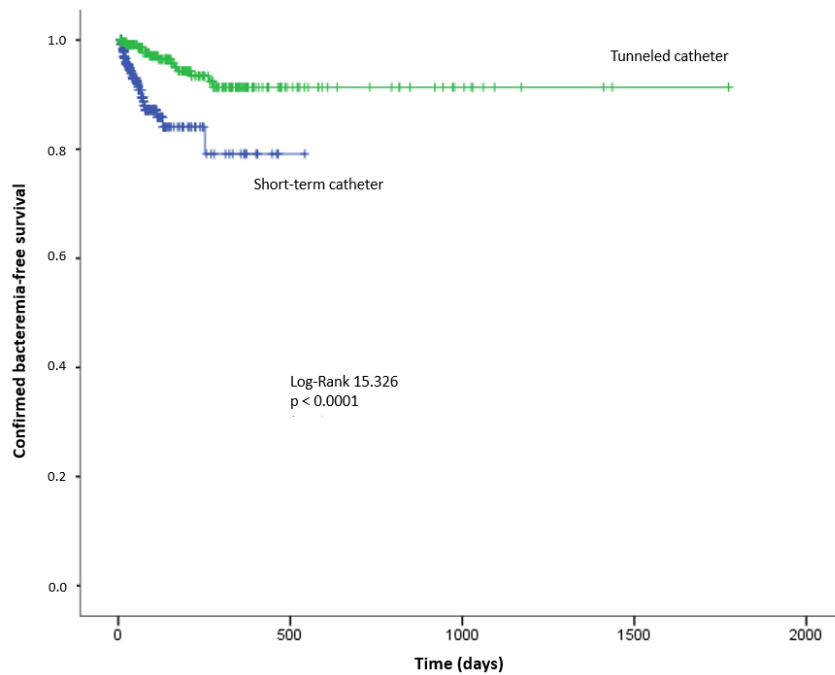


Figure 1. Kaplan-Meier curve for confirmed bacteremia-free survival.

Dysfunction occurred in 110 (26.01%) short-term catheters and 55 (22.2%) tunneled catheters ($p = 0.259$). The dysfunction rate was 3.96 per 1000 catheter-days for STC and 0.86 per 1000 catheter-days for TC ($p < 0.0001$), with a mean of 305 and 1197.9 days for dysfunction-free survival, respectively ($p < 0.0001$) (Figure 3). Confirmed bacteremia or dysfunction was observed in 143 (33.9%) STC and 68 (27.4%) TC ($p = 0.082$). Confirmed bacteremia or dysfunction was 5.15 per 1,000 catheter-days for STC and 1.06 for tunneled catheters ($p < 0.0001$), with a mean of 257.8 and 1,106.1 days for confirmed bacteremia or dysfunction-free survival, respectively ($p < 0.0001$) (Figure 4). The occurrence of any of the above events (confirmed or suspected bacteremia or dysfunction) had an incidence of 41% for STC and 31.8% for TC ($p = 0.018$), representing 6.23 and 1.23 per 1,000 catheter-days, respectively ($p < 0.0001$). Event-free survival was 232.7 days for short-term catheters and 978.7 days for tunneled catheters ($p < 0.0001$) (Figure 5).

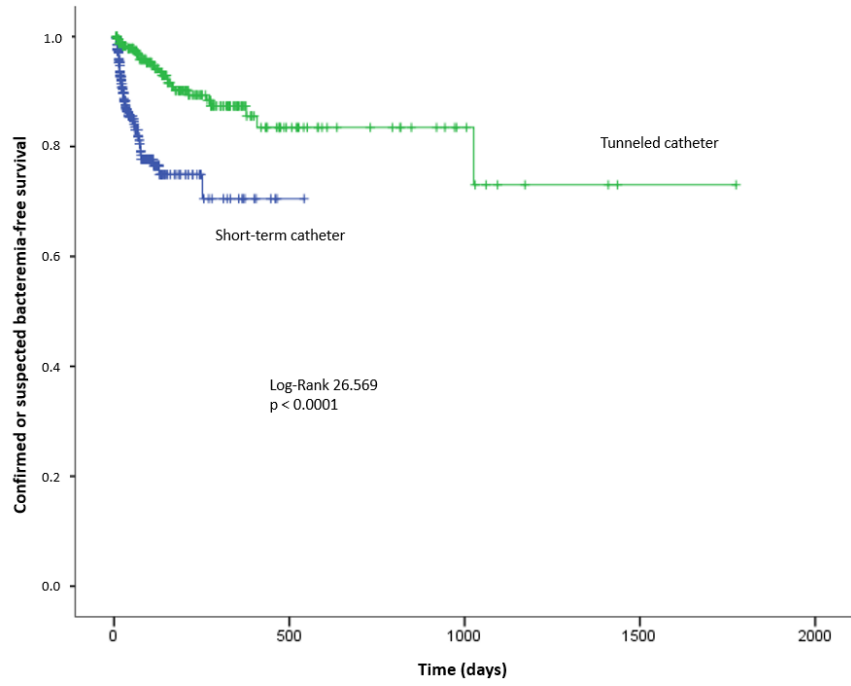


Figure 2. Kaplan-Meier curve for confirmed and suspected bacteremia-free survival.

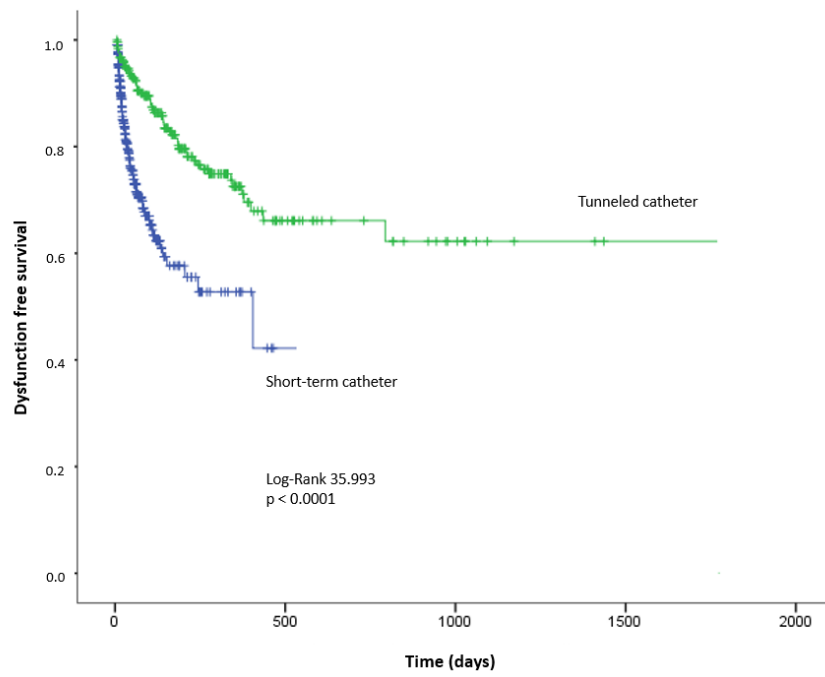


Figure 3. Kaplan-Meier curve for dysfunction-free survival.

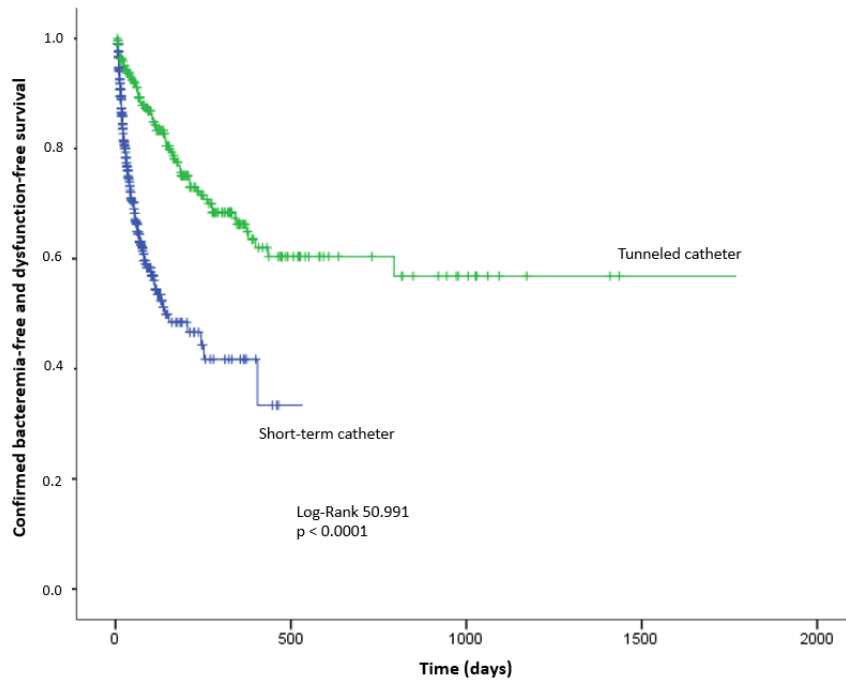


Figure 4. Kaplan-Meier curve for confirmed bacteremia-free and dysfunction-free survival.

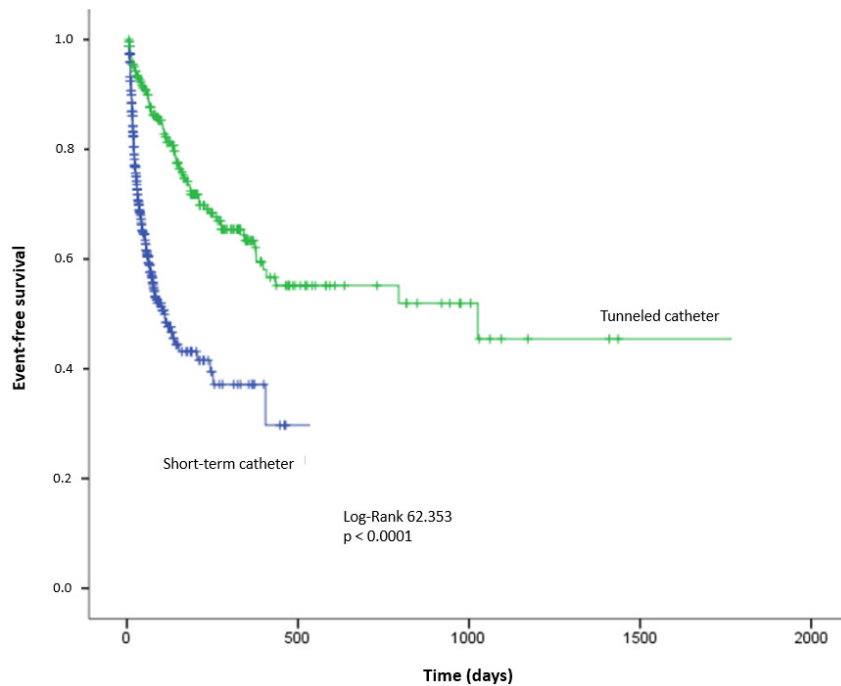


Figure 5. Kaplan-Meier curve for event-free survival.

Bacteriological Profile

In total, 87 catheters were removed due to suspected bacteremia. Among these, 46 were positive for bacterial culture (52.87%), with 31 cultures showing growth of bacteria of the genus *Staphylococcus* (67%). There was no statistical relevance between the type of catheter and

staphylococcal infection ($p = 0.219$). The microbiological profile of cultures with bacteremia is shown in Table 3.

Table 3. Bacteriological profile of catheter cultures with bacteremia.

| | Short-term catheter N = 33 | Tunneled catheter N = 13 |
|-----------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 10 | 1 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) | 7 | 1 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 3 | 0 |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 2 | 0 |
| Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> spp. | 2 | 0 |
| <i>Klebsiella rhinoschleromatis</i> | 1 | 0 |
| <i>Staphylococcus lugdunensis</i> | 1 | 0 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> (MRSE) | 1 | 2 |
| <i>Staphylococcus capitis</i> | 1 | 0 |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i> | 1 | 0 |
| <i>Escherichia coli</i> | 1 | 0 |
| Beta-hemolytic <i>Streptococcus pyogenes</i> | 1 | 0 |
| <i>Staphylococcus</i> spp. | 1 | 0 |
| <i>Pseudomonas aeruginosas</i> | 1 | 0 |
| <i>Serratia marcesces</i> | 0 | 2 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 0 | 2 |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | 0 | 1 |
| <i>Staphylococcus intermedius</i> | 0 | 1 |
| <i>Staphylococcus hominis</i> | 0 | 1 |
| <i>Burkholderia cepacia</i> | 0 | 1 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 0 | 1 |

Mortality

Ninety-day survival was better for TC versus STC (96.8% vs 89.1%, respectively; $p < 0.0001$). Cox regression analysis indicated a mortality risk of 3% for each year of life (HR 1.03; 95% CI 1.01-1.06; $p = 0.006$). For the use of the short-term catheter, the HR was 2.09 (95% CI: 1.05-7.52; $p = 0.04$). With respect to serum albumin levels, each increase of 1g/dl reduced the mortality risk by 72% (HR 0.28; 95% CI 0.15-0.50; $p < 0.0001$). The other variables (diagnosis of diabetes mellitus, jugular vein, dysfunction, bacteremia, HD vintage, hemoglobin and Kt/V) were not statistically significant in the analysis of 90-day survival (Table 4).

Table 4. Cox proportional hazards regression model for 90-day survival.

| Variables | HR | 95% CI | p value |
|--------------------------------------------|-----------|---------------|----------------|
| Age (each year) | 1.03 | 1.01 – 1.06 | 0.006 |
| DM | 0.64 | 0.24 – 1.71 | 0.374 |
| Short-term catheter | 2.09 | 1.05 – 7.52 | 0.040 |
| Jugular vein versus femoral vein | 1.34 | 0.57 – 3.14 | 0.506 |
| Jugular vein versus subclavian vein | 0.89 | 0.27 – 2.87 | 0.840 |
| Dysfunction | 1.73 | 0.63 – 4.74 | 0.289 |
| Bacteremia | 0.88 | 0.25 – 3.1 | 0.846 |
| Hemodialysis vintage (every month) | 1 | 1 – 1.01 | 0.311 |
| Hemoglobin (every 1 g/dL) | 0.96 | 0.80 – 1.16 | 0.691 |
| Albumin (every 1 g/dL) | 0.28 | 0.15 – 0.50 | < 0.0001 |
| Kt/V | 1.04 | 0.35 – 3.09 | 0.945 |

HR: hazard ratio; CI: confidence interval; DM: Diabetes mellitus.

DISCUSSION

Central Venous catheters are often used as vascular access for hemodialysis, however, device infection is one of the most serious complications [13]. Similarly, CVC dysfunction is a common complication associated with reduced adequacy, increased risk of catheter-related bloodstream infection, and mortality [4]. This study evaluated the rates of bacteremia and dysfunction in central venous catheters for outpatient hemodialysis.

Rates of bacteremia or dysfunction of central venous catheters are best expressed by analyzing catheter survival, that is, per 1,000 catheter-days. According to Ferreira and Patino (2016),

survival is a variable that considers time and event: it measures the time between the beginning of the observation and the occurrence of an event [14]. Calculating the simple incidence of events can be misinterpreted, because in this case events are not calculated over time [14]. Therefore, the most appropriate way to calculate the rate of bacteremia or dysfunction is through the survival curve (Kaplan-Meier), which analyzes how long the patient has bacteremia or dysfunction after CVC insertion [14]. In particular, our study showed the importance of completing the survival curve. There was no significance in the incidence of confirmed bacteremia for short-term and tunneled catheters. However, the rate of bacteremia per 1,000 catheter-days showed a difference between the two types of catheters, being higher in short-term catheters.

Sahli *et al.* (2017) demonstrated in a study with short-term catheters in outpatients an infection rate of 16.6 per 1,000 catheter-days, with a rate of catheter-related bacteremia rate of 10.8 per 1,000 catheter-days [15]. Moran *et al.* (2012) found a bacteremia rate of 0.91 per 1,000 catheter-days [16], while Maki *et al.* (2011) documented a bacteremia rate of 0.82 per 1,000 catheter-days [17] for tunneled catheters. Martin *et al.* (2020) found a rate of confirmed or suspected bacteremia for tunneled hemodialysis catheters of 1.28 per 1,000 catheter-days [18]. A previous study carried out in Singapore, a country with a tropical climate similar to Brazil, revealed a bacteremia rate in tunneled HD catheters of 0.75 per 1,000 catheter-days [19]. In our cohort, the incidence of bacteremia (suspected or confirmed) was 2.27 per 1,000 catheter-days for short-term catheters and 0.37 per 1,000 catheter-days for tunneled catheters.

There is variability between catheter-related bacteremia rates for HD in previous studies. The bacteremia rates found in our study, both for short-term and tunneled catheters, were low. A possible explanation for the reduced rates of catheter-associated infection was the follow-up of protocols and care by the nursing team throughout the hemodialysis session, which includes the use of 2% chlorhexidine to clean the exit site of the CVC, in addition to a continuing education program on the prevention of catheter complications. Previous studies have shown a reduction in bacteremia in patients after establishing a catheter care procedure using 2% chlorhexidine [20]. Furthermore, continuing education for patients and their families, combined with an easy access route for patients and healthcare professionals to get help with catheter problems, is the key to maintaining low rates of bacteremia [19].

A previous study reported that the pathogen most commonly isolated in short-term catheter infections was coagulase-negative *Staphylococcus aureus* [21]. Similarly, another study noted

that Gram-positive microorganisms were responsible for most cases of tunneled catheter infection, and 40 to 81% of infections were caused by *Staphylococcus aureus* [22]. An Indian study indicated high rates of bacteremia in tunneled catheter patients (42% at 180 days) with a higher incidence of Gram-negative bacteria growth in blood cultures [23]. This finding was attributed to the low socioeconomic status of patients, poor hygiene, and water contamination in the HD service [23]. In our study, episodes of *Staphylococcus aureus* bacteremia were predominant only in short-term catheters. This fact may be due to the small number of confirmed bacteremia in tunneled catheters.

Regarding dysfunction, a previous study found an overall incidence rate of catheter dysfunction of 10.58 per 1,000 catheter-days, 12.86 per 1,000 catheter-days for short-term catheters, and 8.64 per 1,000 catheter-days for tunneled catheters [24]. In our study, a rate of 3.96 per 1,000 catheter-days was found for short-term catheters and 0.86 per 1,000 catheter-days for tunneled catheters. According to Griffiths *et al.* (2012) and KDOQI (2020), blood flow rates less than 300 ml/min are often used to define hemodialysis catheter dysfunction [4,25]. The low rate of dysfunction reported in our study can be explained by the fact that we used as a dysfunction criterion the catheter that does not provide blood flow greater than 200 ml/min.

In our cohort, patients with STC were on hemodialysis for less time than patients with TC. Although it is common in Brazil for TC to be inserted without fluoroscopy, due to the lack of availability of infrastructure, this difference may be related to the costs of TC device and reimbursement. In our country, the reimbursement for the TC insertion procedure and the catheter itself by the public health system is insufficient. In our opinion, this is probably the main reason we still have a high prevalence of NTC catheters in Brazilian HD centers. Additionally, low access to infrastructure, such as ultrasound machines and fluoroscopy suites, and low training opportunities for nephrologists and surgeons amplify the problem. Despite these barriers, the prevalence of TC increases over the years. This circumstance may be explained by the widespread interventional nephrology and HD vascular access training [1].

Among the characteristics of the patients analyzed, serum albumin levels and Kt/V showed a difference between patients with short-term and tunneled catheters, which was higher in patients with tunneled CVC. HD via catheter is associated with hypoalbuminemia, when compared to patients using AVF as vascular access. This association is multifactorial and one of the causes is infection and poor dialysis adequacy [26]. As short-term catheters had a higher incidence of bacteremia and lower Kt/V due to lower blood flow and greater recirculation,

hypoalbuminemia can be explained by these factors. Some catheter complications, such as dysfunction, can affect the blood flow rate in the HD session, thereby reducing the Kt/V [27]. Likewise, short-term catheters presented a higher risk of low flow and recirculation, consequently, greater dysfunction and less adequacy.

The catheter survival was longer for TC with statistical significance. A study reported a median catheter survival of 62.5 days for TC [28]. In our cohort, the median duration of TC was 185 days, which may have reflected the low rates of bacteremia and dysfunction. Additionally, there was a difference in bacteremia and dysfunction-free survival, which was greater in tunneled catheters. These findings reflect the lower rates of bacteremia and dysfunction in these catheters, with a consequently lower need for removal.

Regarding patient survival at 90 days after catheter insertion, there was an additional mortality risk of 3% for each year of patient life. In fact, in a Korean study, elderly patients with CVC as vascular access for HD had higher mortality than those with AVF [29]. Another study conducted in Palestine that compared mortality in patients with AVF and CVC as vascular access for HD also reported a higher mortality in the CVC group [30]. In this study, most of the devices in the CVC group were short-term catheters [30]. In addition, a study carried out in Sarajevo revealed an increase in mortality rates in patients who use short-term CVC, compared to patients who use AVF or tunneled catheters [31]. In our study, the mortality risk was also higher in individuals with short-term catheters compared to patients with tunneled catheters. Importantly, the higher incidence of bacteremia and dysfunction in short-term catheters corroborates this finding. With respect to albumin, an inverse relationship has been demonstrated between serum levels and mortality risk. Previous studies have shown that in patients on hemodialysis, the lower albumin levels are, the higher the mortality, that is, hypoalbuminemia is a risk factor for death in HD patients [32].

In conclusion, tunneled catheters had lower rates of bacteremia and dysfunction compared to short-term catheters. Additionally, the use of short-term catheters influences mortality in the first 90 days after insertion, compared to tunneled catheters. This study revealed that we should give preference to tunneled catheters over short-term catheters. Even in those who are already undergoing dialysis through a short-term catheter, we should migrate to a tunneled catheter until waiting for an arteriovenous fistula or arteriovenous graft.

DATA AVAILABILITY

The collected data are not available for consultation as they are contained in the medical record, which is a confidential document, thus preventing their disclosure.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that they have no conflicts of interest with respect to the study, authorship, or publication of this article.

FUNDING

The study was supported by funding from the authors themselves.

CONTACT

¹Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas – FAMED – Universidade Federal de Alagoas – UFAL. Institutional correspondence: Campus A.C. Simões, Av. Lourival Melo Mota, n/n - Tabuleiro do Martins, AL, 57072-900

Email: carla.santosdelima1985@gmail.com;

² Ribamar Vaz Institute of Nephrology – Santa Casa de Misericórdia de Maceió; Institutional correspondence: R. Barão de Maceió, 346 - Centro, Maceió - AL, 57020-360

Email:

³ Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas – FAMED – Universidade Federal de Alagoas – UFAL; Ribamar Vaz Institute of Nephrology – Santa Casa de Misericórdia de Maceió; Institutional correspondence: Campus A.C. Simões, Av. Lourival Melo Mota, n/n - Tabuleiro do Martins, AL, 57072-900

Email: rpeixotocampos@gmail.com

REFERENCES

1. Diego, P.; De Menezes Neves, M.; Castro, R. De; Sesso, C.; Saldanha Thomé, F.; Lugon, J.R.; Nasicmento, M.M. Censo Brasileiro de Diálise: Análise de Dados Da Década 2009-2018. *J. Bras. Nefrol.* **2020**, *42*, 191–200.
2. Ocak, G.; Halbesma, N.; Le Cessie, S.; Hoogeveen, E.K.; Van Dijk, S.; Kooman, J.; Dekker, F.W.; Krediet, R.T.; Boeschoten, E.W.; Verduijn, M. Haemodialysis Catheters Increase Mortality as Compared to Arteriovenous Accesses Especially in Elderly Patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2011**, *26*, 2611–2617, doi:10.1093/ndt/gfq775.

3. Santoro, D.; Benedetto, F.; Mondello, P.; Pipitò, N.; Barillà, D.; Spinelli, F.; Ricciardi, C.A.; Cernaro, V.; Buemi, M. Vascular Access for Hemodialysis: Current Perspectives. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* **2014**, *7*, 281–294, doi:10.2147/IJNRD.S46643.
4. Lok, C.E.; Huber, T.S.; Lee, T.; Shenoy, S.; Yevzlin, A.S.; Abreo, K.; Allon, M.; Asif, A.; Astor, B.C.; Glickman, M.H.; et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. *Am. J. Kidney Dis.* **2020**, *75*, S1–S164, doi:10.1053/j.ajkd.2019.12.001.
5. Böhlke, M.; Uliano, G.; Barcellos, F.C. Hemodialysis Catheter-Related Infection: Prophylaxis, Diagnosis and Treatment. *J. Vasc. Access* **2015**, *16*, 347–355, doi:10.5301/jva.5000368.
6. Grothe, C.; Belasco, A.G. da S.; Bittencourt, A.R. de C.; Vianna, L.A.C.; Sesso, R. de C.C.; Barbosa, D.A. Incidência de Infecção Da Corrente Sanguínea Nos Pacientes Submetidos à Hemodiálise Por Cateter Venoso Central. *Rev. Lat. Am. Enfermagem* **2010**, *18*, 73–80, doi:10.1590/S0104-11692010000100012.
7. Weijmer, M.C.; Van Den Dorpel, M.A.; Van De Ven, P.J.G.; Ter Wee, P.M.; Van Geelen, J.A.C.A.; Groeneveld, J.O.; Van Jaarsveld, B.C.; Koopmans, M.G.; Le Poole, C.Y.; Schrandt-Van Der Meer, A.M.; et al. Randomized, Clinical Trial Comparison of Trisodium Citrate 30% and Heparin as Catheter-Locking Solution in Hemodialysis Patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2005**, *16*, 2769–2777, doi:10.1681/ASN.2004100870.
8. Campos, R.P.; Do Nascimento, M.M.; Chula, D.C.; Riella, M.C. Minocycline-EDTA Lock Solution Prevents Catheter- Related Bacteremia in Hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2011**, *22*, 1939–1945, doi:10.1681/ASN.2010121306.
9. Ma, L.; Zhao, S. Risk Factors for Mortality in Patients Undergoing Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Cardiol.* **2017**, *238*, 151–158, doi:10.1016/j.ijcard.2017.02.095.
10. Ahmadmehrabi, S.; Tang, W.H.W. Hemodialysis-Induced Cardiovascular Disease. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *31*, 258–267, doi:10.1111/sdi.12694.Hemodialysis-induced.
11. Antunes, S.A.; Canziani, M.E.F.; Campos, A.F.; Vilela, R.Q.B. Hypoalbuminemia Seems to Be Associated with a Higher Rate of Hospitalization in Hemodialysis Patients. *J. Bras. Nefrol.* **2016**, *38*, 70–75, doi:10.5935/0101-2800.20160011.
12. Winter, D.; Alves, A.; Guido, R.; Gama, M.C.; Teixeira, T.; Milagres, M. Sobrevida e Fatores de Risco de Mortalidade Em Pacientes Sob Hemodiálise. *HU Rev.* **2016**, *42*,

- 267–275.
13. Betjes, M.G.H. Prevention of Catheter-Related Bloodstream Infection in Patients on Hemodialysis. *Nat. Rev. Nephrol.* **2011**, *7*, 257–265, doi:10.1038/nrneph.2011.28.
 14. Ferreira, J.; Patino, C. METODOLOGIA CIENTÍFICA O Que é Análise de Sobrevida e Quando Devo. *Soc. Bras. Pneumol. e Tisiol.* **2016**, *42*, 3713.
 15. Sahli, F.; Feidjel, R.; Laalaoui, R. Hemodialysis Catheter-Related Infection: Rates, Risk Factors and Pathogens. *J. Infect. Public Health* **2017**, *10*, 403–408, doi:10.1016/j.jiph.2016.06.008.
 16. Moran, J.; Sun, S.; Khababa, I.; Pedan, A.; Doss, S.; Schiller, B. A Randomized Trial Comparing Gentamicin/Citrate and Heparin Locks for Central Venous Catheters in Maintenance Hemodialysis Patients. *Am. J. Kidney Dis.* **2012**, *59*, 102–107, doi:10.1053/j.ajkd.2011.08.031.
 17. Maki, D.G.; Ash, S.R.; Winger, R.K.; Lavin, P. A Novel Antimicrobial and Antithrombotic Lock Solution for Hemodialysis Catheters: A Multi-Center, Controlled, Randomized Trial. *Crit. Care Med.* **2011**, *39*, 613–620, doi:10.1097/CCM.0b013e318206b5a2.
 18. Martin, K.; Poy Lorenzo, Y.S.; Leung, P.Y.M.; Chung, S.; O’flaherty, E.; Barker, N.; Ierino, F. Clinical Outcomes and Risk Factors for Tunneled Hemodialysis Catheter-Related Bloodstream Infections. *Open Forum Infect. Dis.* **2020**, *7*, 19–22, doi:10.1093/OFID/OFAA117.
 19. Yap, H.Y.; Pang, S.C.; Tan, C.S.; Tan, Y.L.; Goh, N.; Achudan, S.; Lee, K.G.; Tan, R.Y.; Choong, L.H.L.; Chong, T.T. Catheter-Related Complications and Survival among Incident Hemodialysis Patients in Singapore. *J. Vasc. Access* **2018**, *19*, 602–608, doi:10.1177/1129729818765055.
 20. Rosenblum, A.; Wang, W.; Ball, L.K.; Latham, C.; Maddux, F.W.; Lacson, E. Hemodialysis Catheter Care Strategies: A Cluster-Randomized Quality Improvement Initiative. *Am. J. Kidney Dis.* **2014**, *63*, 259–267, doi:10.1053/j.ajkd.2013.08.019.
 21. Unver, S.; Atasoyu, E.M.; Evrenkaya, T.R.; Ardic, N.; Ozyurt, M. Risk Factors for the Infections Caused by Temporary Double-Lumen Hemodialysis Catheters. *Arch. Med. Res.* **2006**, *37*, 348–352, doi:10.1016/j.arcmed.2005.07.010.
 22. Beathard, G.A.; Urbanes, A. Infection Associated with Tunneled Hemodialysis Catheters. *Semin. Dial.* **2008**, *21*, 528–538, doi:10.1111/j.1525-139X.2008.00497.x.

23. Pattanashetti, N.; Ramachandran, R.; Kohli, H.S.; Gupta, K.L. Hemodialysis Tunneled Catheter-Related Infection in a Tertiary Care Center : A Changing Trend. *Saudi J. Kidney Dis. Transplant.* **2019**, *30*, 1187–1189.
24. Wang, K.; Wang, P.; Liang, X.; Lu, X.; Liu, Z. Epidemiology of Haemodialysis Catheter Complications: A Survey of 865 Dialysis Patients from 14 Haemodialysis Centres in Henan Province in China. *BMJ Open* **2015**, *5*, e007136, doi:10.1136/bmjopen-2014-007136.
25. Griffiths, R.I.; Newsome, B.B.; Leung, G.; Block, G.A.; Herbert, R.J.; Danese, M.D. Impact of Hemodialysis Catheter Dysfunction on Dialysis and Other Medical Services: An Observational Cohort Study. *Int. J. Nephrol.* **2012**, *2012*, doi:10.1155/2012/673954.
26. Dalrymple, L.S.; Johansen, K.L.; Chertow, G.M.; Grimes, B.; Anand, S.; McCulloch, C.E.; Kaysen, G.A. Longitudinal Measures of Serum Albumin and Prealbumin Concentrations in Incident Dialysis Patients: The Comprehensive Dialysis Study. *J. Ren. Nutr.* **2013**, *23*, 91–97, doi:10.1053/j.jrn.2012.03.001.
27. Alsaah, A.; Muenz, D.; Al-Ghonaim, M.A.; Al Salmi, I.; Hassan, M.; Al Aradi, A.H.; Hamad, A.; Al-Ghamdi, S.M.G.; Shaheen, F.A.M.; Alyousef, A.; et al. Kt/V: Achievement, Predictors and Relationship to Mortality in Hemodialysis Patients in the Gulf Cooperation Council Countries: Results from DOPPS (2012-18). *Clin. Kidney J.* **2021**, *14*, 820–830, doi:10.1093/ckj/sfz195.
28. Yaqub, S.; Raheel, M.; Razzaque, A.; Aftab, A.; Siddiqui, N.A. Outcomes of Tunneled Cuffed Hemodialysis Catheters : An Experience from a Tertiary Care Center in Karachi, Pakistan. *J. Vasc. Access* **2021**, doi:10.1177/1129729821989904.
29. Ko, G.J.; Rhee, C.M.; Obi, Y.; Chang, T.I.; Soohoo, M.; Kim, T.W.; Kovesdy, C.P.; Streja, E.; Kalantar-Zadeh, K. Vascular Access Placement and Mortality in Elderly Incident Hemodialysis Patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2020**, *35*, 503–511, doi:10.1093/ndt/gfy254.
30. Hamadneh, S.A.; Nueirat, S.A.; Qadoomi, J.; Shurrab, M.; Qunibi, W.Y.; Hamdan, Z. Vascular Access Mortality and Hospitalization among Hemodialysis Patients in Palestine. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* **2018**, *29*, 120–126, doi:10.4103/1319-2442.225184.
31. Coric, A.; Resic, H.; Celik, D.; Masnic, F.; Ajanovic, S.; Prohic, N.; Beciragic, A.; Grosa, E.; Smajlovic, A.; Mujakovic, A. Mortality in Hemodialysis Patients Over 65 Years of

- Age. Mater. Socio Medica* **2015**, *27*, 91, doi:10.5455/msm.2015.27.91-94.
32. Yu, S. Bin; Yuan, H.H.; Salerno, S.; Gou, S.J.; Chen, W.W.; Yang, H.L.; Li, Y.; Fu, P. Risk Factors for Mortality at Beginning of Maintenance Hemodialysis. *Chin. Med. J. (Engl)*. **2020**, *133*, 868–870, doi:10.1097/CM9.0000000000000719.

6 CONCLUSÃO

Os cateteres tunelizados possuem superioridade em relação aos cateteres de curta permanência em relação a bacteremia e disfunção. E ainda, os cateteres de curta permanência também apresentam maior risco de mortalidade já nos primeiros 90 dias de uso.

Esse estudo demonstra que devemos sempre dar preferência aos cateteres tunelizados em relação aos cateteres de curta permanência. Mesmo naqueles que já estão dialisando por um cateter de curta permanência, devemos migrar para um cateter tunelizado até a espera de uma fístula arteriovenosa ou enxerto arteriovenoso.

7 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

Nosso estudo possui limitações, já que se tratou de uma coorte retrospectiva, com dados coletados em prontuário dos pacientes. Também não foram colhidos dados os quais poderiam influenciar na mortalidade como níveis séricos de potássio, fósforo, cálcio e marcadores inflamatórios como proteína C reativa.

Os resultados do nosso estudo mostram a importância da confecção de um acesso vascular definitivo em pacientes em HD. Caso não seja possível, o implante de um CVC tunelizado apresenta-se como melhor opção em relação ao CVC de curta permanência, já que esses pacientes evoluem com menores taxas de morbimortalidade. Com o avanço da nefrologia intervencionista no nosso país existe uma tendência a um cenário favorável para um uso maior escala de cateteres tunelizados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGARWAL, A. K. et al. Innovations in vascular access for hemodialysis. **Kidney International**, v. 95, n. 5, p. 1053–1063, 2019.
- AGARWAL, R. Defining end-stage renal disease in clinical trials: A framework for adjudication. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 31, n. 6, p. 864–867, 2016.
- AHMADMEHRABI, S.; TANG, W. H. W. Hemodialysis-induced Cardiovascular Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 31, n. 3, p. 258–267, 2018.
- AL-BALAS, A. et al. The clinical and economic effect of vascular access selection in patients initiating hemodialysis with a catheter. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 28, n. 12, p. 3679–3687, 2017.
- AMMIRATI, A. L. Chronic Kidney Disease. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, n. Suppl 1, p. 53–59, 2020.
- ANTUNES, S. A. et al. Hypoalbuminemia seems to be associated with a higher rate of hospitalization in hemodialysis patients. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 38, n. 1, p. 70–75, 2016.
- BACHLEDA, P. et al. Arteriovenous graft for hemodialysis, graft venous anastomosis closure current state of knowledge. Minireview. **Biomedical Papers**, v. 159, n. 1, p. 27–30, 2015.
- BARZEGAR, H. et al. Evaluation of dialysis adequacy in hemodialysis patients: A systematic review. **Urology Journal**, v. 13, n. 4, p. 2744–2749, 2016.
- BASTOS, M. G.; BREGMAN, R.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 2, p. 248–253, 2010.
- BASTOS, M. G.; OLIVEIRA, D. C. Q.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica no paciente idoso. **Clinical & Biomedical Research**, v. 31, n. 1, p. 52–65, 2011.
- BEATHARD, G. A.; URBANES, A. Infection associated with tunneled hemodialysis catheters. **Seminars in Dialysis**, v. 21, n. 6, p. 528–538, 2008.
- BEECHAM, G. B.; AEDDULA, N. R. Dialysis Catheter. **StatPearls [Internet]**, n. StatPearls Publishing, p. 1–8, 2022.
- BÖHLKE, M.; ULIANO, G.; BARCELLOS, F. C. Hemodialysis catheter-related infection: Prophylaxis, diagnosis and treatment. **Journal of Vascular Access**, v. 16, n. 5, p. 347–355, 2015.

BREAM, P. R. Update on Insertion and Complications of Central Venous Catheters for Hemodialysis. **Seminars in Interventional Radiology**, v. 33, n. 1, p. 31–38, 2016.

BREITSAMETER, G.; FIGUEIREDO, A. E.; KOCHHANN, D. S. Cálculo de Kt/V em hemodiálise: comparação entre fórmulas. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 34, n. 1, p. 22–26, 2012.

BRUNELLI, S. M. et al. Cluster-randomized trial of devices to prevent catheter-related bloodstream infection. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 29, n. 4, p. 1336–1343, 2018.

BUCHARLES, S. G. E. et al. [Assessment and management of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease]. **Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgão oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 32, n. 1, p. 118–125, 2010.

CHAN, M. R. Hemodialysis central venous catheter dysfunction. **Seminars in Dialysis**, v. 21, n. 6, p. 516–521, 2008.

CONTI, G. et al. Association of higher advanced oxidation protein products (AOPPs) levels in patients with diabetic and hypertensive nephropathy. **Medicina (Lithuania)**, v. 55, n. 10, 2019.

COSTANTINO, V. V. et al. Molecular mechanisms of hypertensive nephropathy: Renoprotective effect of losartan through hsp70. **Cells**, v. 10, n. 11, 2021.

CUERVO, G. et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) catheter-related bacteraemia in haemodialysis patients. **BMC Infectious Diseases**, v. 15, n. 1, p. 1–7, 2015.

DAS NEVES JUNIOR, M. A. et al. Acesso vascular para hemodiálise: O que há de novo? **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 12, n. 3, p. 221–225, 2013.

DE AGUIAR, L. K. et al. Factors associated with chronic kidney disease: Epidemiological survey of the national health survey. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, p. 1–15, 2020.

DELANAYE, P. et al. Normal reference values for glomerular filtration rate: What do we really know? **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 27, n. 7, p. 2664–2672, 2012.

DIEGO, P. et al. Censo Brasileiro de Diálise: análise de dados da década 2009-2018. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 42, n. 2, p. 191–200, 2020.

DOWLING, T. Prevalence, etiology, and consequences of anemia and clinical and economic benefits of anemia correction in patients with chronic kidney disease: an overview. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 64, n. 13, p. S3–S7, 2007.

ESMANHOTO, C. G. et al. Microrganismos isolados de pacientes em hemodiálise por cateter

venoso central e evolução clínica relacionada. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 26, n. 5, p. 413–420, 2013.

FERREIRA, J.; PATINO, C. METODOLOGIA CIENTÍFICA O que é análise de sobrevivência e quando devo. **Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia**, v. 42, n. 1, p. 3713, 2016.

FISHER, M. et al. Prevention of bloodstream infections in patients undergoing hemodialysis. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 15, n. 1, p. 132–151, 2020.

FRANCO PÉREZ, N.; RODRÍGUEZ HUNG, S.; TELEMAQUE, H. Comportamiento de las fistulas arteriovenosas para hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal crónica. **Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascular**, v. 16, n. 1, p. 3–8, 2015.

GALLIENI, M. et al. Dialysis central venous catheter types and performance. **Journal of Vascular Access**, v. 15, n. SUPPL. 7, 2014.

GOLESTANEH, L.; MOKRZYCKI, M. H. Prevention of hemodialysis catheter infections: Ointments, dressings, locks, and catheter hub devices. **Hemodialysis International**, v. 22, p. S75–S82, 2018.

GRIFFITHS, R. I. et al. Patterns of Hemodialysis Catheter Dysfunction Defined According to National Kidney Foundation Guidelines As Blood Flow <300 mL/min. **International Journal of Nephrology**, v. 2011, p. 1–7, 2011.

GRIFFITHS, R. I. et al. Impact of hemodialysis catheter dysfunction on dialysis and other medical services: An observational cohort study. **International Journal of Nephrology**, v. 2012, 2012.

GROTHER, C. et al. Incidência de infecção da corrente sanguínea nos pacientes submetidos à hemodiálise por cateter venoso central. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 18, n. 1, p. 73–80, 2010.

GUEUTIN, V.; DERAY, G.; ISNARD-BAGNIS, C. Renal physiology. **Bulletin du Cancer**, v. 99, n. 3, p. 237–249, 2012.

GUNAWANSA, N.; SUDUSINGHE, D. H.; WIJAYARATNE, D. R. Hemodialysis Catheter-Related Central Venous Thrombosis: Clinical Approach to Evaluation and Management. **Annals of Vascular Surgery**, v. 51, p. 298–305, 2018.

HALBERT, R. J. et al. Patency of ePTFE Arteriovenous Graft Placements in Hemodialysis Patients: Systematic Literature Review and Meta-Analysis. **Kidney360**, v. 1, n. 12, p. 1437–1446, 2020.

HAZIN, M. A. A. Anemia in chronic kidney disease. **Revista da Associação Médica**

Brasileira (1992), v. 66Suppl 1, n. Suppl 1, p. s55–s58, 2020.

HIMMELFARB, J.; IKIZLER, T. A. Hemodialysis. **The New England Journal of Medicine**, v. 363, p. 833–45, 2010.

INKER, L. A. et al. Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 1, p. 20–29, 2012.

KALANTAR-ZADEH, K. et al. Slipping through the pores: Hypoalbuminemia and albumin loss during hemodialysis. **International Journal of Nephrology and Renovascular Disease**, v. 14, p. 11–21, 2021.

KUMBAR, L.; YEE, J. Current Concepts in Hemodialysis Vascular Access Infections. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 26, n. 1, p. 16–22, 2019.

LEŚ, J.; WAŃKOWICZ, Z. Methods of central vascular access for haemodialysis. **Anaesthesiology Intensive Therapy**, v. 45, n. 3, p. 171–176, 2013.

LETELIER, C. E. M. et al. Fisiopatologia da nefropatia diabética: uma revisão da literatura. **Medwave**, v. 16, n. 1, 2017.

LEVEY, A. S.; CORESH, J. Chronic kidney disease. **The Lancet**, v. 379, n. 9811, p. 165–180, 2012.

LOK, C. E. et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 75, n. 4, p. S1–S164, 2020.

LUO, J.; FAN, J. B.; WANG, S. Recent Progress of Microfluidic Devices for Hemodialysis. **Small**, v. 16, n. 9, p. 1–14, 2020.

MA, L.; ZHAO, S. Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Cardiology**, v. 238, p. 151–158, 2017.

MALAS, M. B. et al. Trends in incident hemodialysis access and mortality. **JAMA Surgery**, v. 150, n. 5, p. 441–448, 2015.

MARINHO, A. W. G. B. et al. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 25, n. 3, p. 379–388, 2017.

MARTINS MARROCOS, M. S. et al. Reasons of unsuccessful implantation of short-term hemodialysis catheters in jugular veins using real-time ultrasound. **Journal of Vascular Access**, v. 19, n. 5, p. 467–472, 2018.

MASUD, A. et al. The Complications of Vascular Access in Hemodialysis. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, v. 44, n. 1, p. 57–59, 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTARIA N° 1.675, DE 7 DE JUNHO DE 2018. **Diário Oficial**

da União, v. 109, n. 1, p. 148, 2018.

MURRAY, E. C. et al. Gram-negative bacteraemia in haemodialysis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 30, n. 7, p. 1202–1208, 2015.

MUSSO, C. G. et al. Glomerular filtration rate equations: a comprehensive review. **International Urology and Nephrology**, v. 48, n. 7, p. 1105–1110, 2016.

OCAK, G. et al. Haemodialysis catheters increase mortality as compared to arteriovenous accesses especially in elderly patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 26, n. 8, p. 2611–2617, 2011.

PORTOLÉS, J. et al. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. **Frontiers in Medicine**, v. 8, n. March, p. 1–14, 2021.

QI, C. et al. Classification and differential diagnosis of diabetic nephropathy. **Journal of Diabetes Research**, v. 2017, 2017.

REMUZZI, A.; BOZZETTO, M. Biological and Physical Factors Involved in the Maturation of Arteriovenous Fistula for Hemodialysis. **Cardiovascular Engineering and Technology**, v. 8, n. 3, p. 273–279, 2017.

ROMÃO JUNIOR, J. E. Doença renal crônica: definição epidemiologia e classificação. **J. Bras. Nefrol.**, v. 26, n. 3 suppl. 1, p. 1–3, 2004.

SAHLI, F.; FEIDJEL, R.; LAALAOUI, R. Hemodialysis catheter-related infection: rates, risk factors and pathogens. **Journal of Infection and Public Health**, v. 10, n. 4, p. 403–408, 2017.

SAMAHA, D.; CLARK, E. G. Common errors in temporary hemodialysis catheter insertion. **Seminars in Dialysis**, v. 32, n. 5, p. 411–416, 2019.

SANTORO, D. et al. Vascular access for hemodialysis: Current perspectives. **International Journal of Nephrology and Renovascular Disease**, v. 7, p. 281–294, 2014.

SELÇUK, E.; ARIKAN, A. A.; BAYRAKTAR, F. A. Outcomes of Thrombolytic Therapy of Tunnelled Hemodialysis Catheter Dysfunction. **Vascular and Endovascular Surgery**, v. 55, n. 8, p. 811–816, 2021.

SOLOMON, L. R. et al. A Randomized Double-Blind Controlled Trial of Taurolidine-Citrate Catheter Locks for the Prevention of Bacteremia in Patients Treated With Hemodialysis. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 55, n. 6, p. 1060–1068, 2010.

STEVENS, L. A.; LEVEY, A. S. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 20, n. 11, p. 2305–2313, 2009.

TEIXEIRA, F. I. R. et al. Survival of hemodialysis patients at a university hospital. **Jornal**

Brasileiro de Nefrologia, v. 37, n. 1, p. 64–71, 2015.

UNVER, S. et al. Risk factors for the infections caused by temporary double-lumen hemodialysis catheters. **Archives of Medical Research**, v. 37, n. 3, p. 348–352, 2006.

WEBSTER, A. C. et al. Chronic Kidney Disease. **The Lancet**, v. 389, n. 10075, p. 1238–1252, 2017.

WEIJMER, M. C. et al. Randomized, clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheter-locking solution in hemodialysis patients. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 16, n. 9, p. 2769–2777, 2005.

WINTER, D. et al. Sobrevida e fatores de risco de mortalidade em pacientes sob hemodiálise. **HU Revista**, v. 42, n. 4, p. 267–275, 2016.

YEH, L. M.; CHIU, S. Y. H.; LAI, P. C. The Impact of Vascular Access Types on Hemodialysis Patient Long-term Survival. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–8, 2019.

YU, S. BIN et al. Risk factors for mortality at beginning of maintenance hemodialysis. **Chinese Medical Journal**, v. 133, n. 7, p. 868–870, 2020.

ANEXOS

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DE INFECÇÃO E DISFUNÇÃO ENTRE CATÉTERES DE CURTA PERMANÊNCIA E CATÉTERES TUNELIZADOS PARA HEMODIÁLISE

Pesquisador: Rodrigo Peixoto Campos

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 50138721.4.0000.5013

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFAL

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.079.821

Apresentação do Projeto:

A doença renal crônica terminal ocorre quando a lesão renal implica na redução da taxa de filtração glomerular (TFG) para níveis $< 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Nesta fase, o paciente necessita de uma terapia de substituição renal. A modalidade mais frequente em nosso meio é a hemodiálise. Para realizá-la é necessário um acesso vascular, e dentre os diferentes tipos, o cateter venoso central (CVC) é muitas vezes o acesso de escolha.

Existe dois tipos de CVC para hemodiálise. Os tunelizados, ou de longa permanência, e os não tunelizados, ou de curta permanência. O CVC pode ser inserido nas veias jugulares (local de primeira escolha), veias femorais e subclávias. Algumas complicações relacionadas aos CVC podem impactar na morbidade e mortalidade, como a disfunção e a infecção. A disfunção do CVC consiste na falha para manter o fluxo extracorporeal

requerido para uma hemodiálise adequada. Já a infecção relacionada ao CVC pode ser localizada ou sistêmica, sendo que a primeira acomete o sítio de inserção ou o túnel subcutâneo. Já a infecção sistêmica, ou infecção da corrente sanguínea é a complicação infecciosa mais grave e é associada com altas taxas de mortalidade e morbidade. A abordagem das complicações deve ser individualizada e de acordo com as condições do

acesso vascular e do paciente. Esse estudo visa analisar a ocorrência de infecção e disfunção entre cateteres de curta permanência e tunelizados para hemodiálise em um serviço de Nefrologia em Maceió – AL.

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, n°1444, térreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 57.072-900

UF: AL

Município: MACEIO

Telefone: (82)3214-1041

E-mail: cep@ufal.br

Continuação do Parecer: 5.079.821

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Comparar as taxas de infecção entre os cateteres de curta permanência e tunelizados para hemodiálise em um período de 180 dias.

Objetivo Secundário:

Comparar as taxas de disfunção entre os cateteres de curta permanência e tunelizados para hemodiálise em um período de 180 dias.

Analisar a interferências de variáveis clínicas como idade, sexo, tipo de cateter, sítio de implante de cateter, hemoglobina, albumina, PTH e Kt/V na sobrevida livre de disfunção e de infecção do cateter.

Analisar o perfil bacteriológico das infecções ao longo dos anos na instituição.

Analisar se o tipo de cateter utilizado apresenta influência para mortalidade do paciente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Benefícios:

Algumas complicações podem estar relacionadas com a presença do cateter venoso central (CVC) para hemodiálise, entre elas as infecções (SANTORO et al., 2014) e disfunção do dispositivo (LOK et al., 2020). A disfunção pode implicar em redução da eficácia da hemodiálise (LOK et al., 2020), enquanto as infecções relacionadas ao cateter são responsáveis por altas taxas de hospitalização e mortalidade (SANTORO et al., 2014).

No Brasil, a hemodiálise continua sendo o método de depuração renal predominante, adotado atualmente para 92% dos pacientes com doença renal em estágio terminal em 2018 (aumento de 3% em relação a 2009) (DIEGO et al., 2020). Com relação ao acesso vascular, o número de pacientes em uso de cateter de longa permanência mais do que dobrou em relação a 2013, com redução do número de próteses e estabilidade do número de pacientes com cateteres de curta permanência (DIEGO et al., 2020). Tal fato pode estar associado à maior dificuldade

de disponibilidade de cirurgião vascular para confecção de fistulas arteriovenosas (FAV), visto que a maioria das clínicas são financiadas predominantemente pelo SUS (DIEGO et al., 2020).

Jesus-Silva et al., demonstraram que a infecção relacionada ao cateter de hemodiálise ocorreu em 85,1% dos cateteres de curta permanência e em

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, n°1444, térreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** cep@ufal.br

Continuação do Parecer: 5.079.821

70,8% em cateteres tunelizados ($p = 0,063$) (JESUS-SILVA et al., 2020). Schwanke et al. encontraram uma taxa de disfunção de 21,5% em cateteres de curta permanência (SCHWANKE et al., 2018). Já no trabalho de Ferreira et al., a incidência de disfunção foi de 4,2% em cateteres de curta permanência e de 9% em cateteres tunelizados (FERREIRA et al., 2021)

Até o momento, não dispomos de estudos que mostrem que as taxas significativas de infecção e disfunção estejam relacionadas com o aumento do uso de cateteres intravasculares para hemodiálise ao longo do tempo. Além disso, conhecer o perfil dos pacientes portadores de doença renal crônica em hemodiálise em uso de cateteres venosos centrais como acesso vascular, além do desfecho dos tipos de cateteres implantados em diferentes sítios no nosso meio, é de extrema importância pois permite uma melhor estratégia para abordagem das complicações, melhorando desta forma, a sobrevida dos pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante. Os resultados poderão contribuir bastante para a sociedade.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Carta resposta as pendências foi apresentada e atendeu as solicitações.

Projeto foi adequado às solicitações do parecer do CEP.

Recomendações:

Vide Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações.

Adequar o cronograma, visto que a data de coleta de dados NO PROJETO está descrita como: 01/10/2021. Sugerimos adequar a data de início para a partir de 04/11/2021 (DATA DE APROVAÇÃO NO CEP-UFAL DESTE PROTOCOLO DE PESQUISA).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pesquisa sem óbices éticos.

CARTA RESPOSTA ÀS PENDÊNCIAS

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, n°1444, térreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** cep@ufal.br

Continuação do Parecer: 5.079.821

Título da pesquisa: ANÁLISE DE INFECÇÃO E DISFUNÇÃO ENTRE CATÉTERES DE CURTA PERMANÊNCIA E CATÉTERES TUNELIZADOS PARA HEMODIÁLISE

CAAE: 50138721.4.0000.5013

No do Parecer: 4.901.905

Pesquisador(a) responsável: RODRIGO PEIXOTO CAMPOS

Respostas às pendências:

1. Modificação do título da pesquisa:

Foi optado pelos pesquisadores modificar o título da pesquisa para que haja uma melhor adequação à metodologia do projeto e não declarar como verdadeira a hipótese da pesquisa, antes da coleta e análise de dados. O título atual é "Análise de infecção e disfunção entre catéteres de curta permanência e catéteres tunelizados para hemodiálise".

2. Recomendação 1 do Parecer Consubstanciado do CEP (página 3):

"... tomamos a liberdade de recomendar que se explore o uso de uma justificativa mais lógica e robusta para a realização do estudo. Nesse sentido, o rol de objetivos secundários pode apresentar a solução para o problema".

RELATORIA ATUAL: Tanto a justificativa (página 8 do projeto, parágrafos 2, 3, e 4) como os objetivos primários e secundários (página 9 do projeto) foram modificadas seguindo as recomendações descritas no parecer. As mesmas aparecem em destaque, em amarelo.

3. Pendência 1.1 do Parecer Consubstanciado do CEP (página 4):

"Os tempos verbais utilizados sugerem que o estudo já tenha sido iniciado. Portanto, informamos que o Sistema CEP/Conep não se responsabiliza pela avaliação de projetos que já tenham sido iniciados. Solicitamos explicações e/ou adequações aos dois itens citados".

RELATORIA ATUAL: Os tempos verbais foram corrigidos ao longo do projeto, assim como as datas contidas no cronograma (página 14 do projeto). As mesmas aparecem em destaque, em amarelo. As informações também foram corrigidas respectivamente na Plataforma Brasil (5 Outras informações no campo "Cronograma de Execução").

4. Pendência 1.2 do Parecer Consubstanciado do CEP (página 4):

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº1444, térreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** cep@ufal.br

Continuação do Parecer: 5.079.821

"... Se for o número de prontuários disponíveis é necessário descrever como se chegou à essa conclusão".

RELATORIA ATUAL: A informação foi corrigida e encontra-se apresentada no item "4.1

Critérios de Inclusão e 4.2 Critérios de exclusão" (página 10 do projeto). As mesmas aparecem em destaque, em amarelo. As informações também foram corrigidas respectivamente na Plataforma Brasil (5 Outras informações, nos campos: "Informe o número de indivíduos abordados pessoalmente, recrutados, ou que sofrerão algum tipo de intervenção neste centro de pesquisa"; "Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa neste centro" e "Outras informações, justificativas ou considerações a critério do Pesquisador".

5. Pendência 1.3 do Parecer Consubstanciado do CEP (página 5):

"... a justificativa para a solicitação de isenção do uso do documento (TCLE) deve ser mais robusta, incluindo a descrição detalhada dos planos e processos a serem utilizados para garantir a anonimização e a confidencialidade dos dados (exemplo: dados agrupados e manipulados, exclusivamente, pelo coordenador do estudo, as informações sobre identidade serão transformadas em códigos alfanuméricos, entre outras). Solicitamos adequações."

RELATORIA ATUAL: A adequação foi realizada no item "4.9 Termo de consentimento livre e esclarecido" (página 13, parágrafos 1, 2 e 3 do projeto). As mesmas aparecem em destaque, em amarelo. As adequações também foram realizadas na Plataforma Brasil (5 Outras informações, no campo: "Propõe dispensa do TCLE?") e ainda, uma nova Solicitação de dispensa do TCLE foi anexada aos documentos necessários.

6. Pendência 2.1 do Parecer Consubstanciado do CEP (página 5):

"Os autores informam tratar-se de um estudo de coorte prospectiva que tem como objetivo avaliar cateteres venosos centrais para hemodiálise implantados de 01/01/2011 a 31/12/2020 no Instituto de Nefrologia Ribamar Vaz da Santa Casa de Maceió..."

RELATORIA ATUAL: Foi realizada modificação no desenho do estudo para "coorte retrospectiva" (Item 4 Metodologia Proposta, página 10, parágrafo 1). As mesmas aparecem em destaque, em amarelo. As adequações também foram realizadas na Plataforma Brasil (3 Desenho do Estudo, no campo: "Desenho")

7. Pendência 2.2 do Parecer Consubstanciado do CEP (página 6):

"... solicitamos que os pesquisadores descrevam, claramente, qual o critério de inclusão a ser

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, n°1444, térreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** cep@ufal.br

Continuação do Parecer: 5.079.821

utilizado em relação ao local de implante a ser observado.*

RELATORIA ATUAL: A adequação foi realizada no item "4.1 Critérios de Inclusão" (página 10). As mesmas aparecem em destaque, em amarelo. As adequações também foram realizadas na Plataforma Brasil (3 Desenho do Estudo, no campo "Critérios de Inclusão").

8. Considerações Finais:

RELATORIA ATUAL: Foi anexado aos documentos uma nova solicitação de dispensa do TCLE e um novo projeto final, com as alterações descritas. As mudanças realizadas em relação ao projeto anterior estão destacadas em amarelo.

Considerações Finais a critério do CEP:

Protocolo Aprovado

Prezado (a) Pesquisador (a), lembre-se que, segundo a Res. CNS 466/12 e sua complementar 510/2016:

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado e deve receber cópia do TCLE, na íntegra, assinado e rubricado pelo (a) pesquisador (a) e pelo (a) participante, a não ser em estudo com autorização de declínio;

V.S.^a deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade por este CEP, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata;

O CEP deve ser imediatamente informado de todos os fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É responsabilidade do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas a evento adverso ocorrido e enviar notificação a este CEP e, em casos pertinentes, à ANVISA;

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial;

Seus relatórios parciais e final devem ser apresentados a este CEP, inicialmente após o prazo

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº1444, térreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** cep@ufal.br

Continuação do Parecer: 5.079.821

determinado no seu cronograma e ao término do estudo. A falta de envio de, pelo menos, o relatório final da pesquisa implicará em não recebimento de um próximo protocolo de pesquisa de vossa autoria.

O cronograma previsto para a pesquisa será executado caso o projeto seja APROVADO pelo Sistema CEP/CONEP, conforme Carta Circular nº. 061/2012/CONEP/CNS/GB/MS (Brasília-DF, 04 de maio de 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_1761617.pdf | 27/09/2021 12:04:05 | | Aceito |
| Outros | responsabilidadepandemia.pdf | 27/09/2021 11:57:05 | CARLA SANTOS DE LIMA | Aceito |
| Outros | TERMOAUTORIZACAO.pdf | 27/09/2021 11:51:31 | CARLA SANTOS DE LIMA | Aceito |
| Outros | carta_resposta_ao_CEP.doc | 27/09/2021 11:50:05 | CARLA SANTOS DE LIMA | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | projetoFINAL.pdf | 23/09/2021 22:59:05 | CARLA SANTOS DE LIMA | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | responsabilidadecompromisso.pdf | 23/09/2021 22:31:34 | CARLA SANTOS DE LIMA | Aceito |
| Parecer Anterior | PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_4901905.pdf | 23/09/2021 22:29:33 | CARLA SANTOS DE LIMA | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | termodeusodeinfraestrutura.pdf | 23/09/2021 22:28:46 | CARLA SANTOS DE LIMA | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | dispensatcle.pdf | 23/09/2021 22:27:08 | CARLA SANTOS DE LIMA | Aceito |
| Folha de Rosto | Folhaderosto.pdf | 23/09/2021 20:25:12 | CARLA SANTOS DE LIMA | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº1444, térreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** cep@ufal.br

Continuação do Parecer: 5.079.821

MACEIO, 04 de Novembro de 2021

Assinado por:

CAMILA MARIA BEDER RIBEIRO GIRISH PANJWANI
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, n°1444, térreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** cep@ufal.br

Submission

Manuscripts should be submitted by one of the authors of the manuscript through [Phenom](#), the manuscript submission system for our journals. Only electronic PDF (.pdf) or Word (.doc, .docx, .odt, .rtf, .txt) files can be submitted through the manuscript submission system, and there is no page limit. Special characters should not be included in the file name of the main manuscript file. Submissions by anyone other than one of the authors will not be accepted. The submitting author takes responsibility for the manuscript during submission and peer review. For technical help, please contact help@hindawi.com.

Terms of submission

Manuscripts must be submitted on the understanding that they have not been published elsewhere and are only being considered by this journal. The submitting author is responsible for ensuring that the article's publication has been approved by all the other coauthors. It is also the submitting author's responsibility to ensure that the article has all necessary institutional approvals. Only an acknowledgment from the editorial office officially establishes the date of receipt. Further correspondence and proofs will be sent to the author(s) before publication, unless otherwise indicated. It is a condition of submission that the authors permit editing of the manuscript for readability. All inquiries concerning the publication of accepted manuscripts should be addressed to help@hindawi.com. All submissions are bound by Hindawi's terms of service.

Peer review

All submitted articles are subject to assessment and peer review to ensure editorial appropriateness and technical correctness.

Research published in the journal must be:

- Scientifically valid – adhering to accepted community standards of research.
- Technically accurate in its methods and results.
- Representative of a specific advance, or replication, or null/negative result, which is worthy of publication.
- As reproducible as possible – sharing underlying data, code, and supporting materials wherever able.
- Ethically sound and transparent – adhering to best practice with respect to animal and human studies, consent to publish, and clear declaration of potential conflicts of interests, both real and perceived.

In the spirit of sharing findings through our open science mission, emphasis is not placed on novelty, interest, or perceived impact. Replication studies, particularly of research published in this journal, are encouraged.

In order for an article to be accepted for publication, the assigned editor will first consider if the manuscript meets the minimum editorial standards and fits within the scope of the journal. If an article is considered suitable for the journal, the editor will ideally solicit at least two external peer reviewers (who will remain anonymous to the authors unless they choose to disclose their identity by signing the review report) to assess the article before confirming a decision to accept. Decisions to reject are at the discretion of the editor.

Our research integrity team will occasionally seek advice outside standard peer review, for example, on submissions with serious ethical, security, biosecurity, or societal implications. We may consult experts and the editor before deciding on appropriate actions, including but not limited to: recruiting reviewers with specific expertise, assessment by additional editors, and declining to further consider a submission.

Concurrent submissions

In order to ensure sufficient diversity within the authorship of the journal, authors will be limited to having three manuscripts under review at any point in time. If an author already has three manuscripts under review in the journal, they will need to wait until the review process of at least one of these manuscripts is complete before submitting another manuscript for consideration. This policy does not apply to editorials or other non-peer-reviewed manuscript types.

Article processing charges

The journal is open access. Article processing charges (APCs) allow the publisher to make articles immediately available online to anyone to read and reuse upon publication.

Preprints

Hindawi supports the deposition of manuscripts in preprint servers, and does not consider this to compromise the novelty of the results. Articles based on content previously made public only on a preprint server, institutional repository, or in a thesis will be considered. The preprint should be cited.

Preregistration of studies

Authors are encouraged to indicate whether the conducted research was preregistered in an independent, institutional registry (e.g., <http://clinicaltrials.gov/>, <https://www.socialscienceregistry.org/>, <http://osf.io/>, <https://egap.org/registry/>, <http://ridie.3ieimpact.org/>). Preregistration of studies involves registering the study design, variables, and treatment conditions prior to conducting the research.

Preregistration of analysis plans

Authors are encouraged to indicate whether or not the conducted research was preregistered with an analysis plan in an independent, institutional registry (e.g., <http://clinicaltrials.gov/>, <https://www.socialscienceregistry.org/>, <http://osf.io/>, <https://egap.org/registry/>, <http://ridie.3ieimpact.org/>). Preregistration of studies involves registering the study design, variables, and treatment conditions. Including an analysis plan involves specification of sequence of analyses or the statistical model that will be reported.

ORCID

Prior to publication, an ORCID iD must be provided for the corresponding author(s). If you already have an ORCID iD, you will be asked to provide it. If you haven't registered with ORCID yet, we'll help you create an iD at the point of submission. The ORCID is not required for submission, or for peer review, but we will not be able to publish your article online until an ORCID iD is provided.

Article types

The journal will consider the following article types:

- **Research articles**

Research articles should present the results of an original research study. These manuscripts should describe how the research project was conducted and provide a thorough analysis of the results of the project. Systematic reviews may be submitted as research articles.

- **Reviews**

A review article provides an overview of the published literature in a particular subject area.

Formatting

An optional research article manuscript template can be downloaded [here](#). We recommend that all manuscripts include line numbers and follow the structure below:

- **Title and authorship information**

The following information should be included:

- Manuscript title
- Full author names
- Full institutional mailing addresses
- Email addresses

Affiliations. Hindawi Limited remains neutral with regard to jurisdictional claims in institutional affiliations. Responsibility for affiliations ultimately rests with the author,

although Hindawi may request changes be made to countries listed in affiliations to ensure consistency across published output (for indexing and discovery reasons).

- **Abstract**

The manuscript should contain an abstract. The abstract should be self-contained, citation-free, and should not exceed 300 words.

- **Introduction**

This section should be succinct, with no subheadings.

- **Materials and methods**

The methods section should provide enough detail for others to be able to replicate the study. If you have more than one method, use subsections with relevant headings, e.g. different models, in vitro and in vivo studies, statistics, materials and reagents, etc.

Hindawi journals have no space restriction on methods. Detailed descriptions of the methods (including protocols or project descriptions) and algorithms may also be uploaded as supplementary information or a previous publication that gives more details may be cited. If the method from a previous article is used then this article must be cited and discussed. If wording is reused from a published article then this must be noted, e.g. This study uses the method of Smith et al. and the methods description partly reproduces their wording [1].

If a method or tool is introduced in the study, including software, questionnaires, and scales, the license this is available under and any requirement for permission for use should be stated. If an existing method or tool is used in the research, the authors are responsible for checking the license and obtaining any necessary permission. If permission was required, a statement confirming permission was granted should be included in the materials and methods section.

Publishing protocols. We encourage authors describing any methodology, in particular laboratory-based experiments in the life sciences but also computational and bioinformatics protocols, to upload details of their methods to protocols.io. This is an open access website that allows researchers to record their methods in a structured way, obtain a DOI to allow easy citation of the protocol, collaborate with selected colleagues, share their protocol privately for journal peer review, and choose to make it publicly available. Once published, the protocol can be updated and cited in other articles.

You can make your protocol public before publication of your article if you choose, which will not harm the peer review process of your article and may allow you to get comments about your methods to adapt or improve them before you submit your article (see also the [protocols.io FAQ page](#)).

- **Results and discussion**

This section may be divided into subsections or may be combined.

- **Main text (review only)**

This section may be divided into subsections or may be combined.

- **Conclusions**

This should clearly explain the main conclusions of the article, highlighting its importance and relevance.

- **Data availability**

This statement should describe how readers can access the data supporting the conclusions of the study and clearly outline the reasons why unavailable data cannot be released.

- **Conflicts of interest**

Authors must declare all relevant interests that could be perceived as conflicting. Authors should explain why each interest may represent a conflict. If no conflicts exist, the authors should state this. Submitting authors are responsible for coauthors declaring their interests.

Conflicts of interest (COIs, also known as ‘competing interests’) occur when issues outside research could be reasonably perceived to affect the neutrality or objectivity of the work or its assessment. For more information, see our [publication ethics policy](#). Authors must declare all potential interests – whether or not they actually had an influence – in the conflicts of interest section, which should explain why the interest may be a conflict. If there are none, the authors should state: “The author(s) declare(s) that there is no conflict of interest regarding the publication of this article”. Submitting authors are responsible for coauthors declaring their interests. Declared conflicts of interest will be considered by the editor and reviewers, and included in the published article.

Authors must declare current or recent funding (including for article processing charges) and other payments, goods or services that might influence the work. All funding, whether a conflict or not, must be declared in the funding statement. The involvement of anyone other than the authors who: i) has an interest in the outcome of the work; ii) is affiliated to an organization with such an interest; or iii) was employed or paid by a funder, in the commissioning, conception, planning, design, conduct, or analysis of the work, the preparation or editing of the manuscript, or the decision to publish must be declared.

You may be asked to make certain changes to your manuscript as a result of your declaration. These requests are not an accusation of impropriety. The editor or reviewer is helping you to protect your work against potential criticisms.

If you are in any doubt about declaring a potential conflict, remember that if it is revealed later – especially after publication – it could cause more problems than simply declaring it at the time of submission. Undeclared conflicts of interest could lead to a corrigendum or, in the most serious cases, a retraction.

- **Funding statement**

Authors must state how the research and publication of their article was funded, by naming financially supporting body(s) (written out in full) followed by associated grant number(s) in square brackets (if applicable), for example: “This work was supported by the Engineering and Physical Sciences Research Council [grant numbers xxxx, yyyy]; the National Science Foundation [grant number zzzz]; and a Leverhulme Trust Research Project Grant”.

If the research did not receive specific funding, but was performed as part of the employment of the authors, please name this employer. If the funder was involved in the manuscript writing, editing, approval, or decision to publish, please declare this.

- **Acknowledgments**

All acknowledgments (if any) should be included at the very end of the manuscript before the references. Anyone who made a contribution to the research or manuscript, but who is not a listed author, should be acknowledged (with their permission).

- **References**

Authors may submit their references in any style. If accepted, these will be reformatted in Chicago style by Hindawi. Authors are responsible for ensuring that the information in each reference is complete and accurate. All references should be numbered consecutively in the order of their first citation. Citations of references in the text should be identified using numbers in square brackets e.g., “as discussed by Smith [9]”; “as discussed elsewhere [9, 10]”. All references should be cited within the text and uncited references will be removed.

Citation standards. All data, program code, and other methods should be appropriately cited. Such materials should be recognized as original intellectual contributions and afforded recognition through citation.

Date formatting

Hindawi recommends writing dates out fully to avoid confusion with different all-numeral date styles. For example, 11/10/2018 could be 10 November 2018 or 11

October 2018 depending on the reader, therefore, the date should be written out in full. For example, the date September 1, 2018 should be used rather than 01/09/2018 or 09/01/2018.

Units of measurement

Units of measurement should be presented simply and concisely using the International System of Units (SI).

Preparation of figures

Upon submission of an article, authors should include all figures and tables in the PDF file of the manuscript. Figures and tables should not be submitted in separate files. If the article is accepted, authors will be asked to provide the source files of the figures. Each figure should be supplied in a separate electronic file. All figures should be cited in the manuscript in a consecutive order. Figures should be supplied in either vector art formats (Illustrator, EPS, WMF, FreeHand, CorelDraw, PowerPoint, Excel, etc.) or bitmap formats (Photoshop, TIFF, GIF, JPEG, etc.). Bitmap images should be of 300 dpi resolution at least unless the resolution is intentionally set to a lower level for scientific reasons. If a bitmap image has labels, the image and labels should be embedded in separate layers.

Maps. Hindawi Limited remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps. For reasons of consistency, authors are requested to use accepted standard maps as the basis for map figure drawing, for example using the latest standard base-map of Map Press. Responsibility for maps rests with the author and it is their responsibility to also provide any copyright or licence information when using maps that are not owned or created by the author (e.g. Google Maps, etc.)

Preparation of tables

Tables should be cited consecutively in the text. Every table must have a descriptive title and if numerical measurements are given, the units should be included in the column heading. Vertical rules should not be used.

Supplementary materials

Supplementary materials are the additional parts to a manuscript, such as audio files, video clips, or datasets that might be of interest to readers. Authors can submit one file of supplementary material along with their manuscript through the manuscript submission system. If there is more than one file, they can be uploaded as a .ZIP file. A section titled supplementary material should be included before the references list with a concise description for each supplementary material file. Supplementary materials are not modified by our production team. Authors are responsible for providing the final supplementary material files that will be published along with the article.

Proofs

Corrected proofs must be returned to the publisher within two to three days of receipt. The publisher will do everything possible to ensure prompt publication.

Copyright and permissions

Authors retain the copyright of their manuscripts, and all open access articles are distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited.

The use of general descriptive names, trade names, trademarks, and so forth in this publication, even if not specifically identified, does not imply that these names are not protected by the relevant laws and regulations. The submitting author is responsible for securing any permissions needed for the reuse of copyrighted materials included in the manuscript.

While the advice and information in this journal are believed to be true and accurate on the date of its going to press, neither the authors, the editors, nor the publisher can accept any legal responsibility for any errors or omissions that may be made. The publisher makes no warranty, express or implied, with respect to the material contained herein.

Reporting guidelines

Authors are strongly encouraged to use appropriate reporting guidelines when preparing and submitting manuscripts, to maximize transparency and reproducibility. Our editors and reviewers are also encouraged to use them in the review process. Completed checklists should be provided in the supplementary files on submission.

We particularly encourage the use of:

- [CONSORT](#) for randomized controlled trials
- [TREND](#) for non-randomized trials
- [PRISMA](#) for systematic review and meta-analyses
- [CARE](#) for case reports
- [STROBE](#) for observational studies
- [STREGA](#) for genetic association studies
- [SRQR](#) for qualitative studies
- [STARD](#) for diagnostic accuracy studies
- [ARRIVE](#) for animal experiments

Ethical guidelines

In any studies on human or animal subjects, the following ethical guidelines must be observed. For any experiments on humans, all work must be conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (1964). Manuscripts describing experimental work that carries a risk of harm to human subjects must include a statement that the experiment was conducted with the human subjects' understanding and consent, as well as a statement that the responsible ethics committee has approved the experiments. In the case of any animal experiments, the authors must provide a full

description of any anesthetic or surgical procedure used, as well as evidence that all possible steps were taken to avoid animal suffering at each stage of the experiment.

Appeals

Authors may appeal if they feel that the decision to reject was based on: i) a major misunderstanding over a technical aspect of the manuscript; or ii) a failure to understand the scientific advance shown by the manuscript. Appeals requesting a second opinion without sufficient justification will not be considered. To lodge an appeal, please contact the journal by email, quoting your manuscript number. Appeals will only be considered from the original submitting author.