

Curso de Mestrado em Enfermagem Médico-Cirúrgica
4.ª Edição

Eduardo José Ferreira dos Santos

Eficácia da heparina e do soro fisiológico para manter a permeabilidade dos cateteres venosos centrais em adultos



Janeiro de 2015

Curso de Mestrado em Enfermagem Médico-Cirúrgica
4.ª Edição

Eduardo José Ferreira dos Santos

**Eficácia da heparina e do soro fisiológico para manter a
permeabilidade dos cateteres venosos centrais em adultos**



Dissertação realizada no âmbito da Unidade Curricular de
Relatório Final sob orientação pedagógica da Sr.ª
Professora Doutora Madalena Cunha

Janeiro de 2015

Dedicatória

Dedicamos este trabalho a todos aqueles com quem partilhamos sentimentos, aqueles a quem somos próximos e que nos momentos de desalento, recorremos em busca de segurança e orientação, aqueles a quem com carinho chamamos de “amigos”.

Ao meu irmão, incondicional fã, imperfectível encorajador.

Aos meus pais presença constante e marcas indeléveis em mim.

Agradecimentos

Este espaço é dedicado a todos aqueles que deram a sua contribuição para que este trabalho fosse realizado.

Em primeiro lugar, queríamos dirigir um especial agradecimento à nossa orientadora – Sr.^a Professora Doutora Madalena Cunha por toda a dedicação, acompanhamento, pelos constantes desafios que nos foi colocando ao longo do tempo, pelo estímulo e exponencial exigência que nos foi impondo. É com muito apreço que valorizamos toda a disponibilidade.

Queríamos agradecer, ainda, à Sr.^a Enfermeira Daniela Cardoso e ao The Portugal Centre for Evidence-Based Practice: an Affiliate Centre of the Joanna Briggs Institute integrado na Unidade de Investigação em Ciências da Saúde: Enfermagem (UICISA: E), acolhida pela Escola Superior de Enfermagem de Coimbra (ESEnfC) por desempenharem o papel de segundo revisor, pelos esclarecimentos e partilha de conhecimentos em particular sobre a metodologia de revisão sistemática da literatura.

De seguida não podemos deixar passar em claro a profunda partilha de conhecimentos e de considerações a alguns aspetos deste estudo realizadas pelos formandos do 1.st Comprehensive Systematic Review Training Program (CSRTP) e em particular pela formadora Sr.^a Professora Doutora Amalia Tsiami da University of West London.

E por último, mas não menos importante, agradecemos aos nossos familiares pelo apoio emocional prestado em várias ocasiões durante as fases mais atribuladas da realização deste trabalho.

A todos os intervenientes aqui apresentados e a mais alguém que tenha ficado omissos, o nosso Muito Obrigado, sem vós nada seria possível.

Resumo

Eficácia da heparina e do soro fisiológico para manter a permeabilidade dos cateteres venosos centrais em adultos

Contexto: Na manutenção e otimização de cateteres venosos centrais (CVC) persistem controvérsias acerca da solução recomendada para manter a permeabilidade. Este estudo surge na sequência de determinar qual é a solução (heparinizada ou soro fisiológico) mais eficaz na redução do risco de oclusões, infecções e de outras complicações.

Objetivo: Determinar a eficácia do *flush* das soluções heparinizadas em comparação com o *flush* de soro fisiológico 0,9% na permeabilidade de CVC em adultos.

Métodos: A realização da revisão sistemática com meta-análise seguiu os princípios propostos pelo *Cochrane Handbook*. A análise crítica, a extração e a síntese dos dados foi realizada por dois investigadores isoladamente e a análise estatística efetuada com recurso ao programa RevMan 5.2.8.

Resultados: Foram incluídos seis *randomized controlled trials* envolvendo um total de 2278 utentes. Os resultados da meta-análise apontam não existir diferenças significativas entre as soluções em relação à eficácia de manter a permeabilidade dos CVC (RR= 0.83, IC 95%=0.55-1.26; $p=0.39$). Por outro lado a utilização de soro fisiológico também não constitui *per si* um fator que aumente o risco de infeção associada ao CVC.

Conclusões: O soro fisiológico é suficiente para manter a permeabilidade dos CVC prevenindo os riscos associados à administração da heparina.

Descritores: Cateterismo Venoso Central ; Heparina; Cloreto de Sódio; Desobstrução Vascular.

Abstract

Effectiveness of heparin versus 0.9% saline flushing to maintain patency of central venous catheters in adults

Context: In the maintenance and optimization of central venous catheters (CVC) controversy persists about the recommended solution to maintain patency. This study aims to determine which solution (heparin or saline) are more effective in reducing the risk of occlusions, infections and other complications.

Objective: To determine the effectiveness of the heparin flush versus 0.9% saline flush to maintain patency of CVC in adults.

Methods: We perform a systematic review and meta-analysis following the principles proposed by the Cochrane Handbook. The critical analysis, extraction and synthesis of data were performed by two investigators separately and statistical analysis performed using RevMan 5.2.8.

Results: We included six randomized controlled trials involving a total of 2278 patients. The results of the meta-analysis indicate no significant differences between the effectiveness of solutions to maintaining the CVC patency (RR=0.83, 95% CI=0.55-1.26; $p=0.39$). On the other hand, saline flushing does not constitute per se a factor that increases the risk of infection associated with the CVC.

Conclusions: The saline solution is sufficient to maintain the permeability of the CVC preventing the risks associated with the administration of heparin.

Descriptors: Catheterization, central venous; Heparin; Sodium Chloride; Vascular Patency.

Resumen

Eficacia de la heparina frente a solución salina para mantener la permeabilidad de los catéteres venosos centrales en adultos

Contexto: En el mantenimiento y la optimización de los catéteres venosos centrales (CVC) persiste la controversia acerca de la solución recomendada para mantener la permeabilidad. Este estudio ha buscado a determinar cuál es la solución (heparina o solución salina) más eficaz en la reducción del riesgo de oclusiones, infecciones y otras complicaciones.

Objetivo: Determinar la eficacia de la heparina frente a solución salina 0,9 % para mantener la permeabilidad de los catéteres venosos centrales en adultos.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática y meta-análisis que sigue los principios propuestos por el Manual Cochrane. El análisis crítico, la extracción y síntesis de los datos se llevó a cabo por dos investigadores por separado y el análisis estadístico fue realizada con recurso al programa RevMan 5.2.8.

Resultados: Se incluyeron seis ensayos controlados aleatorios con un total de 2.278 pacientes. Los resultados del meta-análisis indican que no hay diferencias significativas entre la eficacia de las soluciones para mantener la permeabilidad de los CVC (RR=0.83, IC 95%=0.55-1.26; $p=0.39$). Por otro lado el uso de solución salina no constituye por sí un factor que aumenta el riesgo de infección asociado con el CVC.

Conclusiones: La solución salina es suficiente para mantener la permeabilidad de los CVC previniendo los riesgos asociados con la administración de heparina.

Palabras clave: Cateterismo Venoso Central; Heparina; Cloruro de Sodio; Desobstrucción Vascular.

Sumário

	Pág.
Lista de Siglas, Abreviaturas e Acrónimos	I
Lista de Quadros	II
Lista de Figuras e Gráficos	III
Introdução	21
1 – Métodos	25
2 – Resultados	37
2.1 – Metanálise dos resultados	45
2.1.1 – Outcome primário	46
2.1.2 – Outcome secundário	52
3 – Discussão	55
3.1 – Considerações metodológicas	55
3.2 – Comparação da heparina com o soro fisiológico na permeabilidade de cateteres venosos centrais em adultos	57
Conclusões	61
Implicações para a prática	61
Implicações para a investigação	63
Referências bibliográficas	65
Anexos	69
Anexo I – Parecer da Comissão de Ética da ESSV	71
Anexo II – JBI data extraction form for systematic review of experimental/observational studies	75
Apêndices	79
Apêndice I – Características dos estudos incluídos	81

Apêndice II – Estudos excluídos e motivo	89
Apêndice III – Avaliação crítica final da qualidade do corpus do estudo após reunião de consenso dos investigadores.....	93

Lista de Siglas, Abreviaturas e Acrónimos

AGREE – Appraisal of Guidelines Research and Evaluation

Cf. – Confira

CSRTP – Comprehensive Systematic Review Training Program

CVC – Cateter Venoso Central

ESEnfC – Escola Superior de Enfermagem de Coimbra

ESSV – Escola Superior de Saúde de Viseu

IC – Intervalo de Confiança

JBI – Joanna Briggs Institute

PIC[O]D – Participantes, Intervenção, Comparações, *Outcomes* e Desenho

RCT – Randomized Controlled Trial

RevMan – *Review Manager*

RR – Risco Relativo

TIH – Trombocitopenia Induzida por Heparina

UICISA: E – Unidade de Investigação em Ciências da Saúde: Enfermagem

Lista de Quadros

	Pág.
Quadro 1 – Estratégia de pesquisa.....	27
Quadro 2 – Teste de Relevância I.....	29
Quadro 3 – Teste de Relevância II.....	29
Quadro 4 – Critérios de Inclusão para o <i>Corpus</i> do Estudo de acordo com a metodologia PIC[O]D	30
Quadro 5 – Grelha para avaliação crítica de um artigo descrevendo um ensaio clínico prospectivo, aleatorizado e controlado	31
Quadro 6 – JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort and Case-control studies	32
Quadro 7 – Graus de recomendação	33
Quadro 8 – Principais resultados dos estudos incluídos no <i>corpus</i> de estudo	42

Lista de Figuras e Gráficos

	Pág.
Figura 1 – Fluxograma representativo das etapas de refinamento do corpus do estudo.....	35
Figura 2 – Resumo do risco de erro de acordo com a avaliação crítica dos revisores	44
Figura 3 – Risco de erro de acordo com a avaliação crítica dos revisores em percentagem	45
Gráfico 1 – <i>Forest plot</i> da comparação de heparina versus soro fisiológico na permeabilidade de CVC para o <i>outcome</i> CVC não permeáveis por subgrupos de tipos de CVC.....	47
Gráfico 2 – <i>Funnel plot</i> da comparação de heparina versus soro fisiológico na permeabilidade de CVC para o <i>outcome</i> CVC não permeáveis por subgrupos de tipos de CVC.....	48
Gráfico 3 – <i>Forest plot</i> da comparação de heparina versus soro fisiológico na permeabilidade de CVC para o <i>outcome</i> CVC não permeáveis por subgrupos de desenho dos estudos incluídos	49
Gráfico 4 – <i>Funnel plot</i> da comparação de heparina versus soro fisiológico na permeabilidade de CVC para o <i>outcome</i> CVC não permeáveis por subgrupos de desenho dos estudos incluídos	50
Gráfico 5 – <i>Forest plot</i> da comparação de heparina versus soro fisiológico na permeabilidade de CVC para o <i>outcome</i> CVC não permeáveis por subgrupos de tipo de contexto (“setting”).....	51
Gráfico 6 – <i>Funnel plot</i> da comparação de heparina versus soro fisiológico na permeabilidade de CVC para o <i>outcome</i> CVC não permeáveis por subgrupos de tipo de contexto (“setting”).....	52

Introdução

A nível hospitalar, quando a condição clínica do cliente assim o exige, a monitorização de alguns parâmetros hemodinâmicos, a fluidoterapia, a administração de fármacos, produtos sanguíneos, nutrição parentérica, hemodiálise, entre outras, requerem um acesso vascular através da colocação de Cateter Venoso Central (CVC). Aliás nas unidades de cuidados críticos e de cuidados intensivos os CVC constituem indubitavelmente um veículo fulcral dos cuidados de saúde tratando-se, portanto, de uma prática altamente prevalente e invasiva (López-Briz & Ruiz-García, 2005; Encarnação & Marques, 2013).

Mas, se por um lado, a sua utilização permitiu avanços terapêuticos também conduziu à origem de vários riscos associados, dos quais salientamos principalmente a infeção e a obstrução do cateter (López-Briz & Ruiz-García, 2005; Hadaway, 2006; Pumarola *et al.*, 2007; Mitchell, Anderson, Williams & Umscheid, 2009; Silva, Oliveira & Ramos, 2009; Encarnação & Marques, 2013), fatores que contribuem para o aumento do período de internamento, da morbilidade e dos custos de hospitalização (Silva *et al.*, 2009; Encarnação & Marques, 2013).

Sobre este aspeto não podemos excluir a existência de outras complicações, das quais se podem salientar as imediatas ou próprias do procedimento de colocação do CVC, que se centram no pneumotórax, hemotórax, embolia ou lesão adjacentes nas estruturas anatómicas; e as complicações tardias que, por sua vez, são basicamente de dois tipos, infecciosas e trombóticas, e estão intimamente relacionadas entre si: os trombos e a fibrina (Verso & Agnelli, 2003) depositada nos cateteres que podem servir como alojamento de vários organismos colonizadores na qual a utilização de anticoagulantes pode ter um papel na prevenção da infeção (O'Grady, Alexander, Dellinger, Gerberding, Heard & Maki, 2002).

Na prática clínica, a manipulação, manutenção e otimização dos CVC torna-se conivente ao valor preponderante dos cuidados de enfermagem que vários autores sugerem como fulcrais pelo que devem ser levados a cabo de forma criteriosa. Neste sentido, o enfermeiro deve reunir conhecimentos e competências que lhe permitam manipular o CVC corretamente (Registered Nurses' Association of Ontario [RNAO], 2008).

Contudo e apesar de existirem várias recomendações e *guidelines* internacionais referentes a esta problemática ou procedimento clínico, quando abordamos a solução recomendada para manter a permeabilidade do CVC persistem dúvidas acerca da

solução a utilizar pelo que várias são as práticas em uso no contexto clínico (soro fisiológico, heparina, citrato de sódio, entre outros...) (Rabe *et al.*, 2002).

A utilização da solução heparinizada tem sido o método mais utilizado para manter a permeabilidade do cateter, remontando à década de 70 (Hadaway, 2006). Todavia, a sua utilização tradicional parece ter ocultado os seus efeitos negativos (López-Briz & Ruiz-García, 2005; Mitchell *et al.*, 2009) dos quais podemos salientar os efeitos iatrogénicos do próprio fármaco, a referir a trombocitopenia. Podemos indagar, ainda, que a progressiva inovação tecnológica dos cateteres trouxe ainda mais dúvidas quanto ao uso de heparina pela inexistência de evidência conclusiva (Hadaway, 2006).

Atualmente reconhece-se que a heparina é um anticoagulante que atua ao nível da cascata da coagulação inibindo a agregação plaquetária e que contribui para a ocorrência de trombocitopenias e hemorragias, mesmo quando usada em pequenas quantidades na otimização (lavagem/*flush*) dos CVC (Gettings, Brush, Cott & Hurford, 2006).

Segundo Cooney (2006) a heparina é um agente terapêutico diariamente administrado em hospitais, estando cerca de 12 milhões de pessoas expostas à heparina anualmente dos quais estão documentadas taxas de morbidade e mortalidade associadas a complicações graves. A trombocitopenia associada à administração de heparina desenvolve-se em cerca de 1-5% da população exposta.

No estudo de Gettings *et al.* (2006) realizado a 2.046 utentes apurou-se que 19 foram diagnosticados com trombocitopenia induzida por heparina e os autores conseguiram concluir que a exposição à heparina por via intravenosa por si só é um fator preditivo de trombocitopenia importante.

Numa perspetiva macro, é de referir que a heparinização indiscriminada do CVC também apresenta consequências económicas e sociais negativas quando comparadas com a utilização de soro fisiológico, isto porque a obstrução dos CVC implicam uma interrupção das terapêuticas e um aumento de riscos associados à cateterização para o cliente que, na vertente da qualidade dos cuidados em saúde, se torna mais importante (Mitchell *et al.*, 2009).

Não podemos ainda deixar de refletir sobre os diferentes focos que se impõem a esta prática na Enfermagem: a trombocitopenia encontra-se relacionada com a utilização frequente de heparina; mesmo quando a exposição é mínima existe risco de trombocitopenia; a heparina é-nos apresentada em várias concentrações e formulações, pelo que aumenta o risco de erro com a preparação da diluição; e vários estudos têm sugerido que a heparina está associada a erros de medicação (McNulty, Katz & Kim, 2005).

Por outro lado, alguns estudos sugerem que o *flush* de soro fisiológico é custo-eficaz, adequado, com o benefício de não apresentar os efeitos adversos da heparina e pelo facto de não possuir diversas apresentações e/ou necessidade de preparação de acordo com diferentes concentrações (Kaneko *et al.*, 2004; Pumarola *et al.*, 2007; Bertoglio *et al.*, 2012; Schallom, Prentice, Sona, Micek & Skrupky, 2012; Goossens *et al.*, 2013).

O estudo realizado por Sona, Prentice & Schallom (2012) a 2.000 enfermeiros dos Estados Unidos da América que exercem funções em cuidados intensivos procurou avaliar as práticas de permeabilização e *flushing* de CVC comparando o soro fisiológico com as soluções de heparina, mostrou que a maioria dos enfermeiros (64.6%, IC 95%=60.86%-68.34%) relataram a utilização exclusiva de soro fisiológico para lavar CVC e manter a permeabilidade. Para as soluções que contêm heparina, a concentração e volume usado varia. Os volumes mais comumente relatados foram 10 mL de solução salina (63%, 95% IC=59.18%-66.82%) e 3 ml de heparina (50.2%, IC 95%= 43.5%-56.9%). Neste sentido os autores puderam concluir que as práticas de *flushing* de CVC variam amplamente, existindo uma inconsistência atual em práticas, mas que a utilização exclusiva de soro fisiológico para manter a permeabilidade dos CVC tem sido adotada por muitas Unidades de Cuidados Intensivos apesar de esta prática não se encontrar apoiada em evidência.

Esta realidade acresce de significado porque a maioria das guidelines existentes para a manutenção de CVC não são baseados em evidências e não se identificam quaisquer recomendações que recomendem *flush* apenas com soro fisiológico (Anderson, Mitchell, Williams & Umscheid, 2010). Ao considerar estas lacunas, a RNAO (2008) identificou esta temática como uma prioridade de investigação que aportaria benefícios muito significativos para a redução de eventos adversos.

Neste ponto importa referir que ainda não se estabeleceu o maior grau de recomendação existindo porém um protocolo publicado pelo *Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group* pertencente à *Cochrane Collaboration* (López-Briz *et al.*, 2010) intitulado “Heparin versus 0.9% sodium chloride intermittent flushing for prevention of occlusion in central venous catheters in adults” o que legitima, a acesa controvérsia entre os profissionais de saúde nas últimas décadas (Alexander, 2010).

Somos, então, compelidos a refletir sobre o panorama nacional dos serviços de saúde hospitalares... e neste âmbito surge a questão: fará sentido a utilização de heparina, tendo em conta os seus riscos e benefícios? Foi neste contexto que se nos impôs a necessidade de investigar sobre a decisão de utilizar solução heparinizada ou de cloreto de sódio 0,9% na permeabilidade dos CVC o que envolve uma profunda análise crítica fundamentada na evidência científica.

Porque é premente que a prática clínica seja sensível e envide o cumprimento escrupuloso da melhor evidência disponível (Ramalho, 2005; Pearson, Wiechula, Court & Lockwood, 2005), o presente estudo pretende reunir e sistematizar os resultados da eficácia da utilização da heparina em comparação com o soro fisiológico na permeabilidade dos cateteres venosos centrais em adultos, visando atingir o maior nível de evidência e grau de recomendação (A – Revisão Sistemática com meta-análise) de modo a documentar o “estado da arte” e atestar/ suportar que as decisões clínicas se baseiam na melhor evidência disponível.

Consequentemente e com o intuito de situar a problemática foi enunciada a seguinte questão de investigação:

- *Qual é o flush mais eficaz para reduzir as taxas de oclusão dos cateteres venosos centrais em adultos?*

Visando aportar respostas orientadoras e delimitar o campo de pesquisa desta revisão definiu-se como objetivo:

- Determinar a eficácia do *flush* das soluções heparinizadas em comparação com o *flush* de soro fisiológico 0,9% na permeabilidade de cateteres venosos centrais em adultos.

1 – Métodos

Para a realização desta revisão sistemática da literatura com meta-análise e para conseguirmos responder à questão de investigação anteriormente formulada foram adotados os princípios propostos pelo *Cochrane Handbook* (Higgins & Green, 2011) a referir: 1. Formulação da questão problema; 2. Localização e seleção dos estudos; 3. Avaliação crítica dos estudos; 4. Colheita de dados; 5. Análise e apresentação dos dados; 6. Interpretação dos resultados; 7. Aperfeiçoamento e atualização da revisão.

É importante salientar que previamente ao início da fase empírica do processo de investigação estabelecido se optou, embora se trate de um estudo secundário, por pedir o parecer da Comissão de Ética da Escola Superior de Saúde de Viseu (N.º 35/ 2013) por se reconhecer este procedimento como uma etapa fundamental do processo de investigação e que embora não seja obrigatório, atestou o cumprimento dos requisitos éticos e a adequada metodologia científica adotada (cf. Anexo I).

Inicialmente consultámos a base de dados da biblioteca da Escola Superior de Saúde de Viseu (ESSV), o Repositório Científico da Escola Superior de Enfermagem de Coimbra (ESEnfC), o Repositório da Universidade de Aveiro e a base de dados da Revista de Enfermagem Referência no sentido de aprofundar os conhecimentos sobre o tema e apurar as necessidades de investigação e níveis de evidências sugeridas. Para o efeito, devemos salientar a importância da revisão sistemática da literatura realizada por Encarnação & Marques (2013).

De seguida e tendo por base que de acordo com as orientações emanadas pela *Colaboração Cochrane* e pela *Colaboração Joanna Briggs Institute* ainda não é consensual se a estratégia de pesquisa deva incluir literatura cinzenta, decidiu-se apenas incluir estudos publicados e indexados em bases de dados científicas por considerarmos a publicação (divulgação dos resultados) como um passo essencial no processo de investigação (Fortin, 2009) e fulcral para o crescimento da Enfermagem enquanto ciência, disciplina e profissão.

A localização e seleção de estudos teve por base um processo constituído por três etapas:

- 1) Foi realizada uma pesquisa inicial naturalista limitada à MEDLINE e CINAHL, seguida de uma análise das palavras nos títulos e resumos, e dos termos de

indexação usados para descrever os estudos. De seguida optámos por confirmar se os termos preliminares constituíam descritores MeSH através do site <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> tendo obtido resposta positiva para:

#1 MeSH descriptor “catheterization, central venous” (explode all trees);

#2 MeSH descriptor “Heparin” (explode all trees);

#3 MeSH descriptor “Sodium Chloride” (explode all trees).

- 2) A segunda pesquisa foi realizada entre Dezembro de 2013 e Fevereiro de 2014 e compreendeu pesquisas eletrónicas nas seguintes bases de dados – CINAHL Plus with Full Text, MedicLatina, MEDLINE with Full Text, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Nursing & Allied Health Collection: Comprehensive (via EBSCO); Elsevier - Science Direct (via b-on – Online Knowledge Library); JBI Library; Scopus; Scielo - Scientific Electronic Library Online; Google Académico (para extração dos artigos em texto completo que não se obtenham por outros meios) – através da conjugação booleana de todos os descritores identificados:

#4 [#1 AND #2 OR #3] (title);

#5 [#1 AND #2 AND #3] (subject);

#6 [#1 AND #2 AND #3] (title and abstract);

- 3) Por fim, a lista das referências bibliográficas de todos os estudos identificados foram analisados para a extração de estudos adicionais.

Para obtermos mais informações ainda utilizámos o motor de busca da internet Google, com o objetivo de obter textos completos de alguns estudos.

Assim, a primeira amostra selecionada ficou composta por 3.762 estudos, contudo, devido ao tamanho da amostragem foram aplicados limitadores de pesquisa, tendo apenas sido considerados os estudos que auferissem dos seguintes requisitos:

- Estudos publicados em Inglês, Espanhol e Português, sendo os demais excluídos;
- Estudos com data de publicação de 2000 até à atualidade. A justificação deste limite temporal relaciona-se com o facto de como não existe nenhuma revisão sistemática da literatura estaríamos a excluir estudos importantes se restringíssemos o limite temporal para o período que a maioria dos autores aponta como a “melhor evidência disponível” (período compreendido entre 2 a 5 anos). À semelhança do nosso processo também a *Colaboração Cochrane* procede deste modo, sendo as

datas de publicação das atualizações das revisões subsequentes aos limites temporais fixados na primeira revisão publicada.

Para sistematizar a aplicação destes requisitos e atestar a validade do processo da estratégia de pesquisa dos estudos, foram realizados testes de relevância conforme recomendado por Pereira & Bachion (2006) que consistem numa lista de perguntas claras e que devem ser respondidas pelos investigadores positiva ou negativamente, assumindo-se que são excluídos todos os estudos que obtenham pelo menos uma negação e são compostos pela aplicação dos limitadores de pesquisa.

É de salientar que previamente à aplicação dos testes de relevância e conseqüente seleção dos estudos, o processo foi precedido de um pré-teste do instrumento utilizado. O nosso procedimento deveu-se ao facto de considerarmos que ao realização do pré-teste é fulcral e indispensável, porque por um lado permite corrigir ou modificar o instrumento, resolver problemas imprevistos e alterar a redação ou modificar a ordem das questões (Fortin, 2009). Nesse sentido, podemos afirmar que o instrumento de triagem foi validado através de um *estudo preliminar* em que os dois investigadores aplicaram e avaliaram a aplicabilidade do instrumento a uma amostra aleatória de títulos e resumos dos artigos identificados (Pereira & Bachion, 2006).

O processo da estratégia de pesquisa pormenorizado e especificado para cada base de dados pode ser consultado no Quadro 1.

Quadro 1 – Estratégia de pesquisa

	Frase booleana	Base de dados	Artigos identificados	Artigos após aplicação do limitador data publicação
S1	SU catheterization, central venous AND SU Heparin AND SU Sodium Chloride	EBSCO	38	31
		CINAHL Plus with Full Text		CINAHL Plus with Full Text (n=4)
		MedicLatina		MedicLatina (n=0)
		MEDLINE with Full Text		MEDLINE with Full Text (n=22)
		Cochrane Database of Systematic Reviews		Cochrane Database of Systematic Reviews (n=0)
		Cochrane Central Register of Controlled Trials		Cochrane Central Register of Controlled Trials (n=5)

			Nursing & Allied Health Collection: Basic e Comprehensive		Nursing & Allied Health Collection: Basic e Comprehensive (n=0)
S2	TI catheterization, central venous AND TI Heparin OR TI Sodium Chloride	EBSCO	CINAHL Plus with Full Text MedicLatina MEDLINE with Full Text Cochrane Database of Systematic Reviews Cochrane Central Register of Controlled Trials Nursing & Allied Health Collection: Basic e Comprehensive	3.075	869 CINAHL Plus with Full Text (n=119) MedicLatina (n=2) MEDLINE with Full Text (n=682) Cochrane Database of Systematic Reviews (n=1) Cochrane Central Register of Controlled Trials (n=64) Nursing & Allied Health Collection: Basic e Comprehensive (n=1)
S3	(Catheterization AND Heparin) OR Sodium Chloride	JB I Library		18	0
S4	Catheterization, central venous AND Heparin AND Sodium Chloride	b-on – Online Knowledge Library Scopus	Elsevier - Science Direct	594	511
S5	Catheter* AND Heparin	Scielo - Scientific Electronic Library Online		37	34
				3.762	1.445

No decorrer da aplicação do teste de relevância I (cf. Quadro 2) pelo investigador principal através da leitura dos títulos dos estudos, estes reduziram-se para 1.445 devido à exclusão de 124 estudos por se encontrarem duplicados e 2.193 por não se encontrarem na data de publicação e nos idiomas definidos.

Quadro 2 – Teste de Relevância I

Questões	Sim	Não
1. O estudo está de acordo com o tema investigado?		
OPERACIONALIZAÇÃO		
<ul style="list-style-type: none"> O estudo aborda o efeito da heparina e do soro fisiológico na permeabilidade dos CVC. 		
2. O estudo foi publicado dentro do tempo estipulado para o projeto?		
OPERACIONALIZAÇÃO		
<ul style="list-style-type: none"> Estudos publicados entre Janeiro de 2000 e Fevereiro de 2014. 		
3. O estudo foi publicado no idioma estipulado para o projeto?		
OPERACIONALIZAÇÃO		
<ul style="list-style-type: none"> Estudos publicados em Inglês, Espanhol e Português. 		
4. O estudo encontra-se disponível em <i>full text</i>, os autores podem ser contactados ou ser obtido por outras fontes?		
5. O estudo envolve seres humanos?		
Fonte: Adaptado de Pereira & Bachion (2006).		

Seguidamente, os títulos dos estudos que previamente foram submetidos ao teste de relevância I foram novamente submetidos à mesma avaliação mas por dois investigadores de forma independente o que permitiu excluir 124 estudos.

Depois deste procedimento os títulos e resumos dos restantes 1.321 estudos foram submetidos ao teste de relevância II (cf. Quadro 3) que permitiu excluir 1.292 estudos.

Quadro 3 – Teste de Relevância II

Questões	Sim	Não
1. O estudo está de acordo com o tema investigado?		
OPERACIONALIZAÇÃO		
<ul style="list-style-type: none"> O estudo aborda o efeito da heparina e do soro fisiológico na permeabilidade dos CVC. 		
2. O estudo foi publicado dentro do tempo estipulado para o projeto?		
OPERACIONALIZAÇÃO		
<ul style="list-style-type: none"> Estudos publicados entre Janeiro de 2000 e Fevereiro de 2014. 		
3. O estudo foi publicado no idioma estipulado para o projeto?		
OPERACIONALIZAÇÃO		
<ul style="list-style-type: none"> Estudos publicados em Inglês, Espanhol e Português. 		
4. O estudo envolve seres humanos?		
Fonte: Adaptado de Pereira & Bachion (2006).		

A partir deste ponto foram analisados os artigos em texto completo (n=29), tendo por base a aplicação de critérios mais rigorosos que foram estabelecidos com base na metodologia PIC[O]D (Ramalho, 2005) e que se encontram apresentados no quadro 4. Neste processo foram excluídos 24 estudos, tendo o *corpus* sido reduzido para 5 estudos.

É de referir que o estudo realizado por Goossens *et al.* (2013) foi incluído apesar de não respeitar inteiramente o critério de inclusão referente aos participantes porque 3.5% dos utentes têm idades inferiores a 18 anos. Contudo por se tratar de um estudo bem desenhado, a percentagem de utentes que não cumpriram o critério ser ínfima e sobretudo porque a exclusão deste estudo poria em causa as inferências realizadas em relação aos CVC totalmente implantados optámos pela inclusão do mesmo refletindo sobre este viés assumido na discussão dos resultados.

A análise da bibliografia dos artigos de referência identificados durante a estratégia de pesquisa permitiu ainda a inclusão de 1 estudo, totalizando o *corpus* 6 estudos.

Quadro 4 – Critérios de Inclusão para o *Corpus* do Estudo de acordo com a metodologia PIC[O]D.

Critérios de seleção	Critérios de Inclusão
Participantes	Esta revisão considerou os estudos que incluíram utentes com cateteres venosos centrais (de qualquer tipo). Apenas incluiu adultos com 18 anos ou mais, em ambiente hospital e ambulatório. Como critérios de exclusão foram rejeitados estudos que incluíram utentes com perturbações da coagulação, doença hemorrágica, com antecedentes de alergia à heparina, que cumpriram tratamentos prolongados com fármacos anticoagulantes por via oral ou sistémica e com indicação para cirurgia abdominal ou ortopédica.
Intervenção / Fenómenos de interesse	Esta revisão considerou os estudos que compararam a eficácia de diferentes soluções de lavagem (<i>flush</i>) para manter a permeabilidade dos diferentes tipos cateteres venosos centrais.
Comparações	Foram consideradas as comparações entre todas as soluções heparinizadas enunciadas na literatura versus soro fisiológico 0,9%.
Outcomes / Resultados	Esta revisão considerou os estudos que incluíram a "taxa de oclusão" e "taxas de complicações relacionadas com trombocitopenia". Neste sentido, esta revisão analisou dois tipos de resultados: <ol style="list-style-type: none"> 1) <i>Outcome</i> primário (taxa de oclusão); 2) <i>Outcome</i> secundário (taxa de outras complicações). <ol style="list-style-type: none"> a) Taxas de complicações relacionadas com trombocitopenia (ex: hemorragia, baixa contagem plaquetária laboratorial...). <p>Como os dados sintetizados permitiram foram realizadas meta-análises adicionais por subgrupos dividindo as análises em três grupos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Tipo de cateter venoso central; 2) Estudos com o mesmo desenho de investigação; 3) Tipo de contexto ("setting").

Desenho	Este estudo apenas considerou para inclusão os estudos experimentais, incluindo ensaios clínicos randomizados e controlados, estudos controlados não-randomizados; e estudos quasi-experimentais, inclusive os estudos <i>antes-e-depois</i> e estudos <i>coorte</i> .
----------------	--

Para realizar a avaliação crítica, os estudos selecionados foram avaliados por dois revisores com experiência do método isoladamente antes da inclusão na revisão e nenhum teve conhecimento dos resultados da análise em qualquer momento deste processo conforme preconizado por Higgins & Green (2011). Assim utilizámos três instrumentos a referir: a “Grelha para avaliação crítica de um artigo descrevendo um ensaio clínico prospectivo, aleatorizado e controlado” do Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência da Faculdade de Medicina de Lisboa que apenas considera “estudos de qualidade” os que obtêm um score igual ou superior a 75% (Bugalho & Carneiro, 2004; Carneiro, 2008); o “JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort and Case-control studies” que segundo o consenso dos autores consideraram “estudos de qualidade” os que obtêm até um máximo de duas respostas negativas (Joanna Briggs Institute [JBI], 2012; 2014); e o instrumento padronizado de avaliação crítica da *Colaboração Cochrane* através do software *Cochrane Collaboration’s Review Manager* (RevMan 5.2.8; <<http://ims.cochrane.org/RevMan>>).

Na ausência de consenso, entre os revisores, as divergências que surgiram forma resolvidas por meio de discussão com a inclusão de um terceiro revisor.

Para avaliar os estudos com desenhos experimentais, utilizámos a “Grelha para avaliação crítica de um artigo descrevendo um ensaio clínico prospectivo, aleatorizado e controlado” e para os estudos com desenhos descritivo-correlacionais do tipo *cohort* a “JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort and Case-control studies” (cf. Quadro 5 e 6 respetivamente) de acordo com o tipo de estudo que se pretendeu analisar.

Quadro 5 – Grelha para avaliação crítica de um artigo descrevendo um ensaio clínico prospectivo, aleatorizado e controlado.

VALIDADE DOS RESULTADOS	S	?	N	n/a
1. A gama de doentes foi bem definida?	2	1	0	n/a
2. O diagnóstico da doença estava bem caracterizado?	2	1	0	n/a
3. Os critérios de inclusão e exclusão são lógicos e claros?	2	1	0	n/a
4. Os doentes foram aleatorizados?	2	1	0	n/a
5. A aleatorização foi ocultada?	2	1	0	n/a
6. Os doentes foram analisados nos grupos para os quais tinham sido aleatorizados inicialmente (intenção de tratar)?	2	1	0	n/a
7. O método de aleatorização foi explicado?	2	1	0	n/a
8. A dimensão da amostra foi estatisticamente calculada?	2	1	0	n/a

9. Os doentes nos grupos em comparação eram semelhantes em termos dos seus factores de prognóstico conhecidos?	2	1	0	n/a
10. Com excepção do tratamento em estudo, todos os doentes foram tratados da mesma maneira?	2	1	0	n/a
11. Foi ocultado aos doentes o grupo a que pertenciam?	2	1	0	n/a
12. Foram ocultados aos investigadores os grupos em estudo?	2	1	0	n/a
13. Foram ocultados aos analisadores dos dados os grupos em estudo?	2	1	0	n/a
14. O seguimento (<i>follow-up</i>) final superior a 80%?	2	1	0	n/a

IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS

15. A dimensão do efeito terapêutico (RRR, RRA, NNT) foi importante?	2	1	0	n/a
16. A estimativa do efeito é suficientemente precisa (IC)?	2	1	0	n/a
17. Esse efeito tem importância clínica?	2	1	0	n/a

APLICABILIDADE DOS RESULTADOS

18. Os doentes do estudo são semelhantes aos da prática clínica do método individual?	2	1	0	n/a
19. Foram considerados todos os resultados clínicos importantes?	2	1	0	n/a
20. Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?	2	1	0	n/a

Fonte: Bugalho & Carneiro (2004); Carneiro (2008).

Quadro 6 – JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort and Case-control studies.

VALIDADE DOS RESULTADOS	S	?	N	n/a
1. A amostra é representativa da população em estudo (como um todo)?				
2. Os utentes são semelhantes na sua condição/ doença?				
3. O risco de erro foi minimizado em relação à seleção de casos e do controlo?				
4. Os <i>confounding factors</i> foram identificados e declaradas estratégias para lidar com os mesmos?				
5. Os resultados foram avaliados através de critérios objetivos?				
6. Os utentes foram seguidos durante um período de tempo suficiente?				
7. Os resultados dos utentes que se retiraram do estudo foram descritos e incluídos na análise?				
8. Os resultados foram medidos de forma confiável?				
9. A análise estatística utilizada foi apropriada?				

Fonte: Adaptado de JBI (2012; 2014).

O processo de análise implica uma de quatro respostas possíveis: 2 – Resposta afirmativa “sim”; 1 – pouco claro/possivelmente; 0 – resposta negativa “não” e n/a – não aplicável, sendo a cada uma das respostas atribuído o valor 2, 1, ou zero. Cada artigo é classificado através de um score, resultante da soma de todos os scores atribuídos a cada pergunta individual, normalizado para o número de questões aplicáveis ao estudo específico, sendo a classificação final a razão entre o score total e o máximo que poderá ser aplicável a cada estudo (Bugalho & Carneiro, 2004; Carneiro, 2008).

De seguida realizámos a colheita de dados que teve por base dois momentos específicos, a extração e a síntese dos dados.

Nesse sentido, os dados foram extraídos dos estudos incluídos no *corpus* como já descrito por dois revisores isoladamente, utilizando o instrumento “The Joanna Briggs

Institute data extraction form for systematic review of experimental/observational studies” (cf. Anexo II).

Os dados extraídos incluem detalhes específicos sobre as intervenções, a população, os métodos do estudo, os resultados relevantes para a questão em estudo, os objetivos específicos e estes foram sintetizados num “quadro de evidências” (Craig & Smyth, 2004). Nesta primeira organização foi considerado o tipo de desenho metodológico dos estudos, sendo a nossa base a classificação proposta por Fortin (2009), estudos de tipo descritivo: estudo descritivo simples, estudo de caso e inquéritos; estudos do tipo correlacional: descritivo-correlacional, correlacional e estudo de verificação de modelos teóricos; estudos de tipo experimental: estudos experimentais, estudos quasi-experimentais; revisões da literatura narrativas, sistemáticas e meta-análise.

Foram ainda contactados os autores dos estudos primários e secundários para obter informações ou dados em falta que necessitavam de esclarecimentos. As divergências que surgiram entre os revisores foram resolvidas por meio de discussão, ou com um terceiro revisor.

De seguida foram criadas tabelas específicas relativos às características dos estudos incluídos, aos estudos excluídos e respetivo motivo, bem como apresentado o resultado do consenso da avaliação crítica da qualidade dos estudos incluídos (cf. Apêndice I, II e III, respetivamente).

Os níveis de evidência e graus de recomendação foram estabelecidos a partir da classificação atualmente utilizada pela *Colaboração Joanna Briggs Institute* e embora estas informações Best Practice não sigam o formato usual de diretrizes de prática clínica, o seu desenvolvimento segue os processos recomendados pelo Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE) Collaboration e incluem recomendações para a prática. As recomendações são classificadas com base no nível de evidência que representam e sua adequação/relevância que sustentam (cf. Quadro 7).

Quadro 7 – Graus de recomendação.

Grau de Recomendação	Viabilidade	Adequação	Significante	Eficácia
A	Suporte forte merece aplicação	Suporte forte merece aplicação	Suporte forte merece aplicação	Suporte forte merece aplicação
B	Suporte moderado merece considerar-se a aplicação	Suporte moderado merece considerar-se a aplicação	Suporte moderado merece considerar-se a aplicação	Suporte moderado merece considerar-se a aplicação
C	Não suportado	Não suportado	Não suportado	Não suportado

Fonte: JBI (2013) Adaptado de <http://joannabriggs.org/jbi-approach.html#tabbed-nav=Grades-of-Recommendation>.

Para a síntese dos dados e no caso de os estudos incluídos serem semelhantes em termos de população e intervenções, os dados quantitativos foram, sempre que possível, agrupados e realizada meta-análise estatística com recurso ao software Cochrane Collaboration's Review Manager (RevMan 5.2.8; <<http://ims.cochrane.org/RevMan>>). Todos os resultados foram sujeitos a dupla entrada de dados.

Os resultados foram expressos em risco relativo (RR) com intervalos de confiança de 95% (IC 95%) por nos encontrarmos na presença de dados dicotómicos (dados categóricos). Na ausência de heterogeneidade significativa, foi utilizado o modelo de efeitos fixos quando se combinaram estudos. Na presença de heterogeneidade significativa foram realizadas análises alternativas com recurso ao modelo de efeitos aleatórios (Pocinho, 2008; JBI, 2012; 2014; Santos & Cunha, 2013). A heterogeneidade foi avaliada estatisticamente através do cálculo do qui-quadrado e de os testes padrão aplicáveis.

Para explicar as variações das estimativas meta-analíticas do tratamento foram ainda exploradas as análises de subgrupos para especificar as diferenças populacionais, de intervenção e a qualidade dos estudos.

Quando não foi possível extrapolar os resultados a nível estatístico, estes foram apresentados em forma de narrativa, incluindo tabelas e figuras para auxiliar na apresentação de dados quando necessário.

Podemos portanto resumir todo o processo de seleção do *corpus* do estudo através do seguinte fluxograma (cf. Figura 1).

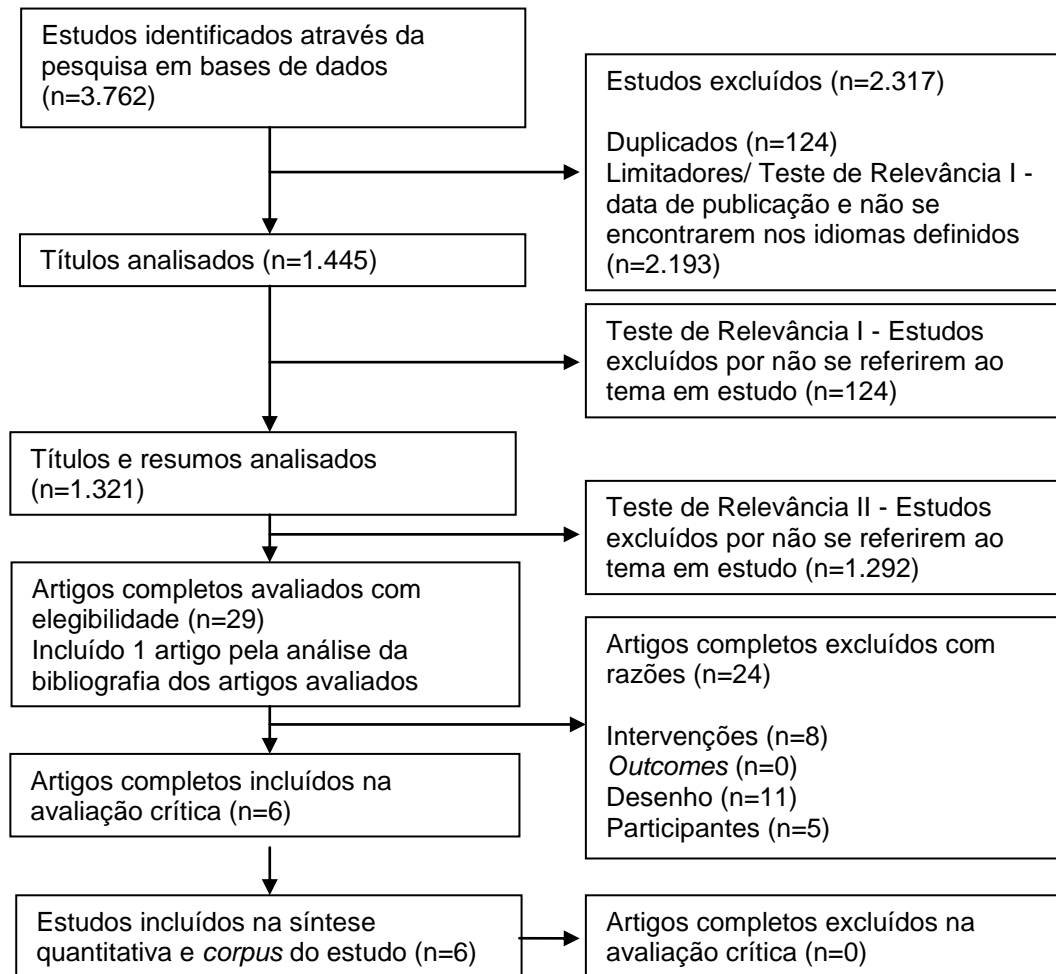


Figura 1 – Fluxograma representativo das etapas de refinamento do corpus do estudo.

2 – Resultados

De todos os estudos identificados através do método explicado na secção anterior apenas seis foram selecionados para o corpus do estudo: cinco randomized controlled trials (Rabe *et al.*, 2002; Kaneko *et al.*, 2004; Pumarola *et al.*, 2007; Schallom *et al.*, 2012; Goossens *et al.*, 2013) e um estudo descritivo-correlacional retrospectivo do tipo coorte (Bertoglio *et al.*, 2012).

Seguidamente apresentamos uma síntese descritiva dos aspetos mais importantes dos principais resultados da análise dos estudos selecionados. Os mesmos, foram, ainda, foram agrupados e organizados num “quadro de evidências” de modo a responder à questão de investigação enunciada anteriormente:

- *Qual é o flush mais eficaz para reduzir as taxas de oclusão dos cateteres venosos centrais?*

O quadro de evidências (cf. Quadro 8) resume as características e dimensões dos estudos, de forma a facilitar a sua compreensão e comparação, nomeadamente o tipo de estudo, características da população, intervenções, principais resultados e conclusões, bem como o score da análise crítica da qualidade.

No que concerne ao estudo apresentado por Rabe *et al.* (2002) estes procuraram comparar a utilização de heparina com soluções de vitamina C e soro fisiológico. Os participantes do estudo foram selecionados aleatoriamente e apenas foram incluídos utentes com mais de 18 anos (adultos e idosos) e com um sistema de coagulação adequado, definido como tempo de protrombina de 25% ou mais do que o normal e a contagem plaquetária de 25000/ μ l ou mais. Neste processo foram incluídos um total de 99 utentes divididos em três grupos sendo constituído cada um com 33 elementos: um em que foi utilizado *flush* de soro fisiológico 0.9%, outro em que foi utilizado *flush* de vitamina C 200mg/ml e outro com *flush* de heparina 5000UI/ml. Neste processo é importante referir que na comparação dos parâmetros laboratoriais e clínicos os grupos apenas apresentaram diferenças estatisticamente significativas ($p=0.04$) na contagem de plaquetas; e que foi utilizada a via distal de lúmen 16G em todos os participantes, sendo inseridos 0,5ml da respetiva solução com uma seringa de 1ml. De 2 em 2 dias até o máximo de 20 dias foram aspirados 10ml de sangue utilizando uma seringa de 20ml. Se fosse retirado sangue da linha esta era considerada permeável e preenchido novamente com 0.5ml da respetiva

solução. Caso não fosse retirado sangue o lúmen era considerado obstruído. Nesta situação não foram realizadas quaisquer tentativas de restaurar a permeabilidade e foram utilizados os restantes 2 lumens para propósitos clínicos exclusivamente. Os autores com base nos resultados concluem que a utilização intermitente de anticoagulantes em CVC aumenta o tempo da permeabilização sendo a solução de heparina (5000 IU/ml) um anticoagulante útil para este fim, enquanto a solução de vitamina C não prolonga a permeabilidade do cateter. Ainda assim a utilização de heparina numa menor concentração poderia, segundo os autores, ser uma solução eficaz, tendo em conta os seus efeitos adversos.

Quanto ao estudo de Kaneko *et al.* (2004) os autores desenharam um RCT que contou com 48 utentes com mais de 18 anos (adultos e idosos) submetidos a colocação de cateter central de duplo lúmen para hemodiálise em meio hospitalar e que foram divididos aleatoriamente em dois grupos, o grupo experimental (n=26) onde foi apenas realizado um *flush* de 20 ml de soro fisiológico; e o grupo de controlo (n=22) onde foi realizado um *flush* de 20 ml de soro fisiológico seguido de um *lock* de 2 ml de heparina numa concentração de 1000 UI/ml. Foram definidos como critérios de exclusão os problemas de coagulação, doenças hemorrágicas, indicação para cirurgia abdominal ou ortopédica e doentes que cumprissem terapêutica anticoagulante. O objetivo do estudo foi comparar a eficácia de duas soluções de *flush* para a manutenção da permeabilidade de um cateter central impregnado com urokinase para hemodiálise (soro fisiológico versus heparina). O *flush* foi realizado depois de cada sessão de hemodiálise e a heparina e soro fisiológico removidos dos lúmens antes de cada sessão de hemodiálise. Foram realizadas mensurações de medidas hematológicas e marcadores de coagulação. Os autores inferem com base nos seus resultados que o soro fisiológico é suficiente para manter a permeabilidade dos cateteres centrais de duplo lúmen para hemodiálise porque não existe significância estatística no número de cateteres obstruídos entre os dois grupos ($p=0.8599$), sem causarem deterioração da coagulação sanguínea e possibilita prevenir os potenciais efeitos adversos causados pela utilização da heparina.

Em relação ao estudo efetuado por Pumarola *et al.* (2007) os autores realizaram um RCT que teve como objetivo estabelecer um protocolo de atuação para os enfermeiros na manutenção da permeabilidade do CVC. Para isso, numa primeira fase compararam a utilização de heparina em diferentes diluições e, numa segunda fase, compararam o soro fisiológico com a solução de heparina a 100UI/ml. Os participantes selecionados estavam internados numa unidade de cuidados intensivos e foram excluídos do estudo todos aqueles que tivessem alterações da coagulação sanguínea (plaquetas $<50000/\text{mm}^3$ e/ou tempo de protrombina $<60\%$ e/ou tempo de tromboplastina parcial ativada > 40 segundos), que realizassem tratamento com anticoagulantes e/ou que apresentassem alterações da

coagulação após 24 horas da inserção do CVC e/ou que iniciassem terapêutica no lúmen em estudo e/ou que estivessem a participar noutro ensaio clínico. O estudo desenvolveu-se em duas fases. Na primeira fase foi comparada a permeabilidade da via medial de dois grupos (experimental e controlo), um utilizando heparina numa concentração de 500UI/5cc e outro numa concentração de 100UI/5cc. A permeabilidade do cateter foi avaliada às 24h e no momento da sua remoção, considerando os acontecimentos como dicotómicos permeável ou não permeável. Foi realizada “proteção” dos lumens com uma compressa esterilizada impregnada iodopovidona gel e a permeabilidade foi definida como aspiração bem-sucedida de sangue através do lumens do CVC. Nesta primeira fase, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas quanto à permeabilidade dos CVC ($p=0.937$), porque dos 107 CVC no grupo da heparina com concentração de 100UI/ml apenas dois (4.9%) dos 41 cateteres ficaram obstruídos. Por outro lado, dos 66 CVC do grupo experimental em que se utilizava heparina numa concentração de 100UI, apenas três (4.5%) perderam a permeabilidade. Na segunda fase foi comparada a utilização de heparina numa concentração de 100UI/5ml com o soro fisiológico 5ml. Os resultados foram avaliados às 24 e 72 horas e no momento da alta, tendo-se apurado que todos os cateteres permaneceram permeáveis, não se verificando diferenças estatisticamente significativas ($p=0.744$). No último controlo encontravam-se permeáveis 25 CVC dos 57 do grupo experimental (soro fisiológico) e 18 CVC dos 38 do grupo de controlo (heparina 100UI). Os autores apontam como conclusão que o *flush* de soro fisiológico 0,9% é igualmente eficaz à solução de heparina 100 UI ou 500UI para manter a permeabilidade dos CVC. Contudo referem que as suas conclusões não são passíveis de implementar em cateteres do tipo *Hickman* ou *Port-a-cath*.

Quanto ao estudo de Bertoglio *et al.* (2012) os autores realizaram um estudo descritivo-correlacional retrospectivo do tipo coorte que contou com 610 utentes do foro oncológico adultos, durante um período mínimo de *follow-up* de 12 meses e teve como objetivo determinar a eficácia do *flush* de soro fisiológico 0.9% com uma solução heparinizada na prevenção da obstrução irreversível (definida como incapacidade de restaurar a permeabilidade do cateter após a realização de três tentativas sucessivas) de CVC totalmente implantados. A permeabilidade do cateter foi avaliada todos os meses ou no fim de cada tratamento de quimioterapia ou nutrição parentérica. Assim, foram definidos dois grupos e especificado o fator de exposição de cada um: grupo A no qual se aplicou *flush* de Heparina 500UI/ 10ml SF ($n=297$) e o grupo B que recebeu *flush* de 10 ml de soro fisiológico 0.9% ($n=313$). Neste processo e apesar de o estudo ser de natureza retrospectiva foram cumpridos vários pressupostos de homogeneidade entre os grupos de estudo: foi implantado o mesmo tipo de cateter a todos os utentes e definidos os mesmos

procedimentos de manipulação. Entre os dois grupos, apenas se registaram diferenças significativas ($p < 0.001$) na etiologia do cancro, especificamente no cancro do estômago e quanto ao local de acesso do cateter, a referir na veia jugular interna. Os autores justificaram estas diferenças do local de acesso devido a protocolos hospitalares que definem menor incidência de complicações pós-operatórias quando comparadas com os cateteres inseridos na veia subclávia. Quanto ao risco de viés, os autores definiram especificamente os procedimentos de avaliação dos resultados, no entanto os avaliadores tinham conhecimento quanto ao fator de exposição de cada grupo, não existindo cegamento/ocultação. No sentido de controlar as variáveis externas e atestar a validade externa do estudo, os autores efetuaram ainda uma análise múltipla (*hazard Cox's model*) dos fatores que poderiam interferir com os resultados (a idade, o tipo de tumor, o estadió da doença, o uso de quimioterapia ou nutrição parentérica, a posição e o local de acesso do cateter). Os resultados não mostram diferenças estatisticamente significativas entre as duas soluções utilizadas no *flush*, a utilização de solução heparinizada e de soro fisiológico na manutenção da permeabilidade dos CVC tanto na análise univariada ($p=0.90$) como na análise multivariada (*Hazard Ratio* - 1.2; 95% IC: 0.6-2.5; $p=0.7$). Quanto à incidência de complicações (por exemplo: infeção, rutura do cateter...) também não se verificaram diferenças estatisticamente significativas ($p=0.58$) entre os dois grupos. Os autores concluíram que o soro fisiológico é tão eficaz como a solução heparinizada, podendo ser utilizado na manutenção da permeabilidade dos cateteres venosos centrais totalmente implantados em utentes do foro oncológico.

No que respeita ao estudo de Schallom *et al.* (2012) os autores realizaram um RCT constituído por 341 utentes perfazendo um total de 709 vias de CVC testadas. O principal objetivo do estudo foi comparar a utilização de uma solução heparinizada ($n=314$) com o soro fisiológico 0.9% ($n=395$) na manutenção da permeabilidade do CVC em adultos. Para isso foram estabelecidos como critérios de inclusão que os utentes teriam de ter colocação de CVC com vários lumens realizada pelos profissionais de saúde da instituição que acolheu o estudo e os CVC terem um intervalo de tempo de colocação ≤ 12 horas. Como critérios de exclusão estabeleceram-se todas as restantes tipologias de CVC além das de inclusão, e os CVC de vários lumens que foram utilizados para realização de hemodiálise; alergia conhecida a heparina; utentes com o diagnóstico de trombocitopenia induzida por heparina; risco de hemorragia; idade inferior a 18 anos; e gravidez. Neste sentido, os autores avaliaram os seguintes parâmetros: funcionalidade, retorno de sangue, trombocitopenia induzida por heparina e infeção do CVC. A avaliação da permeabilidade foi efetuada, a cada 8 horas, nas vias sem perfusão contínua e durante todo o tempo de internamento do utente na unidade de cuidados intensivos e foi definida obstrução do CVC como a incapacidade de

retirar sangue e de aplicar *flush* no lúmen. Os resultados apontam que não se verificaram diferenças significativas entre as duas soluções, registando-se 3.8% de cateteres obstruídos no grupo da heparina e 6.3% no grupo do cloreto de sódio 0.9% (RR= 1.66; IC 95%= 0.86-3.22; $p=0.136$). Os episódios de trombocitopenia induzida por heparina e infeção do cateter foram semelhantes em ambos os grupos. Pelo facto de ambas as soluções de *flush* terem taxas semelhantes de obstrução, os autores inferem que soro fisiológico pode ser preferível para a manutenção de CVC, quando usados por pouco tempo, em relação à heparina dado os seus efeitos secundários e riscos associados.

Goossens *et al.* (2013) desenharam um RCT que contou com 802 utentes do foro oncológico com CVC totalmente implantados. Neste processo foram incluídos os utentes com mais de um ano de idade e com uma suficiente esperança média de vida que permitisse completar o *follow-up* de 180 dias no centro que acolhia o estudo. Como critérios de exclusão foram excluídos os utentes incapazes de dar o seu consentimento informado, que não suportassem a realização de radiografias ao tórax no pós-operatório, a quem estava a ser administrada heparina intravenosa, com história de trombocitopenia induzida por heparina, com testes de coagulação anormais (contagem de plaquetas $<40\ 000/\text{mm}^3$ ou $1\ 000\ 000/\text{mm}^3$) e que se encontrassem a participar em outros ensaios clínicos. Os utentes foram aleatorizados por dois grupos: no grupo experimental ($n=398$) foram realizados *flush* com heparina 300UI/ 3ml apenas antes de se remover a agulha do CVC e no grupo de controlo ($n=404$) foram realizados *flush* com 10 ml de soro fisiológico 0.9% antes e depois das colheitas de sangue, no fim da administração de terapêutica intravenosa e 20 ml de soro fisiológico 0.9% no final da administração de hemoderivados ou de nutrição parenteral. Foi definido como *outcome* primário a obstrução do CVC (impossibilidade de aspirar 2.7ml de sangue embora se conseguisse realizar *flush*) e como *outcome* secundário as infeções/ bacteriemia relacionada com CVC e todos os outros problemas relacionados. Os resultados apontaram que a taxa de incidência do *outcome* primário foi de 3.7% (IC 95%= 2.91%-4.69%) e 3.92% (IC 95%= 3.09%-4.96%) nos grupos do soro fisiológico e heparina respetivamente e o risco relativo foi de 0.94% (IC 95%= 0.67%-1.32%). As infeções relacionadas com CVC foram de 0.03 por 1000 dias de cateter no grupo do soro fisiológico e 0.10 por 1000 dias de cateter no grupo da heparina. Um dos utentes do grupo que recebeu o *flush* de heparina desenvolveu TIH. Com base nos resultados obtidos os autores concluem que o soro fisiológico é uma solução eficaz para *flush* de CVC totalmente implantados quando combinado com um protocolo rígido de inserção e manutenção.

Os principais resultados dos estudos incluídos já apresentados, suas características e análise crítica da qualidade, bem como a extração dos eventos dicotômicos relativos aos *outcomes* em estudo são apresentados no Quadro 8.

Quadro 8 – Principais resultados dos estudos incluídos no *corpus* de estudo.

Autor/ Ano/ País	Tipo de Estudo/ População	Intervenções		Resultados/ Outcomes	Conclusões	Análise crítica da qualidade
		Experimental	Controlo			
Rabe <i>et al.</i> , 2002 (Alemanha)	RCT/ n=99 Participantes com mais de 18 anos hospitalizados e com CVC de triplo lúmen	<i>Flush</i> com Heparina 5000UI/ml	<i>Flush</i> com soro fisiológico 0.9% <i>Flush</i> com vitamina C 200mg/ml	Existem diferenças estatisticamente significativas na comparação da permeabilidade dos cateteres entre a solução de heparina (5000 UI/ml) e o soro fisiológico 0.9% ($p < 0.04$, teste de log- rank). <u>CVC não permeáveis:</u> Heparina: 3/33 Soro fisiológico: 9/33	As soluções heparinizadas são mais eficazes quando comparadas com o soro fisiológico na manutenção da permeabilidade dos CVC.	80%
Kaneko <i>et al.</i> , 2004 (Japão)	RCT/ n=48 Participantes com mais de 18 anos hospitalizados e com CVC de duplo lúmen para hemodiálise	<i>Flush</i> de 20 ml de soro fisiológico	<i>Flush</i> de 20 ml de soro fisiológico + 2 ml de heparina 1000 UI/ml	Não existe significância estatística no número de cateteres não funcionantes ($p = 0.8599$). Não se verificaram complicações associadas à utilização de heparina. <u>CVC não permeáveis:</u> Heparina: 1/22 Soro fisiológico: 1/26	O soro fisiológico é suficiente para manter a permeabilidade do cateter central para hemodiálise.	75%
Pumarola <i>et al.</i> , 2007 (Espanha)	RCT/ n=95 Participantes adultos hospitalizados e com CVC de triplo lúmen	<i>Flush</i> com soro fisiológico 0.9%	<i>Flush</i> com Heparina 100UI/5ml	Não existe significância estatística no número de cateteres não funcionantes ($p = 0.744$). <u>CVC não permeáveis:</u> Heparina: 0/18 Soro fisiológico: 0/25	O soro fisiológico 0,9% é igualmente eficaz do que a solução de heparina 100 UI ou 500UI para manter a permeabilidade dos CVC.	85%
Bertoglio <i>et al.</i> , 2012 (Itália)	Estudo descritivo- correlacional retrospectivo (coorte)/ n=610 Utentes do foro oncológico com CVC totalmente implantados	<i>Flush</i> com Heparina 500UI/ SF	<i>Flush</i> com 10 ml de soro fisiológico 0.9%	Não existem diferenças estatisticamente significativas na análise univariada ($p = 0.90$) como na análise multivariada ($HR - 1.2$; 95% IC: 0.6-2.5; $p =$ 0.7). <u>CVC não permeáveis:</u> Heparina: 20/297 Soro fisiológico: 18/313	O soro fisiológico é tão eficaz como a solução heparinizada na manutenção da permeabilidade dos CVC totalmente implantados.	7 pontos

Schallom <i>et al.</i> , 2012 (EUA)	RCT/ lumens / n= 341 Utentes (adultos) com CVC de vários lúmens	n=709 / n=	<i>Flush</i> com Heparina 10UI/ml	com	<i>Flush</i> com 10 ml de soro fisiológico 0.9%	Não se verificaram diferenças significativas entre as duas soluções, registando-se 3.8% de cateteres obstruídos no grupo da heparina e 6.3% no grupo do cloreto de sódio 0.9% (RR= 1.66, IC 95%= 0.86-3.22; $p=0.136$).	O soro fisiológico pode ser preferível para a manutenção de CVC, quando usados por pouco tempo, em relação à heparina.	85%
						<u>CVC não permeáveis:</u> Heparina: 12/314 Soro fisiológico: 25/395		
Goossens <i>et al.</i> , 2013 (Bélgica)	RCT/ n= 802 Utentes do foro oncológico com CVC totalmente implantados	n= 802 do	<i>Flush</i> com Heparina 300UI/ 3ml	com	<i>Flush</i> com 10 ml de soro fisiológico 0.9%	A taxa de cateteres obstruídos foi de 3.7% e 3.92% nos grupos do soro fisiológico e heparina respetivamente. O risco relativo foi de 0.94% (IC 95%= 0.67%-1.32%).	O soro fisiológico é uma solução eficaz para <i>flush</i> de CVC totalmente implantados.	85%
						<u>CVC não permeáveis:</u> Heparina: 15/398 Soro fisiológico: 14/404		

Foi ainda alvo de análise o risco de viés dos estudos incluídos através da utilização do “the Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias” (Mulrow 1996; Higgins & Green, 2011) de modo a atestar a medição da qualidade dos estudos incluídos anteriormente realizada e essa avaliação foi replicada por um segundo revisor. Nesse sentido, apresentamos a avaliação do risco de viés usando uma figura que o sumaria e que apresenta todas as decisões em tabulação cruzada por estudo incluído (cf. Figura 2).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bertoglio et al. 2012	-	+	-	-	+	+	+
Goossens et al. 2013	+	+	-	-	+	+	+
Kaneko et al. 2004	+	-	-	-	+	+	+
Pumarola et al. 2007	+	+	?	-	-	+	+
Rabe et al. 2002	+	-	-	-	+	+	+
Schallom et al. 2012	+	+	-	-	+	+	+

Figura 2 – Resumo do risco de erro de acordo com a avaliação crítica dos revisores.

É ainda apresentada outra figura que aponta o peso em percentagem de todos os estudos para cada domínio (cf. Figura 3).

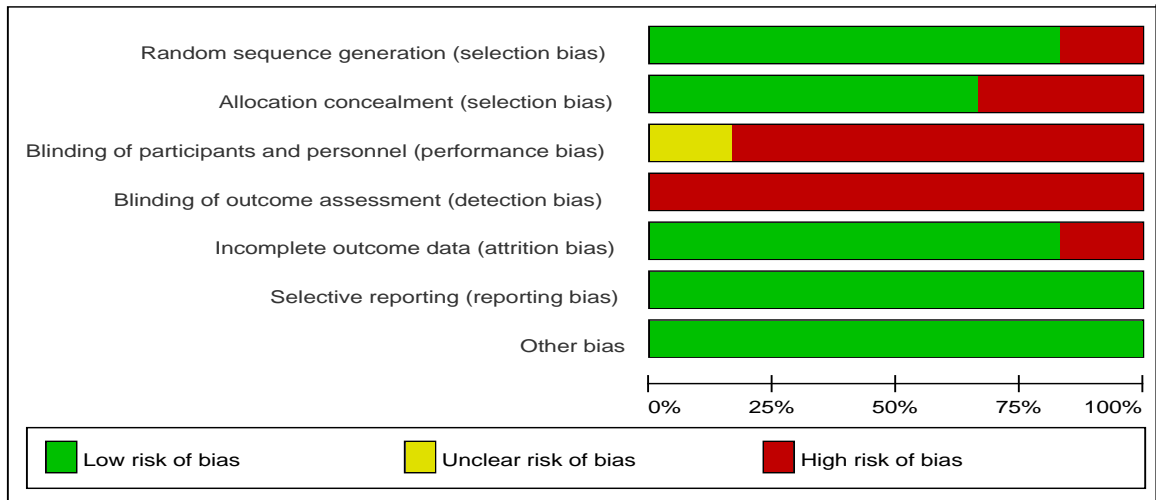


Figura 3 – Risco de erro de acordo com a avaliação crítica dos revisores em percentagem.

2.1 – Meta-análise dos resultados

A principal comparação da eficácia do *flush* das soluções heparinizadas com o *flush* de soro fisiológico 0,9% na permeabilidade de cateteres venosos centrais em adultos foi realizada através de três análises, por tipologia de CVC, pelo desenho dos estudos incluídos e *setting/* contexto.

Para a análise da tipologia dos CVC foi realizada uma meta-análise por subgrupos (CVC totalmente implantados, CVC com vários lúmens e CVC de acesso temporário para hemodiálise) e para a análise do desenho dos estudos incluídos também foi realizada uma meta-análise por subgrupos (estudos RCT e estudos *cohort*).

Para a verificação de existência de heterogeneidade entre os estudos foi calculado o teste Q de Cochran e o I^2 de Higgins e Thompson, tendo por base que um valor de I^2 próximo a 0% indica não heterogeneidade entre os estudos, próximo a 25% indica baixa heterogeneidade, próximo a 50% indica heterogeneidade moderada e próximo a 75% indica alta heterogeneidade entre os estudos. Para os valores de I^2 mais elevados que indicam um alto nível de heterogeneidade (>75%) a adequação do agrupamento foi cuidadosamente considerado (Higgins, Thompson, Deeks & Altman, 2003; Rodrigues & Ziegelmann, 2010; Santos & Cunha, 2013).

Para a realização da meta-análise foi adotado como modelo de análise o modelo de efeitos aleatórios que pressupõe que o efeito de interesse não é o mesmo em todos os estudos porque assumimos a existência de algum nível de heterogeneidade clínica que não é passível de ser controlada. Neste sentido, o modelo de efeitos aleatórios considera que os estudos que fazem parte da meta-análise formam uma amostra aleatória de uma população hipotética de estudos. Contudo, apesar dos efeitos dos estudos não serem considerados

iguais eles são conectados através de uma distribuição de probabilidade, geralmente suposta normal (Rodrigues & Ziegelmann, 2010; Santos & Cunha, 2013).

Por este fundamento este modelo de análise cria resultados combinados com maior intervalo de confiança daí serem os mais recomendados. Todavia e apesar de terem essa vantagem, os métodos com efeitos aleatórios são criticados por atribuírem maior peso a estudos menores (Santos & Cunha, 2013).

Como método estatístico foi utilizado o Mantel-Haenszel e os dados dicotômicos foram expressos em risco relativo com intervalo de confiança de 95% (IC).

2.1.1 – *Outcome* primário

Os seis estudos incluídos comparam as taxas de CVC não permeáveis (*outcome* primário) com a utilização de soluções heparinizadas e de soro fisiológico, perfazendo cinco RCT e um estudo cohort envolvendo um total de 2278 utentes.

Assim, através da análise dos resultados da meta-análise e do respetivo *forest plot* (cf. Gráfico 1) podemos inferir que, como o resultado combinado da meta-análise toca a linha vertical, não existe significância estatística. Apesar disso podemos ainda salientar que existe um efeito benéfico no grupo que utilizou as soluções heparinizadas como *flush* porque embora não exista significância estatística existe maior risco de CVC não permeáveis no grupo do soro fisiológico o que é corroborado pelo valor do resultado metanalítico (RR=0.83, IC 95%=0.55-1.26; $p=0.39$). Do estudo da heterogeneidade podemos inferir que esta é estatisticamente significativa e que se classifica como baixa (Tau²=0.04, $\chi^2=4.83$, $df=4$, $p=0.30$; $I^2=17\%$).

Também foi explorada a influência da tipologia dos CVC no valor explicativo da meta-análise sendo realizada meta-análise por subgrupos (estratificada para CVC totalmente implantados, CVC com vários lúmens e CVC de acesso temporário para hemodiálise). Para o subgrupo dos CVC totalmente implantados verificou-se não existirem diferenças estatisticamente significativas (RR=1.13, IC 95%=0.71-1.81; $p=0.60$) e que não existia heterogeneidade significativa entre os estudos (Tau²=0.00; $\chi^2=0.02$, $df=1$, $p=0.88$; $I^2=0\%$). No subgrupo dos CVC com vários lúmens existiu um efeito benéfico no grupo da heparina sendo este resultado estatisticamente significativo (RR=0.53, IC 95%=0.29-0.95; $p=0.03$) e sem heterogeneidade significativa entre os estudos (Tau²=0.00; $\chi^2=0.70$, $df=1$, $p=0.40$; $I^2=0\%$). Não podemos, contudo, deixar de analisar os resultados do estudo realizado por Pumarola *et al.* (2007) que não puderam ser estimados com base neste modelo de análise porque apresentavam 0 eventos mas que poderiam ter algum nível de influência nos

resultados deste subgrupo específico. Por último e em relação ao subgrupo dos CVC de acesso temporário para hemodiálise verificamos a existência de um efeito benéfico no grupo do soro fisiológico embora não atinja a significância estatística (RR=1.18, IC 95%=0.08-17.82; $p=0.90$).

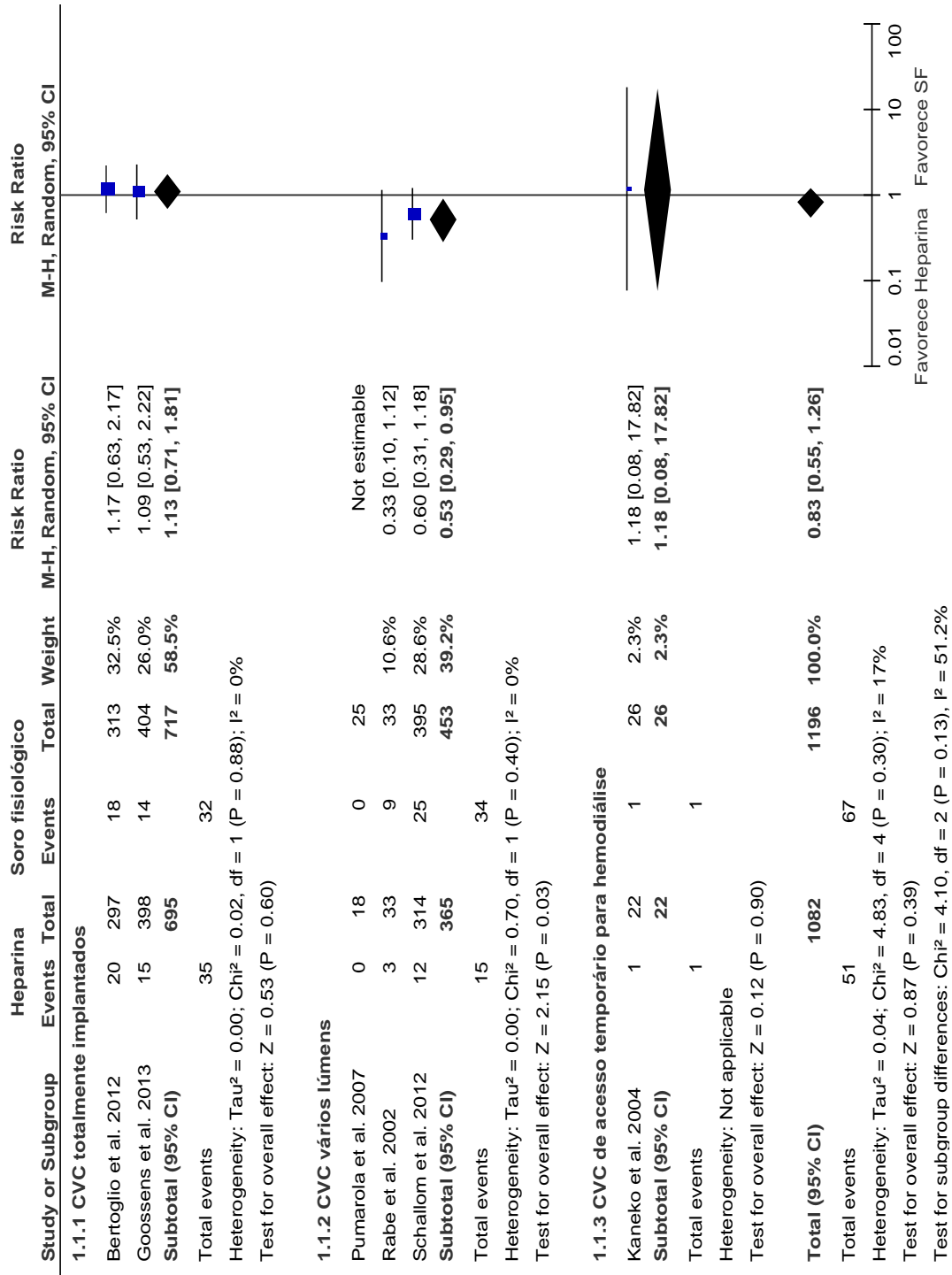


Gráfico 1 – *Forest plot* da comparação de heparina versus soro fisiológico na permeabilidade de CVC para o *outcome* CVC não permeáveis por subgrupos de tipos de CVC.

Para explorarmos a relação da dispersão do efeito dos dados dos estudos incluídos foi realizado o *funnel plot* correspondente (cf. Gráfico 2) que mostra uma dispersão homogénea.

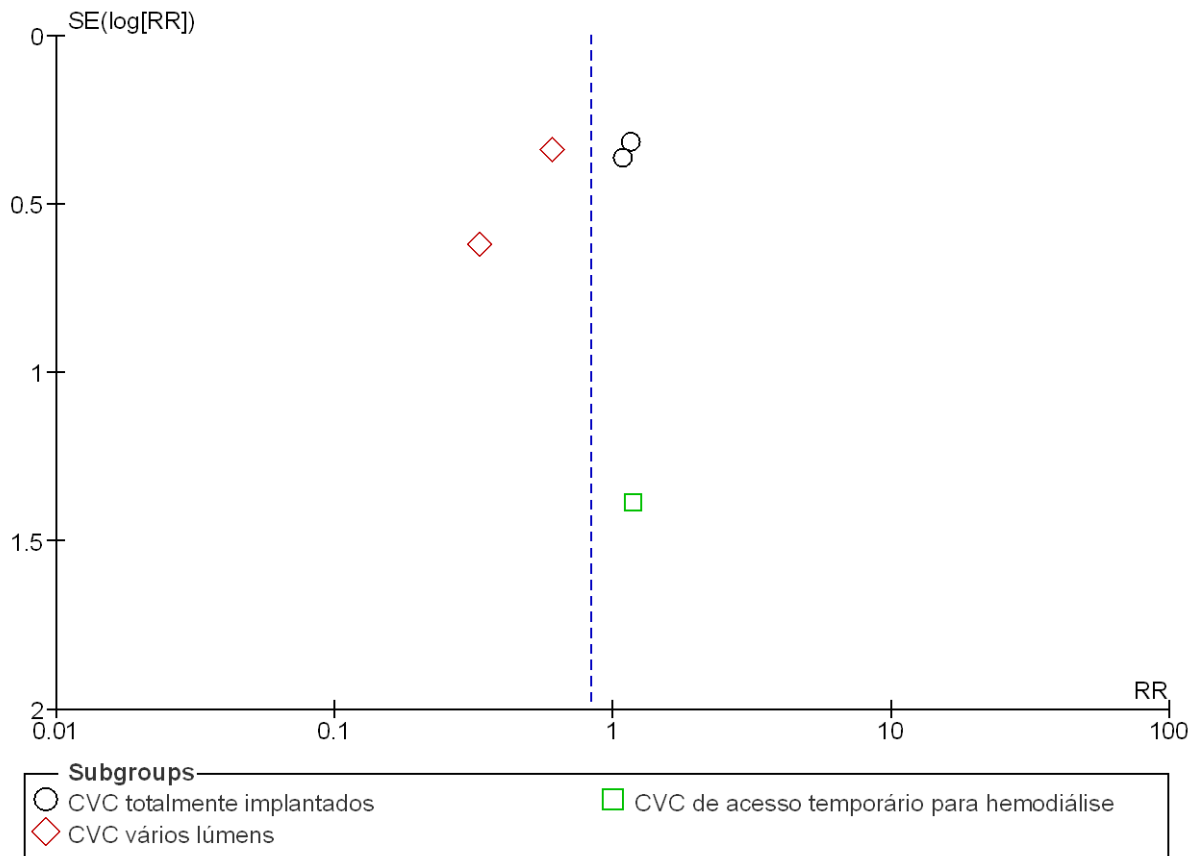


Gráfico 2 – *Funnel plot* da comparação de heparina versus soro fisiológico na permeabilidade de CVC para o *outcome* CVC não permeáveis por subgrupos de tipos de CVC.

Para testarmos se o desenho de estudo influenciou a medida metanalítica total dos estudos incluídos no nosso *corpus* realizámos uma meta-análise por subgrupos (estratificada para estudos RCT e para estudos cohort) analisando as diferenças (cf. Gráfico 3). Os resultados ($\chi^2=1.58$, $df=1$, $p=0.21$; $I^2=36.8\%$) sugerem uma heterogeneidade baixa entre os subgrupos pelo que se pode aceitar a integração metanalítica do estudo realizado por Bertoglio *et al.* (2012) assumindo-se que este procedimento não trará heterogeneidade estatística relevante para os nossos resultados.

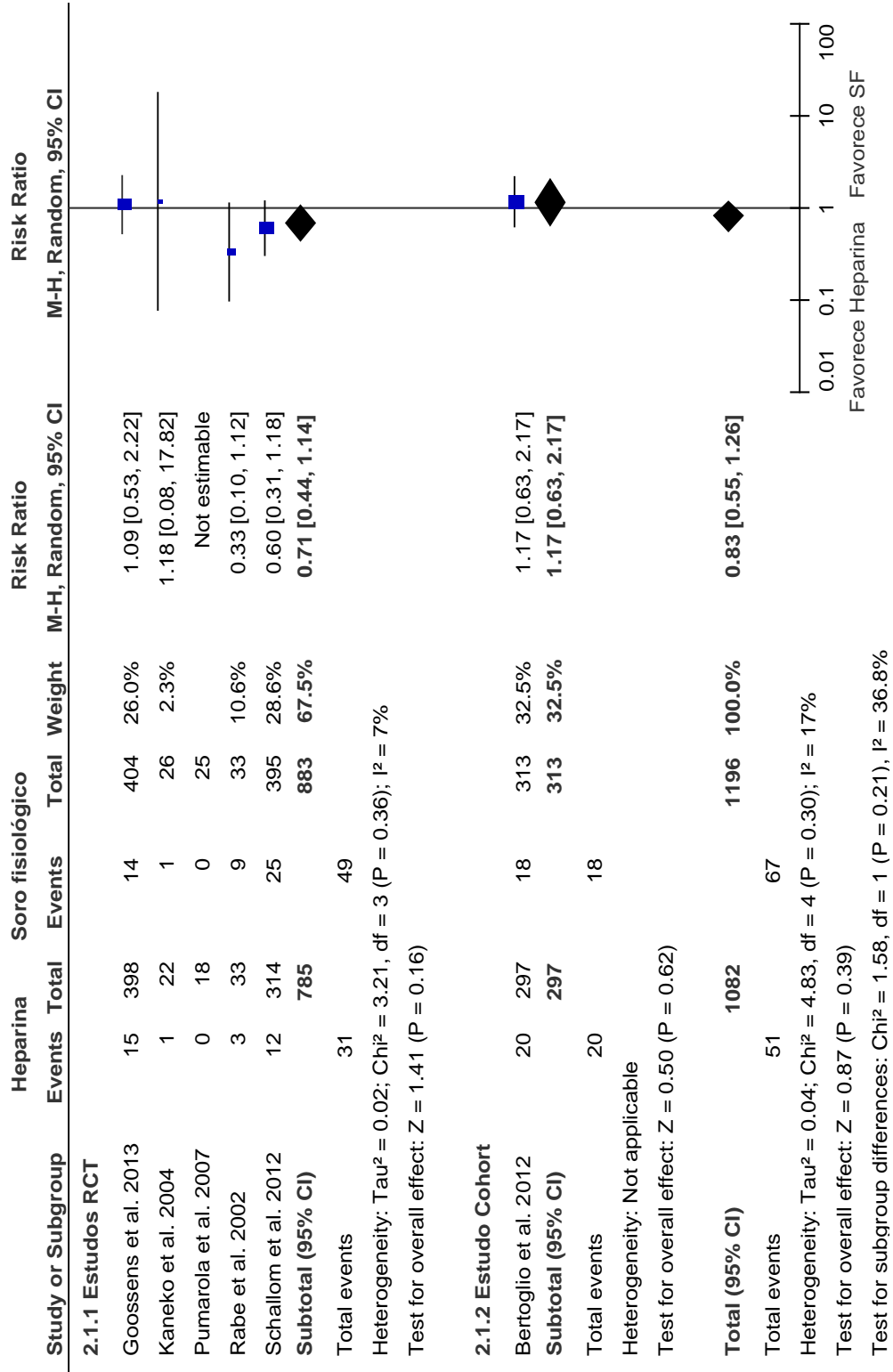


Gráfico 3 – *Forest plot* da comparação de heparina versus soro fisiológico na permeabilidade de CVC para o *outcome* CVC não permeáveis por subgrupos de desenho dos estudos incluídos.

Foi, ainda, explorada a relação do efeito da inclusão deste estudo através da realização do *funnel plot* correspondente (cf. Gráfico 4) que mostra uma dispersão de dados semelhantes ao subgrupo dos RCT.

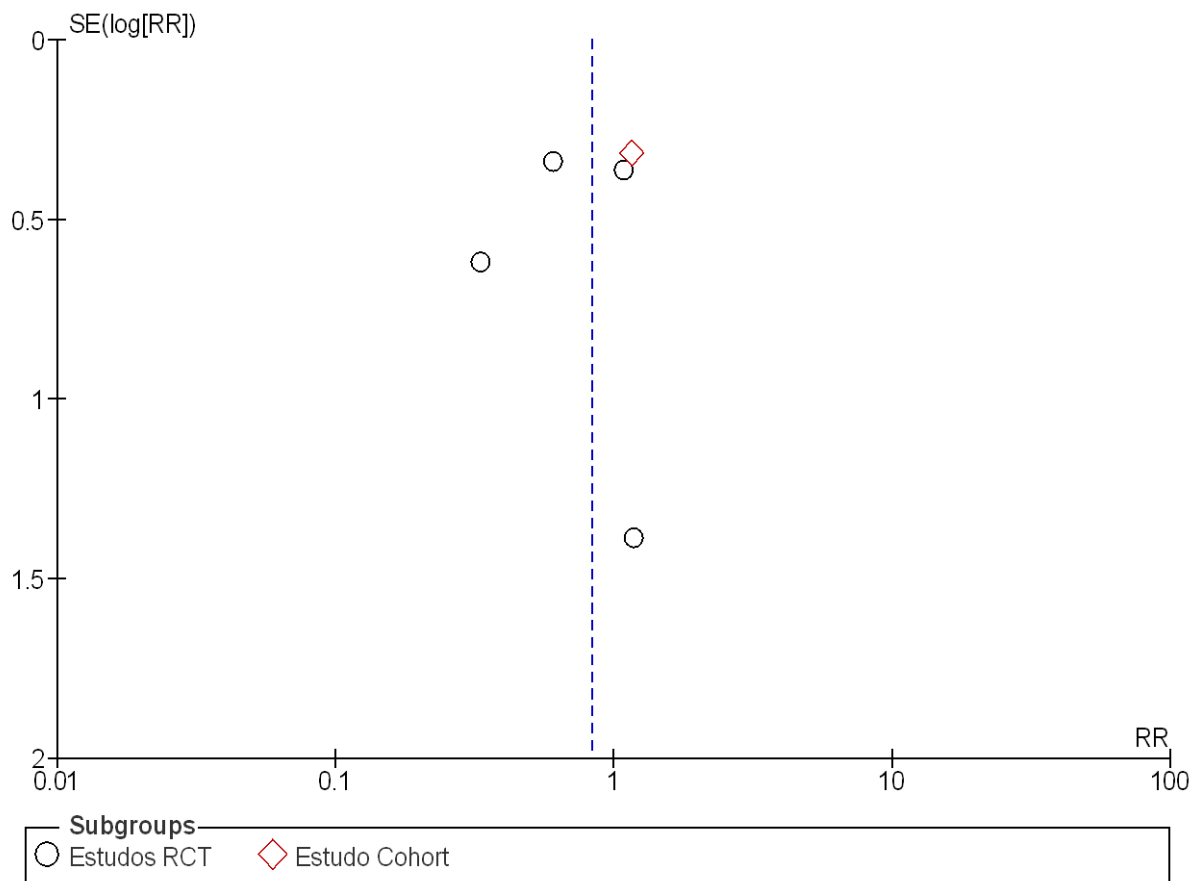


Gráfico 4 – *Funnel plot* da comparação de heparina versus soro fisiológico na permeabilidade de CVC para o *outcome* CVC não permeáveis por subgrupos de desenho dos estudos incluídos

Pela existência de dois contextos de tratamento (“settings”) nos estudos incluídos, o hospitalar e o regime ambulatorio, foi investigada a sua influência no valor explicativo da meta-análise através da realização de uma meta-análise por subgrupos (estratificada para Setting – Hospital e Setting – Ambulatorio) porque se não procedêssemos deste modo estaríamos a negligenciar um importante “confounding factor” que poderia influenciar de alguma maneira os resultados obtidos.

Para o subgrupo do Setting – Hospital existiu um efeito benéfico no grupo da heparina sendo este resultado estatisticamente significativo (RR=0.54, IC 95%=0.31-0.97; $p=0.04$) e sem heterogeneidade significativa entre os estudos ($\text{Tau}^2=0.00$; $\chi^2=1.03$, $df=2$,

$p=0.60$; $I^2=0\%$). No subgrupo do Setting – Ambulatório verificou-se não existirem diferenças estatisticamente significativas (RR=1.13, IC 95%=0.71-1.81; $p=0.60$) e que não existia heterogeneidade significativa entre os estudos (Tau²=0.00; $\chi^2=0.02$, df=1, $p=0.88$; $I^2=0\%$).

Em relação às diferenças entre os subgrupos Setting – Hospital e Setting – Ambulatório (cf. Gráfico 5) os resultados ($\chi^2=3.77$, df=1, $p=0.05$; $I^2=73.5\%$) sugerem uma heterogeneidade alta pelo que se pode aceitar que a heparina poderá ter benefícios quando utilizada no Setting – Hospital.

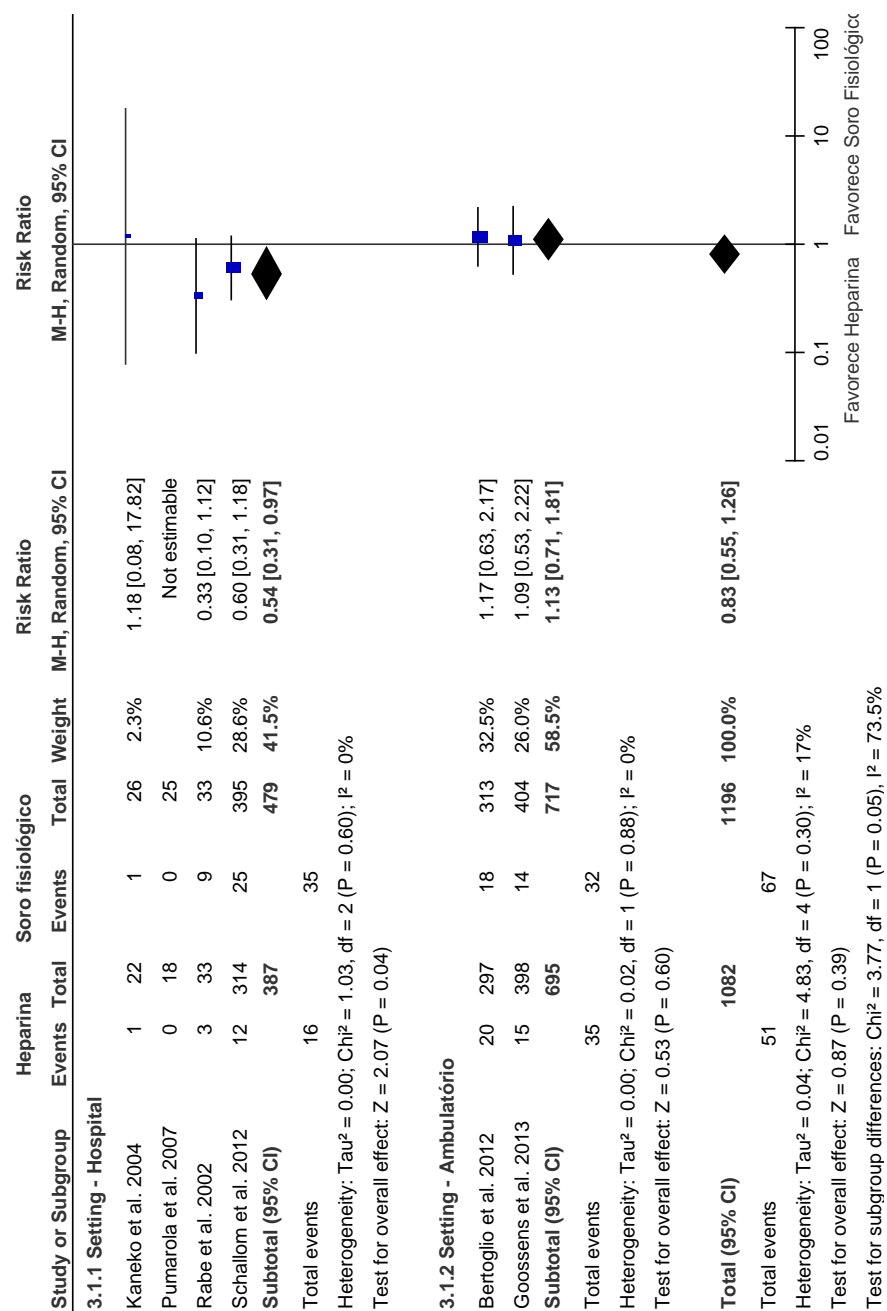


Gráfico 5 – Forest plot da comparação de heparina versus soro fisiológico na permeabilidade de CVC para o outcome CVC não permeáveis por subgrupos de tipo de contexto (“setting”).

Para explorarmos a relação da dispersão do efeito dos dados dos estudos incluídos foi realizado o *funnel plot* correspondente (cf. Gráfico 6) que mostra uma dispersão homogênea, contudo não podemos deixar de notar que a dispersão dos estudos do subgrupo Setting – Ambulatório pode ter influenciado o teste da heterogeneidade entre subgrupos pela sua semelhança de efeito de tratamento.

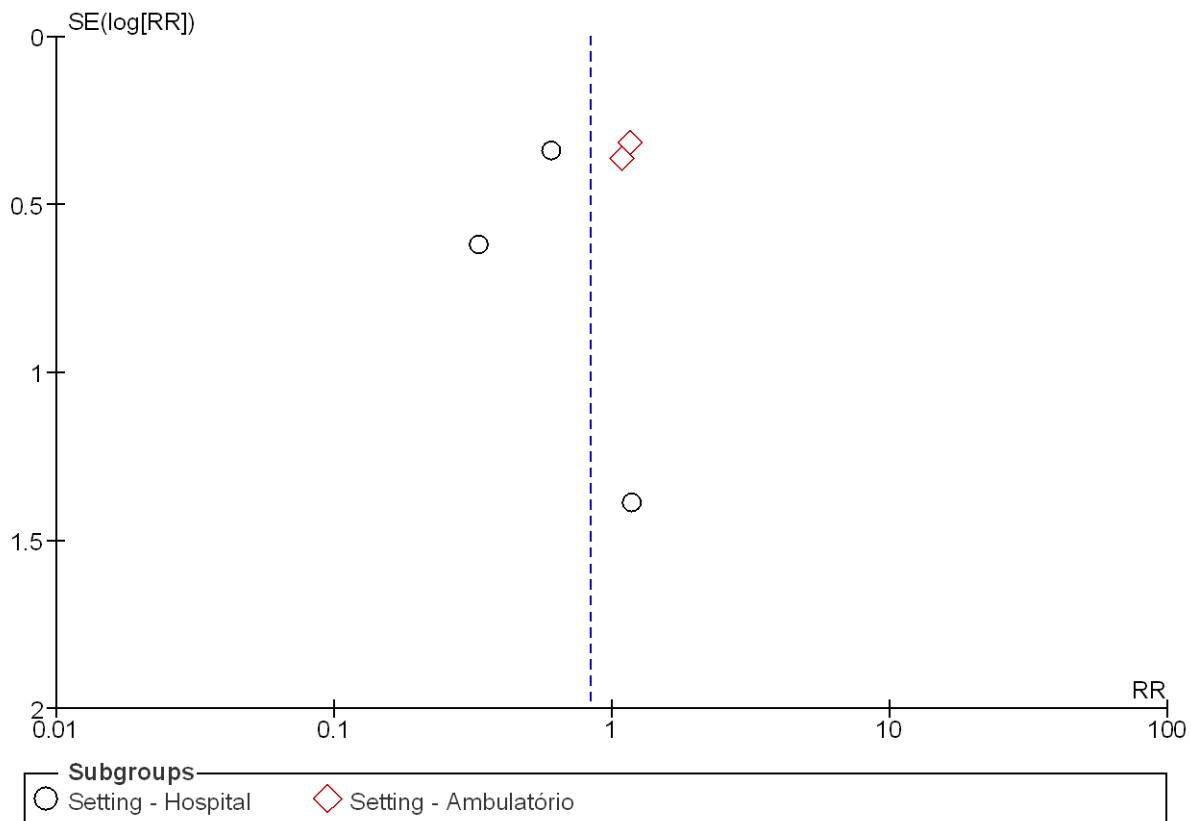


Gráfico 6 – *Funnel plot* da comparação de heparina versus soro fisiológico na permeabilidade de CVC para o *outcome* CVC não permeáveis por subgrupos de tipo de contexto (“setting”).

Por fim e para explorarmos a existência de viés de publicação, que se define como a tendência de os estudos com resultados positivos serem mais frequentemente publicados do que estudos com resultados negativos, particularmente em revistas com maior fator impacto e em língua inglesa (Moayyedi, 2004; Sousa & Ribeiro, 2009); e a existência do “efeito dos estudos de pequenas amostras”, que pelas fragilidades da constituição amostral apresentam uma maior probabilidade de viés de publicação, motivo pelo qual alguns autores preconizam que sejam excluídos (*Idem*) é relevante analisar os *funnel plot* anteriormente obtidos (cf. Gráfico 2, 4 e 6).

A premissa da análise deste gráfico assume que o tamanho da amostra tem a maior correlação com o viés de publicação (Egger & Smith, 1998 cit. por Sousa & Ribeiro, 2009). Nesse sentido, uma forma assimétrica de dispersão de efeitos sugere que existe viés de publicação porque se verifica uma tendência de distribuição dos riscos relativos para um dos lados - normalmente o lado "mais positivo", uma vez que o "negativo" não teria sido publicado.

Assim e tendo por base estas premissas, no nosso caso verifica-se uma forma assimétrica de dispersão de efeitos pelo que inferimos que poderá existir viés de publicação ou o “efeito dos estudos de pequenas amostras”. Contudo, não podemos realizar mais inferências ou explorar estes dados pela ausência de um maior número de estudos no *corpus*.

2.1.2 – Outcome secundário

Embora se tenha procedido à extração dos dados dos estudos que integraram o *corpus* relativos às taxas de complicações estes não são suficientemente robustos para se realizar meta-análise pelo que passamos a descrevê-los e a realizar uma síntese dos aspetos mais importantes.

No estudo de Bertoglio *et al.* (2012) ocorreram algumas complicações, entre elas, a infeção relacionada com o CVC, a infeção local, a rutura do CVC e a erosão da pele. No grupo da heparina estas complicações verificaram-se em 22 utentes (7.4%) e no grupo do soro fisiológico em 27 utentes (8.6%) porém estas diferenças não atingem o nível de significância ($p=0.58$).

Similarmente no estudo de Schallom *et al.* (2012) também ocorreram complicações que levaram a que 8 utentes do grupo da heparina fossem rejeitados do estudo devido a hemorragia e trombocitopenia induzida por heparina.

Por fim no estudo de Goossens *et al.* (2013) um utente do grupo da heparina desenvolveu trombocitopenia induzida por heparina.

3 – Discussão

Apresentados os resultados obtidos através da análise dos estudos incluídos nesta revisão sistemática, iremos proceder a uma reflexão sobre os aspetos metodológicos relativos à própria qualidade da revisão, bem como da validade das suas conclusões e inferências. Segue-se a análise dos principais resultados encontrados, da exploração das diferenças encontradas e da aplicabilidade dos resultados.

3.1 – Considerações metodológicas

Primeiro, devemos referir que por termos adotado rigorosos critérios de seleção e seguido rigidamente todas as etapas da realização de uma revisão sistemática consideramos os resultados válidos, fiáveis e transferíveis.

É de salientar que foram preferidos os RCT por constituírem peças absolutamente fundamentais para a prática clínica e constituírem os maiores níveis de evidência.

No que se refere à qualidade dos trabalhos incluídos nesta revisão da literatura, os 6 estudos primários selecionados resultaram de uma pesquisa em diversas bases de dados e outros recursos bibliográficos, através dos quais se procurou identificar o maior número de estudos relacionados com a temática em apreço, segundo a metodologia anteriormente apresentada.

Por um lado e tendo por base a aplicação da “Grelha para avaliação crítica de um artigo descrevendo um ensaio clínico prospetivo, aleatorizado e controlado” e a “Grelha para avaliação crítica de um artigo sobre avaliação de um teste diagnóstico” do Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência da Faculdade de Medicina de Lisboa, os estudos que compuseram o *corpus* podem ser considerados “estudos de qualidade” porque obtiveram um score igual ou superior a 75%. Contudo, não podemos deixar de refletir sobre alguns aspetos que emergiram da utilização do “the Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias”.

Um importante dado é que todos os estudos incluídos não realizaram cegamento do utente, profissionais que executaram o protocolo do estudo e do *outcome* (*single*, *double* e *triple blind*).

Sobre este aspeto é de salientar que é difícil operacionalizar um estudo duplo cego devido à natureza da intervenção em estudo, quando por exemplo a frequência dos *flush* é realizada de 8 em 8h. Por outro lado, como não estava em causa o estudo de variáveis psicológicas o que invariavelmente poderia levar os utentes (no caso do cegamento simples) a agir de acordo com a expectativa que julgam ser a que o investigador está a estudar assume-se que este facto poderá não ter impacto relevante nos resultados. Porém, o facto de também os profissionais que executaram o protocolo do estudo (quem aplica os *flush*) não sofrerem um processo duplamente cego poderá ter aportado significativas alterações ao nível da performance da qualidade do *flush* (turbulento, não turbulento, mais ou menos cuidados com assepsia, etc...).

Existem ainda alguns aspetos particulares dos estudos relativos ao alocamento (Rabe *et al.*, 2002; Kaneko *et al.*, 2004), à randomização (Bertoglio *et al.*, 2012) e aos dados incompletos (Pumarola *et al.*, 2007) que não foram cumpridos.

Com efeito, a heterogeneidade encontrada através da análise estatística (meta-análise) provavelmente fica a dever-se à diferença entre a qualidade metodológica dos RCT incluídos (heterogeneidade metodológica), o facto de estes não apresentarem intervenções totalmente semelhantes, como por exemplo as diferentes diluições das soluções de heparina, os diferentes tipos de CVC e a população apresentar diferentes patologias (heterogeneidade clínica).

Conjuntamente constatámos, ainda, que a definição de CVC não permeável é diferente entre os estudos incluídos o que poderá traduzir porventura algum nível de heterogeneidade estatística (Schallom *et al.*, 2012).

Por se assumir a existência destas heterogeneidades, se proceder a análises por subgrupos e cumprir todas as recomendações para lidar com a heterogeneidade (Pocinho, 2008; Rodrigues & Ziegelmann, 2010; Higgins & Green, 2011; JBI, 2012; Santos & Cunha, 2013) considera-se que este facto não limita as conclusões que podemos retirar.

Assim e pelo conjunto da qualidade dos estudos incluídos, entende-se que esta revisão da literatura se baseou em estudos de boa qualidade. Foi com base neste pressuposto e o da semelhança dos estudos, que utilizámos para legitimar a realização da meta-análise.

De acordo com a classificação proposta pela Colaboração Joanna Briggs Institute (JBI, 2013) e porque realizámos uma revisão sistemática de RCT e de um estudo cohort, o nível de evidência apurado é o 1.b.

Com o parecer e análise externa e isenta desta revisão por um investigador perito no tipo de estudo desenvolvido e na temática em apreço podemos ainda referir que as recomendações estabelecidas são de grau A.

3.2 – Comparação da heparina com o soro fisiológico na permeabilidade de cateteres venosos centrais em adultos

A obstrução do CVC constitui uma preocupação atual, implicando a interrupção das terapêuticas, um aumento de riscos para o utente e de custos associados às medidas de tratamentos subsequentes, pelo que deverão ser utilizadas estratégias para reduzir esta complicação (Encarnação & Marques, 2013).

Foi nesse sentido que realizámos este estudo porque se na prática clínica surgem dúvidas quanto à solução a utilizar para manter a permeabilidade do cateter, esta realidade acresce de significado pelo facto dos estudos ainda não serem totalmente claros.

A heparinização de CVC foi considerada ao longo dos anos uma prática tradicional e útil na manutenção da permeabilidade, contudo esta prática mantém-se envolta em alguma controvérsia. A heparina por si só não é um agente trombolítico, não causa a lise e “fragmentação” do coágulo mas previne a progressão de um coágulo previamente existente através da inibição dos fatores relacionados com o processo de formação de coágulos permitindo que a lise do coágulo ocorra naturalmente. Além disso, a heparina tem um tempo de vida muito curto (entre 60 a 90 minutos) e não existem dados e evidência que apresente validade na diluição perfeita e terapêutica nos componentes de um CVC para que por um lado cumpra o efeito terapêutico mas por outro não agudize os seus efeitos secundários e indesejáveis (Bertoglio *et al.*, 2012).

Aliás, não existe na literatura evidência de que a concentração da heparina por si só está relacionada com a melhoria das taxas de CVC permeáveis assumindo-se um balanço entre a eficácia e a segurança do utente (*Idem*).

No entanto, os efeitos sistémicos da utilização de heparina e o desenvolvimento de trombocitopenia induzida pela heparina podem constituir um problema (Rabe *et al.*, 2002).

Também a utilização do soro fisiológico tem sido estudado para a manutenção da permeabilidade dos CVC ao longo dos anos (McAllister, Lenaghan & Tosone, 1993 cit. por Bertoglio *et al.*, 2012) porém as dúvidas crescem ainda de maior significado quando é abordado a tipologia de CVC.

Apesar dos benefícios potenciais de soro fisiológico, a mudança da prática clínica para uma solução salina normal, não tem sido amplamente sugerido na literatura para toda

a tipologia de utentes (por exemplo, utentes com cancro portadores de CVC totalmente implantado). Uma possível explicação para este fato pode ser atribuída ao longo período de tempo que o CVC permanece, mesmo após o fim da quimioterapia e os procedimentos institucionais de *locking* que incluem duas ou mais semanas de intervalo o que pode reforçar a crença médica sobre a eficácia da heparina em manter a desobstrução do CVC (Bertoglio *et al.*, 2012).

Várias revisões sistemáticas contribuíram para que se fosse criando uma base de evidências sólidas como é o caso da revisão sistemática realizada por López-Briz & Ruiz-García (2005) que comparou a eficácia dos *flush* de heparina com soro fisiológico e concluiu que a heparina é mais eficaz do que o soro fisiológico. Contudo não podemos deixar de analisar que apenas foram analisados como critério de inclusão a obstrução dos CVC, que o *corpus* apenas é composto por dois RCT e que apresentam populações diferentes (adultos e crianças).

Mais tarde e com a publicação de outros estudos estes resultados começaram a ser refutados, de que são caso os resultados da revisão sistemática realizada por Encarnação & Marques (2013) que afirmam que aparentemente não existem diferenças entre a utilização das soluções de heparina e de soro fisiológico 0.9% na permeabilidade do CVC em adultos.

Com efeito e embora a maioria dos estudos sugira a utilização do soro fisiológico o estudo realizado por Rabe *et al.* (2002) concluiu que soluções heparinizadas são mais eficazes quando comparadas com o soro fisiológico na manutenção da permeabilidade dos CVC. É relevante salientar que a técnica *flush* não foi descrita detalhadamente e foi efetuada apenas de 48 horas em 48 horas, o que pode ter contribuído para as diferenças encontradas se, por exemplo, compararmos este procedimento com o estudo de Schallom *et al.* (2012) em que a técnica de *flush* foi descrita detalhadamente e efetuada de 8 em 8 horas. Este facto aliado à sua qualidade superior às suas conclusões de que o soro fisiológico é igualmente eficaz na manutenção da permeabilidade fortalece esta hipótese.

Como já foi anteriormente referido no estudo realizado por Schallom *et al.* (2012) a frequência de *flushing* era realizada de 8 em 8 horas invés das tradicionais 48h. Os autores salientam ainda que a força dos resultados obtidos se deve à adoção do protocolo de atuação e ao maior rácio enfermeiro/utente. Neste sentido, a standardização das práticas para a realização de *flush* de 8 em 8 horas, e dos critérios da ordem de administração dos *flush* de acordo com as terapêuticas intravenosas e intervenções revelam-se como procedimentos vitais.

Em relação aos CVC utilizados para realização de hemodialise é recomendado pelos fabricantes a permeabilização dos lúmens com heparina depois de cada sessão de

hemodiálise para prevenção da oclusão trombótica ou a utilização de outros anticoagulantes de que é caso o citrato e a poligelina (Buturovic, Ponikvar, Kandus, Boh, Klinkmann & Ivanovich, 1998; Báyes, Bonal & Romero, 1999 cit. por Kaneko *et al.*, 2004). Contudo, a sua utilização continua a ser controversa devido há inexistência de evidência robusta que ateste esta prática. Ainda assim a utilização convencional de heparina como *flush* para manter a permeabilidade dos CVC é ainda preferida à utilização de soro fisiológico 0.9% (Rabe *et al.*, 2002) contudo e no campo da hemodiálise o estudo realizado por Takeda, Harada, Kubo, Inenaga, Tsuruya, Mitsuiki *et al.* (1998) cit. por Kaneko *et al.* (2004) reporta que nos CVC com lúmen único de uroquinase não é necessário a heparinização. Também os resultados de Kaneko *et al.* (2004) apoiam esta prática e sugerem ainda que o *flush* de soro fisiológico preserva a eficácia da hemodiálise mantendo os “*flow rates*” semelhantes ao do grupo da heparina. Contudo, é reforçado que o CVC é utilizado para acesso temporário pelo que é necessário a realização de outros RCT caso se pretenda extrapolar estes resultados para CVC de longa duração.

Conclui-se que é apenas necessário uma quantidade residual de uroquinase para manter a permeabilidade dos CVC. Todavia, estes tipos de CVC não estão acessíveis no mercado Europeu e dos Estados Unidos da América pelo que se verifica uma importante limitação da validade externa destes resultados (*Idem*).

No âmbito dos CVC totalmente implantados também o estudo realizado por Goossens *et al.* (2013) acrescentou um importante resultado, mais especificamente na manipulação do cateter dado não ter existido necessidade exercer a pressão positiva no êmbolo da seringa durante a remoção da agulha pelo que se pode inferir que este passo pode ser omitido.

Não podemos deixar de refletir que a formação de trombos está associada à infeção pelo que se pode “perspetivar” que a utilização de anticoagulantes para a permeabilização de CVC pode diminuir o risco das complicações relacionadas com a infeção. Contudo esta é ainda uma área que carece de investigação para se poder estabelecer como recomendação (Rabe *et al.*, 2002).

Similarmente o risco de CVC não permeável é 4 vezes superior nos utentes que utilizaram o cateter para nutrição parenteral em associação com a quimioterapia. Para além disso, a utilização de CVC para a quimioterapia e a nutrição parentérica total (NPT) é conhecido por aumentar o risco de infeção por si só e de CVC não permeáveis (Bertoglio *et al.*, 2012).

Por esse motivo consideramos que a evidência é ainda escassa pelo que se torna premente a realização de mais RCT (Encarnação & Marques, 2013) de acordo com outras

tipologias de CVC, motivo de colocação do CVC (terapêutica intravenosa, nutrição parental, quimioterapia...), de acordo com o tempo previsto (curta duração ou longa duração) (Schallom *et al.*, 2012) com desenhos mais rigorosos e que abranjam outros *outcomes* que são fulcrais para um entendimento mais profundo e o estabelecimento de relações causais. Devendo-se, ulteriormente, atualizar os estudos meta-analíticos já existentes de forma a contribuir para a prática baseada na evidência através da sedimentação do “estado da arte” nas decisões clínicas.

Contudo, em defesa das evidências apuradas saliente-se que também os nossos resultados da meta-análise apontam para a não existência de significância estatística entre as eficácias das soluções de *flush* o que é corroborado pelo valor do resultado metanalítico (RR= 0.83, IC 95%=0.55-1.26; $p=0.39$). Estes resultados mostram claramente que a implementação do *flush* do soro fisiológico para manter a permeabilidade dos CVC deve ser transferido para a práxis clínica. Como tal e de acordo com a maioria dos autores a adoção desta prática deve ser suportada pela implementação de protocolos rígidos e estritos para a manutenção da permeabilidade de CVC assumindo especial relevo a técnica de *flush* (Pumarola *et al.*, 2007; Goossens *et al.*, 2013).

Em suma devemos referir que o consenso entre os diversos autores, as evidências encontradas e os resultados da nossa revisão sistemática com meta-análise são consistentes, permitindo-nos retirar as seguintes conclusões:

- O soro fisiológico é suficiente para manter a permeabilidade dos CVC (CVC de uroquinase para hemodiálise, CVC dois e três lúmens e CVC totalmente implantados) quando comparado com as soluções heparinizadas (Kaneko *et al.*, 2004; Pumarola *et al.*, 2007; Bertoglio *et al.*, 2012; Schallom *et al.*, 2012; Goossens *et al.*, 2013);
- O soro fisiológico previne a exposição às complicações decorrentes da utilização da heparina - trombocitopenia, hemorragia, trombocitopenia induzida por heparina... (Schallom *et al.*, 2012; Goossens *et al.*, 2013) o que acresce de significado quando associado às diferenças de diluições utilizadas (muitas vezes no seio da própria equipa de saúde), não uniformidade de protocolos pré-estabelecidos e potenciais erros de preparação da medicação;
- O soro fisiológico apresenta uma concentração única e sem efeitos secundários e/ou indesejáveis;
- Não existem diferenças estatisticamente significativas entre as soluções em relação ao risco de infeção (Bertoglio *et al.*, 2012; Schallom *et al.*, 2012).

Conclusões

Atualmente a obstrução do CVC constitui uma preocupação dos profissionais de saúde porque implica a interrupção das terapêuticas, um aumento de riscos para o utente e de custos associados. É neste sentido que as estratégias para reduzir esta complicação assumem uma importância fulcral e em especial a escolha da solução a utilizar para manter a permeabilidade do CVC.

De acordo com a evidência disponível, o consenso entre os diversos autores e os resultados desta revisão sistemática não existem diferenças significativas entre a utilização das soluções heparinizadas e o soro fisiológico 0,9% em relação à eficácia de manter a permeabilidade dos CVC nos adultos (RR= 0.83, IC 95%=0.55-1.26; $p=0.39$). Por outro lado a utilização de soro fisiológico também não constitui *per si* um fator que aumente o risco de infeção associada ao CVC prevenindo, ainda, a exposição às complicações decorrentes da utilização da heparina.

Caso se prefira a utilização das soluções heparinizadas deverá ser privilegiada a utilização da menor concentração terapêutica (10UI/ml) de heparina e num menor volume possível.

Considerando que há evidência de que a utilização soro fisiológico é suficiente para manter a permeabilidade dos CVC prevenindo os riscos associados à administração da heparina, sugerimos a realização e a implementação de uma nova *guideline*, tendo como principal objetivo uma maior gestão de recursos, tornando a técnica referente à questão de investigação geral a todos os profissionais de saúde.

Futuramente é imperativa a realização de mais RCT e de estudos meta-analíticos a partir de uma maior amostra de estudos selecionados.

Implicações para a prática

As recomendações estabelecidas neste estudo devem ser ponderadas pelos benefícios e riscos, bem como fundamentadas no motivo de colocação dos CVC, tempo previsto de manutenção e com a implementação de protocolos rígidos que especifiquem a técnica de *flush*, os critérios da ordem de administração de *flush*

de acordo com as terapêuticas medicamentosas e/ou de tratamento e o tempo de intervalo padronizado para a prática regular de *flush*.

Em relação à questão da técnica do *flush* e apesar da falta de RCT, vários painéis entre eles a RNAO (2008) recomendam a utilização da técnica de *flush* turbulento como a melhor prática neste momento para auxiliar na prevenção da oclusão dos CVC. O *flush* turbulento é uma técnica de administração que segue o método “*Stop-Start*” (parar-administrar) que permite criar um fluxo que remove o sangue, a fibrina e a deposição da medicação nos lúmens do cateter (Dougherty, 1997; Royal College of Nursing, 2003 cit. por RNAO, 2008).

É de relevar que a pressão do *flush* em excesso pode provocar uma excessiva pressão no vaso ou desconexão e/ou rutura do cateter. A fim de reduzir o potencial de pressão excessiva, recomenda-se geralmente a utilização de seringas de 10 mL (ou maior) para a lavagem. As seringas maiores criam menos pressão durante a lavagem e mais pressão para retirar ou aspirar, ao invés das seringas menores que produzem mais pressão durante a lavagem e menos pressão quando são retiradas (Bertoglio *et al.*, 2012; RNAO, 2008).

Neste sentido, a técnica recomendada consiste em efetuar um *flush* turbulento com 10 a 20 ml de cloreto de sódio 0,9% utilizando uma seringa de 10ml ou de capacidade superior.

Após isto, deve-se proceder em seguida ao *locking* para manter a pressão positiva no sistema a fim de evitar o retorno de sangue devendo ser utilizada a solução de cloreto de sódio 0,9%. Contudo e caso seja “preferida” a solução heparinizada, recomendamos efetuar o *locking* de cada via com a solução numa concentração de 10UI/ml por volume de cada via. O enfermeiro deve, ainda, clampar a via exercendo ligeira pressão no êmbolo da seringa antes de a desconectar do sistema. Por ainda não existir consenso na comunidade científica e acautelando as possíveis consequências não previstas, a solução a utilizar deverá ser o soro fisiológico para cateteres com pressão positiva e a heparina para cateteres sem pressão adotando-se apesar disso a menor concentração terapêutica (10UI/ml) de heparina e num menor volume possível (Department of Health, 2001, Intravenous Nurses Society, 2000, Royal College of Nursing, 2003 cit. por RNAO, 2008).

No âmbito dos CVC totalmente implantados os estudos sugerem não existir necessidade de exercer a pressão positiva no êmbolo da seringa durante a remoção da agulha pelo que este passo pode ser omitido (Goossens *et al.*, 2013).

Implicações para a investigação

É necessária a realização de RCT multicêntricos adequadamente elaborados para comparar os benefícios clínicos e relação custo-eficácia das diferentes soluções (heparina versus o soro fisiológico) na permeabilidade de cateteres venosos centrais em diferentes grupos de utentes (patologias associadas), diferentes tipos de CVC, motivo de colocação do CVC (terapêutica intravenosa, nutrição parental, quimioterapia...), de acordo com o tempo previsto (curta duração ou longa duração) e que abranjam outros *outcomes* que são fulcrais para um entendimento mais profundo e o estabelecimento de relações causais (além do número de CVC não permeáveis e taxas de infeção).

São necessários RCT que validem a aplicação de um protocolo de atuação para a manutenção da permeabilidade dos CVC através da utilização de *flush* de soro fisiológico 0,9%.

Também existe necessidade de comprovar a importância da utilização da técnica de *flush* turbulento através da realização de RCT que avaliem o efeito terapêutico desta técnica e o comparem com a sua omissão.

Os estudos futuros (primários e secundários) devem ter bem definidos os critérios de inclusão e exclusão, tamanho de amostra adequado, métodos para garantir a comparabilidade da linha de base dos grupo, a utilização de uma verdadeira randomização com ocultação da alocação, a utilização de critérios de medida de resultados objetivos para os *outcomes* (por exemplo, a mesma definição de CVC não permeável e o mesmos critérios para classificar a infeção), o cegamento dos utentes e de quem executa o protocolo do estudo (*double blind*), apresentarem um seguimento adequado de acordo com o período dos estudos com baixos *drop-out rates* e por fim, a utilização de análises estatísticas adequadas.

Dadas as diferenças dos custos da aquisição das soluções em estudo devem ser realizadas nos futuros RCT avaliações económicas.

Por fim, devem ser atualizados os estudos meta-analíticos já existentes de forma a contribuir para a prática baseada na evidência através da sedimentação do “estado da arte” nas decisões clínicas.

Referências bibliográficas

- Alexander, H. (2010). Heparin versus normal saline as a flush solution. *International Journal for the Advancement of Science & Arts*, 1(1), 63-75.
- Anderson, B.J.; Mitchell, M.D.; Williams, K. & Umscheid, C. (2010). A comparison of heparin and saline flush to maintain patency in central venous catheters. *Nursing Times*, 106(6), 15-16.
- Bertoglio, S.; Solari, N.; Meszaros, P.; Vassallo, F.; Bonvento, M.; Pastorino, S. & Bruzzi, P. (2012). Efficacy of normal saline versus heparinized saline solution for locking catheters of totally implantable long-term central vascular access devices in adult cancer patients. *Cancer Nursing*, 35(4), 35-42.
- Bugalho, A. & Carneiro, A. (2004). *Intervenções para Aumentar a Adesão Terapêutica em Patologias Crônicas*. 1.^a Edição. Lisboa: Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência. ISSN 1074-308.
- Carneiro, A. (2008). Como avaliar a investigação clínica: O exemplo da avaliação crítica de um ensaio clínico. *J. Port Gastrenterol*, 15(1), 30-36. ISSN 0872-8178.
- Cooney, M.F. (2006). Heparin-Induced Thrombocytopenia: Advances in Diagnosis and Treatment. *Crit Care Nurse*, 26, 30-36.
- Craig, J. & Smyth, R. (2004). *Prática baseada na evidência: Manual para Enfermeiros*. Loures: Lusociência. ISBN: 972-8383-61-4.
- Encarnação, R.M.C. & Marques, P. (2013). Permeabilidade do cateter venoso central: uma revisão sistemática da literatura. *Revista de Enfermagem Referência*, 3(9), 161-9.
- Fortin, M.F. (2009). *O Processo de Investigação: Da concepção à realização*. 5.^a Edição. Loures: Lusociência. ISBN: 978-972-8383-10-7.
- Gettings, E.M.; Brush, K.A.; Cott, E.M.V. & Hurford, W.E. (2006). Outcome of postoperative critically ill patients with heparin-induced thrombocytopenia: an observational retrospective case-control study. *Critical Care*, 10(6), 1-7.

- Goossens, G.A.; Jérôme, M.; Janssens, C.; Peetermans, W.E.; Fieuw, S.; Moons, P., ... Stas, M. (2013). Comparing normal saline versus diluted heparin to lock non-valved totally implantable venous access devices in cancer patients: a randomised, non-inferiority, open trial. *Annals of Oncology*, 00, 1-8.
- Hadaway, L. (2006). Heparin locking for central venous catheters. *JAVA*, 11(4): 224-31.
- Higgins, J.; Thompson, S.G.; Deeks, J.J. & Altman, D.G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analysis. *BMJ*, 327, 557–60.
- Higgins, J.P.T. & Green, S. (2011). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0*. London: The Cochrane Collaboration. Acedido em <http://www.cochrane-handbook.org>.
- Joanna Briggs Institute. (2012). *User Manual: Version 5.0 System for the Unified Management, Assessment and Review of Information*. The Joanna Briggs Institute. Acedido em <http://www.nursingcenter.com/evidencebasedpracticenetwork/Home/JBI@LWW/JBI-SUMARI.aspx?id=1917714>.
- Joanna Briggs Institute. (2013). *The JBI Approach – Levels of Evidence and Grades of Recommendation*. The Joanna Briggs Institute. Acedido em <http://joannabriggs.org/jbi-approach.html#tabbed-nav=Grades-of-Recommendation>.
- Joanna Briggs Institute. (2014). *Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual: 2014 edition*. Australia: The Joanna Briggs Institute/ The University of Adelaide. ISBN: 978-1-920684-11-2.
- Kaneko, Y.; Iwano, M.; Yoshida, H.; Kosuge, M.; Ito, S.; Narita, I., ...Suzuki, M. (2004). Natural saline-flush is sufficient to maintain patency of immobilized-urokinase double-lumen catheter used to provide temporary blood access for hemodialysis. *Blood Purification*, 22(5), 473-79.
- López-Briz, E. & Ruiz-García, V. (2005). Heparina frente a cloruro sódico 0,9% para mantener permeables los cateteres venosos centrales. Una revisión sistemática. *Farmacia Hospitalaria*, 29(4), 258-64.
- López-Briz, E.; Ruiz-García, V.; Cabello, J.B.; Bort-Marti, S.; Carbonell Sanchis, R. & Burls, A. (2010). Heparin versus 0.9% sodium chloride intermittent flushing for prevention of occlusion in central venous catheters in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, Art. No.:CD008462. DOI: 10.1002/14651858.CD008462.
- McNulty, I.; Katz, E. & Kim, K.Y. (2005). Thrombocytopenia following heparin flush. *Prog Cardiovasc Nurs*, 20(4), 143-7.

- Mitchell, M.D.; Anderson, B.J.; Williams, K. & Umscheid, C.A. (2009). Heparin flushing and other interventions to maintain patency of central venous catheters: a systematic review. *Journal of Advanced Nursing*, 65(10), 2007-21.
- Moayyedi P. (2004). Meta-analysis: can we mix apples and oranges? *Am J Gastroenterol*, 99(12), 2297-301.
- Mulrow, C. & Oxman, A. (1996). *How to conduct a Cochrane systematic review*. London: BMJ Publishing Group.
- O'Grady, N.P.; Alexander, M.; Dellinger, E.P.; Gerberding, J.L.; Heard, S.O. & Maki, D.G. (2002). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 23(12), 759-69.
- Pearson, A.; Wiechula, R.; Court, A. & Lockwood, C. (2005). The JBI model of evidence-based healthcare. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, 3(8), 207-16.
- Pereira, A.L. & Bachion, M.M. (2006). Atualidades em revisão sistemática de literatura, critérios de força e grau de recomendação de evidência. *Rev Gaúcha Enferm*, Porto Alegre (RS), 27(4), 491-8.
- Pocinho, M. (2008). *Lições de revisão sistemática e metanálise*. Acedido em http://docentes.ismt.pt/~m_pocinho/Licoes_de_revisao_sistemica_e_metanalise.pdf.
- Pumarola, C.F.; Mercader, R.C.; Plana, M.C.; Bueno, C.C.; Casellas, S.S.; Vidal, M.F. & Plazas, E.R. (2007). Estudio comparativo del mantenimiento de la permeabilidad de los cateteres venosos centrales de tres luces. *Enfermagem Intensiva*, 18(1), 25-35.
- Rabe, C.; Gramann, T.; Sons, X.; Berna, M.; González-Carmona, M.A.; Klehr, H.U., ... Caselmann, W.H. (2002). Keeping central venous lines open: a prospective comparison of heparin, vitamin C and sodium chloride sealing solutions in medical patients. *Intensive Care Medicine*, 28(2), 1172-76.
- Ramalho, A. (2005). *Manual para redacção de estudos e projectos de revisão sistemática com e sem metanálise*. Coimbra: FORMASAU. ISBN 972-8485-54-9.
- Registered Nurses' Association of Ontario. (2008). *Care and maintenance to reduce vascular access complications: guideline supplement*. Toronto: Registered Nurses' Association of Ontario.
- Rodrigues, C. & Ziegelmann, P. (2010). Metanálise: um guia prático. *Rev HCPA*, 30(4), 435-46.

- Santos, E. & Cunha, M. (2013, janeiro/junho). Interpretação Crítica dos Resultados Estatísticos de uma Meta-Análise: Estratégias Metodológicas. *Millenium*. Viseu. ISSN 1647-662X, 44, 85-98. Acedido em: <http://www.ipv.pt/millenium/Millenium44/7.pdf>.
- Schallom, M.E.; Prentice, D.; Sona, C.; Micek, S.T. & Skrupky, L.P. (2012). Heparin or 0.9% sodium chloride to maintain central venous catheter patency: a randomized trial. *Critical Care Medicine*, 40(6), 1820-26.
- Silva, A.; Oliveira, F. & Ramos, M. (2009). Infecção associada ao cateter venoso central - revisão da literatura. *Revista de Enfermagem Referência*, 2(11), 125-34.
- Sona, C.; Prentice, D. & Schallom, L. (2012, fevereiro). National Survey of Central Venous Catheter Flushing in the Intensive Care Unit. *Crit Care Nurse*, 32(1), e12-e19. doi: 10.4037/ccn2012296.
- Sousa, M. R. & Ribeiro, A. L. P. (2009). Systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic studies: a tutorial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 92(3), 241-251. Acedido em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2009000300013&lng=en&tIng=en. 10.1590/S0066-782X2009000300013.
- Verso, M. & Agnelli, G. (2003). Venous thromboembolism associated with longterm use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol*, 21, 3665-75.

Anexos

Anexo I – Parecer da Comissão de Ética da ESV



Instituto Politécnico de Viseu
 ESCOLA SUPERIOR DE SAÚDE DE VISEU
 COMISSÃO DE ÉTICA

PARECER
 Nº 35/2013

ASSUNTO: PARECER SOBRE O ESTUDO "EFICÁCIA DA HEPARINA E DO SORO FISIOLÓGICO NA PERMEABILIDADE DE CATETERES VENOSOS CENTRAIS EM ADULTOS"

Tendo o estudante Eduardo José Ferreira dos Santos, sob a orientação da Prof. Doutora Madalena Cunha, solicitado emissão de parecer sobre o estudo a realizar no âmbito do Relatório Final do 3º Curso de Mestrado em Enfermagem Médico-cirúrgica, a Comissão de Ética da Escola Superior de Saúde de Viseu apresenta o seguinte parecer:

Os investigadores propõem-se realizar um estudo de revisão sistemática com metanálise que incorporará estudos publicados e indexados em bases de dados científicos. O objectivo principal consiste em determinar a eficácia do "flush" das soluções heparinizadas em comparação com o "flush" de soro fisiológico 0,9% na permeabilidade de cateteres venosos centrais em adultos.

Verificamos a adequação entre os objectivos, o método e as estratégias na selecção e avaliação dos estudos a incluir nesta investigação.

Consideramos que está assegurada a viabilidade do trabalho dada a formação científica da equipe de investigadores, do tempo que dispõem e dos recursos aportados.

Os benefícios previstos com este estudo são reunir e sistematizar os resultados sobre eficácia da utilização da heparina em comparação com o soro fisiológico na permeabilidade de cateteres venosos centrais em adultos, contribuindo para documentar o "estado da arte" e suportar as decisões clínicas nesta matéria. Neste sentido, recomendamos que sejam enunciadas propostas e/ou estratégias que se revertam na melhoria desta prática clínica, e que as conclusões sejam divulgadas pelos meios mais adequados.

Não se verificam conflitos de interesses.

Face ao exposto, somos de parecer que este estudo não levanta questões éticas referentes ao bem-estar dos participantes pois trata-se de um estudo secundário e tem uma adequada metodologia científica para ser realizado.

Viseu, 12 de Dezembro de 2013

Eduardo José V. Botelho
 A presidente da CE da ESSV

*Proposta ao
 Excmo. T.*

18.12.2013

**Anexo II – JBI data extraction form for systematic review of experimental/
observational studies**

Reviewer _____ Date _____
 Author _____ Year _____
 Journal _____ Record Number _____

Included studies RCT Quasi-RCT Longitudinal
 Retrospective Observational Other _____

Participants _____

Setting _____

Population _____

Interventions

Intervention 1 _____

Intervention 2 _____

Intervention 3 _____

Clinical outcome measures

Outcome Description	Scale/measure

Meta-analysis results**Dichotomous data**

Outcome	Intervention () number / total number	Intervention () number / total number	Statistic Combined measure (CI)

Continuous data

Outcome	Intervention () number / total number	Intervention () number / total number	Statistic Combined measure (CI)

Summary of Narrative Results

Authors Conclusions

Comments

Apêndices

Apêndice I – Características dos estudos incluídos

Rabe, C.; Gramann, T.; Sons, X.; Berna, M.; González-Carmona, M.A.; Klehr, H.U., ... Caselmann, W.H. (2002). Keeping central venous lines open: a prospective comparison of heparin, vitamin C and sodium chloride sealing solutions in medical patients. *Intensive Care Medicine*, 28(2), 1172-76.

Participantes	Utentes com mais de 18 anos (adultos e idosos) submetidos a colocação de CVC de triplo lúmen. <u>Setting</u> – Hospital.
Métodos	Ensaio clínico randomizado com o objetivo de comparar a utilização de heparina com soluções de vitamina C e soro fisiológico. Neste processo foi utilizada a via distal de lúmen 16G, sendo inseridos 0.5ml da respetiva solução com uma seringa de 1ml. De 2 em 2 dias até o máximo de 20 dias, foram aspirados 10ml de sangue utilizando uma seringa de 20ml. Se fosse retirado sangue da linha esta era considerada permeável e preenchido novamente com 0.5ml da respetiva solução. Caso não fosse retirado sangue o lúmen era considerado obstruído. Nesta situação não foram realizadas quaisquer tentativas de restaurar a permeabilidade e foram utilizados os restantes 2 lumens para propósitos clínicos exclusivamente.
Intervenções	<u>Grupo experimental</u> – Heparina 5000UI/ml; <u>Grupo de controlo 1</u> – Soro fisiológico 0.9%; <u>Grupo de controlo 2</u> – Vitamina C 200mg/ml.
Resultados	Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na permeabilidade dos CVC entre os três grupos ($p < 0.03$, teste de log-rank) e na comparação da permeabilidade dos cateteres entre a solução de heparina (5000 UI/ml) e o soro fisiológico 0.9% ($p < 0.04$, teste de log-rank).
Conclusões	As soluções heparinizadas são mais eficazes quando comparadas com o soro fisiológico na manutenção da permeabilidade dos CVC.
Implicações para a prática	A utilização de anticoagulantes em CVC aumenta a tempo da permeabilização sendo a solução de heparina (5000 IU/ml) um anticoagulante útil para este fim. Ainda assim, se considerarmos os efeitos adversos da heparina a utilização de heparina numa menor concentração poderia, segundo os autores, ser uma solução eficaz.

Kaneko, Y.; Iwano, M.; Yoshida, H.; Kosuge, M.; Ito, S.; Narita, I., ...Suzuki, M. (2004). Natural saline-flush is sufficient to maintain patency of immobilized-urokinase double-lumen catheter used to provide temporary blood access for hemodialysis. *Blood Purification*, 22(5), 473-79.

Participantes	Utentes com mais de 18 anos (adultos e idosos) submetidos a colocação de CVC de duplo lúmen para hemodiálise. <i>Setting</i> – Hospital.
Métodos	Ensaio clínico randomizado com o objetivo de comparar a eficácia de duas soluções de <i>flush</i> para a manutenção da permeabilidade de um cateter central para hemodiálise (soro fisiológico versus heparina). O “flush” foi realizado depois de cada sessão de hemodiálise e a heparina e soro fisiológico removidos dos lúmens antes de cada sessão de hemodiálise. Foram realizadas mensurações de medidas hematológicas e marcadores de coagulação. Os <i>outcomes primários</i> avaliados foram a incidência de oclusão trombótica, a probabilidade e o tempo de permeabilidade do cateter. Os <i>outcomes secundários</i> estudados foram a diferença entre os marcadores hematológicos e de coagulação entre os dois grupos.
Intervenções	<u>Grupo experimental</u> – Administração de apenas 20 ml de soro fisiológico; <u>Grupo de controlo</u> – Administração de 20 ml de soro fisiológico e, de seguida, 2 ml de heparina numa concentração de 1000 UI/ml.
Resultados	Foi identificado como não funcional um cateter de um total dos 22 no grupo da heparina e um cateter de um total de 26 no grupo do soro fisiológico. Não existe significância estatística no número de cateteres não funcionantes entre os dois grupos ($p=0.8599$).
Conclusões	O soro fisiológico é suficiente para manter a permeabilidade dos cateteres centrais de duplo lúmen para hemodiálise.
Implicações para a prática	Este estudo sugere que o <i>flush</i> de soro fisiológico é suficiente para manter a permeabilidade dos cateteres centrais de duplo lúmen para hemodiálise sem causarem deterioração da coagulação sanguínea e possibilita prevenir os potenciais efeitos adversos causados pela utilização da heparina.

Pumarola, C.F.; Mercader, R.C.; Plana, M.C.; Bueno, C.C.; Casellas, S.S.; Vidal, M.F. & Plazas, E.R. (2007). Estudio comparativo del mantenimiento de la permeabilidad de los cateteres venosos centrales de tres luces. *Enfermagem Intensiva*, 18(1), 25-35.

Participantes	Utentes (adultos e idosos) submetidos a colocação de CVC de triplo lúmen. <u>Setting</u> – Hospital: Unidade de Cuidados Intensivos.
Métodos	Ensaio clínico randomizado com o objetivo de estabelecer um protocolo de atuação para os enfermeiros em relação à manutenção da permeabilidade do CVC e foi desenvolvido em duas fases. Na primeira foi estudada a permeabilidade da via medial nos dois grupos (experimental e controlo), um com heparina numa concentração de 500UI/5ml e outro com concentração de 100UI/5ml. A permeabilidade do cateter foi avaliada às 24h e no momento da sua remoção, considerando os acontecimentos como dicotómicos permeável ou não permeável. Na segunda fase foi comparada o <i>flush</i> de heparina (100UI/5ml) com o <i>flush</i> de soro fisiológico (5ml) e os resultados foram avaliados às 24 e 72 horas e no momento da alta. Foi realizada “proteção” dos lumens com uma compressa esterilizada impregnada iodopovidona gel.
Intervenções	<u>Grupo experimental</u> – Soro fisiológico 0.9%; <u>Grupo de controlo</u> – Heparina 100UI.
Resultados	Na primeira fase não se verificaram diferenças estatisticamente significativas quanto à permeabilidade dos CVC ($p=0.937$), porque dos 107 CVC no grupo da heparina com concentração de 100UI/ ml apenas dois (4.9%) dos 41 cateteres ficaram obstruídos e dos 66 CVC do grupo experimental em que se utilizava heparina numa concentração de 100UI, apenas três (4.5%) perderam a permeabilidade. Na segunda fase a totalidade dos cateteres permaneceram permeáveis, não se verificando diferenças estatisticamente significativas ($p=0.744$). No último controlo encontravam-se permeáveis 25 CVC dos 57 do grupo experimental (soro fisiológico) e 18 CVC dos 38 do grupo de controlo (Heparina 100UI).
Conclusões	O <i>flush</i> de soro fisiológico 0.9% é igualmente eficaz do que a solução de heparina 100 UI ou 500UI para manter a permeabilidade dos CVC.
Implicações para a prática	Apesar de se considerar que o <i>flush</i> de soro fisiológico 0.9% é igualmente eficaz do que a solução de heparina 100 UI ou 500UI, estas conclusões não são passíveis de implementar em cateteres <i>Hickman</i> ou <i>Port-a-cath</i> .

Bertoglio, S.; Solari, N.; Meszaros, P.; Vassallo, F.; Bonvento, M.; Pastorino, S. & Bruzzi, P. (2012). Efficacy of normal saline versus heparinized saline solution for locking catheters of totally implantable long-term central vascular access devices in adult cancer patients. *Cancer Nursing*, 35(4), 35-42.

Participantes	Utentes do foro oncológico (adultos e idosos) com CVC totalmente implantados. <u>Setting</u> – Hospital/ regime ambulatorio.
Métodos	Estudo descritivo-correlacional retrospectivo do tipo coorte com o objetivo de determinar a eficácia do <i>flush</i> de soro fisiológico 0.9% com uma solução heparinizada na prevenção da obstrução irreversível (definida como incapacidade de restaurar a permeabilidade do cateter após a realização de três tentativas sucessivas) de CVC totalmente implantados. A permeabilidade foi avaliada todos os meses ou no fim cada tratamento de quimioterapia ou nutrição parentérica. Foram cumpridos vários pressupostos de homogeneidade entre os grupos de estudo: foi implantado o mesmo tipo de cateter a todos os utentes e definidos os mesmos procedimentos de manipulação. No sentido de controlar as variáveis externas e atestar a validade externa do estudo, os autores efetuaram ainda uma análise múltipla (<i>hazard Cox's model</i>) dos fatores que poderiam interferir com os resultados (a idade, o tipo de tumor, o estadio da doença, o uso de quimioterapia ou nutrição parentérica, a posição e o local de acesso do cateter).
Intervenções	<u>Grupo experimental</u> – Heparina 500UI/ 10ml SF; <u>Grupo de controlo</u> – 10 ml de soro fisiológico 0.9%.
Resultados	Não existem diferenças estatisticamente significativas entre as duas soluções utilizadas na manutenção da permeabilidade dos CVC tanto na análise univariada ($p=0.90$) como na análise multivariada (<i>Hazard Ratio</i> - 1.2; 95% IC= 0.6-2.5; $p=0.7$). Quanto à incidência de complicações (por exemplo: infeção, rutura do cateter...) também não foram reportadas diferenças estatisticamente significativas ($p=0.58$) entre os dois grupos.
Conclusões	O soro fisiológico é tão eficaz como a solução heparinizada, podendo ser utilizado na manutenção da permeabilidade dos CVC totalmente implantados em utentes do foro oncológico.
Implicações para a prática	A mudança da prática clínica de <i>flush</i> de solução heparinizada para soro fisiológico na prevenção do bloqueio intermitente dos CVC totalmente implantados constitui-se como um procedimento seguro.

Schallom, M.E.; Prentice, D.; Sona, C.; Micek, S.T. & Skrupky, L.P. (2012). Heparin or 0.9% sodium chloride to maintain central venous catheter patency: a randomized trial. *Critical Care Medicine*, 40(6), 1820-26.

Participantes	Utentes (adultos) com CVC de vários lúmens. <u>Setting</u> – Hospital.
Métodos	Ensaio clínico randomizado com o objetivo comparar a utilização de uma solução heparinizada com o soro fisiológico 0.9% na manutenção da permeabilidade do CVC. Foram estabelecidos como critérios de inclusão que os utentes teriam de ter colocação de CVC com vários lumens realizada pelos profissionais de saúde da instituição que acolheu o estudo e os CVC terem um intervalo de tempo de colocação ≤ 12 horas. Como critérios de exclusão estabeleceram-se todas as restantes tipologias de CVC além das de inclusão, e os CVC de vários lumens que foram utilizados para realização de hemodiálise; alergia conhecida a heparina; utentes com o diagnóstico de trombocitopenia induzida por heparina; risco de hemorragia; idade inferior a 18 anos; e gravidez. Foram alvo de avaliação os seguintes parâmetros: funcionalidade, retorno de sangue, trombocitopenia induzida por heparina e infeção do CVC. A avaliação da permeabilidade foi efetuada, a cada 8 horas, nos lúmens sem perfusão contínua e durante todo o tempo de internamento do utente na unidade de cuidados intensivos e foi definida obstrução do CVC como a incapacidade de retirar sangue e de aplicar <i>flush</i> no lúmen.
Intervenções	<u>Grupo experimental</u> – Heparina 10UI/ml; <u>Grupo de controlo</u> – 10 ml de soro fisiológico 0.9%.
Resultados	Não se verificaram diferenças significativas entre as duas soluções, registando-se 3.8% de cateteres obstruídos no grupo da heparina e 6.3% no grupo do cloreto de sódio 0,9% (RR= 1.66, IC 95%= 0.86-3.22; $p=0.136$). Os episódios de trombocitopenia induzida por heparina e infeção do cateter foram semelhantes em ambos os grupos.
Conclusões	Pelo facto de ambas as soluções de <i>flush</i> terem taxas semelhantes de obstrução, os autores inferem que soro fisiológico pode ser preferível para a manutenção de CVC, quando usados por pouco tempo, em relação à heparina.
Implicações para a prática	O soro fisiológico pode ser preferível para a manutenção de CVC, quando usados por pouco tempo, em relação à heparina dado os seus efeitos secundários e riscos associados.

Goossens, G.A.; Jérôme, M.; Janssens, C.; Peetermans, W.E.; Fieuws, S.; Moons, P., ... Stas, M. (2013). Comparing normal saline versus diluted heparin to lock non-valved totally implantable venous access devices in cancer patients: a randomised, non-inferiority, open trial. *Annals of Oncology*, 00, 1-8.

Participantes	Utentes do foro oncológico com CVC totalmente implantados. <i>Setting</i> – Hospital/ regime ambulatorio.
Métodos	Ensaio clínico randomizado com o objetivo comparar a utilização de duas soluções na permeabilidade de CVC totalmente implantados. Foram incluídos os utentes com mais de um ano de idade e com uma suficiente esperança média de vida que permitisse completar o <i>follow-up</i> de 180 dias no centro que acolhia o estudo e foram excluídos os utentes incapazes de dar o seu consentimento informado, que não suportem a realização de radiografias ao tórax no pós-operatório, que cumpram heparina intravenosa, com história de trombocitopenia induzida por heparina, com testes de coagulação anormais (contagem de plaquetas <40 000/mm ³ ou 1 000 000/mm ³) e que se encontrassem a participar em outros ensaios clínicos. Os utentes foram aleatorizados por dois grupos: no grupo experimental foram realizados <i>flush</i> com heparina apenas antes de se remover a agulha do CVC e no grupo de controlo foram realizados <i>flush</i> com 10 ml de soro fisiológico 0.9% antes e depois das colheitas de sangue, no fim da administração de terapêutica intravenosa e 20 ml de soro fisiológico 0.9% no final da administração de hemoderivados ou de nutrição parenteral. Foi definido como <i>outcome</i> primário a obstrução do CVC (impossibilidade de aspirar 2.7ml de sangue embora se conseguisse realizar <i>flush</i>) e como <i>outcome</i> secundário as infeções/ bacteriemia relacionada com CVC e todos os outros problemas relacionados.
Intervenções	<u>Grupo experimental</u> – Heparina 300UI/ 3ml; <u>Grupo de controlo</u> – 10 ml de soro fisiológico 0.9%.
Resultados	A taxa de incidência de obstrução de cateteres foi de 3.7% (IC 95%= 2.91%-4.69%) e 3.92% (IC 95%= 3.09%-4.96%) nos grupos do soro fisiológico e heparina respetivamente e o risco relativo foi de 0.94% (IC 95%= 0.67%-1.32%). As infeções relacionadas com CVC foram de 0.03 por 1000 dias de cateter no grupo do soro fisiológico e 0.10 por 1000 dias de cateter no grupo da heparina. Um dos utentes do grupo que recebeu o <i>flush</i> de heparina desenvolveu TIH.
Conclusões	O soro fisiológico é uma solução eficaz para <i>flush</i> de CVC totalmente implantados.
Implicações para a prática	A adoção do <i>flush</i> de soro fisiológico nos CVC totalmente implantados é eficaz quando combinado com um protocolo rígido de inserção e manutenção.

Apêndice II – Estudos excluídos e motivo

Estudo	Motivo de exclusão
López-Briz, E., & Ruiz-García, V. (2005). Effectiveness of heparin versus NaCl 0.9% in central venous catheter flushing. A systematic review]. <i>Farmacia Hospitalaria: Órgano Oficial De Expresión Científica De La Sociedad Española De Farmacia Hospitalaria</i> , 29(4), 258-264.	Desenho
Leeper, B. (2006). Ask the experts. Isotonic sodium chloride solution versus heparin in pressure monitoring systems. <i>Critical Care Nurse</i> , 26(2), 137-138.	Desenho
Rosenthal, K. (2003). Consider alternative technologies to maintain vascular access devices. <i>Nursing Management</i> , 34(8), 53-56.	Desenho
Bravery, K. (2010). Flushing CVADs: heparin or sodium chloride 0.9%?. <i>British Journal Of Nursing (Mark Allen Publishing)</i> , 19(10), S5.	Desenho
Mitchell, M., Anderson, B., Williams, K., & Umscheid, C. (2009). Heparin flushing and other interventions to maintain patency of central venous catheters: a systematic review. <i>Journal Of Advanced Nursing</i> , 65(10), 2007-2021.	Desenho
Kannan, A. (2008). Heparinised saline or normal saline?. <i>Journal Of Perioperative Practice</i> , 18(10), 440-441.	Desenho
Calop, J., Bosson, J., Croizé, J., & Laurent, P. (2000). Maintenance of peripheral and central intravenous infusion devices by 0.9% sodium chloride with or without heparin as a potential source of catheter microbial contamination. <i>The Journal Of Hospital Infection</i> , 46(2), 161-162.	Desenho
Sona, C., Prentice, D., & Schallom, L. (2012). National survey of central venous catheter flushing in the intensive care unit. <i>Critical Care Nurse</i> , 32(1), e12-e19. doi:10.4037/ccn2012296	Intervenção
Hadaway, L. (2003). Prevent occlusions with these flushing pointers. <i>Nursing</i> , 33(1), 28.	Desenho
Cesaro, S., Tridello, G., Cavaliere, M., Magagna, L., Gavin, P., Cusinato, R., & ... Carli, M. (2009). Prospective, randomized trial of two different modalities of flushing central venous catheters in pediatric patients with cancer. <i>Journal Of Clinical Oncology : Official Journal Of The American Society Of Clinical Oncology</i> , 27(12), 2059-2065.	Participantes
de Neef, M., Heijboer, H., van Woensel, J., & de Haan, R. (2002). The efficacy of heparinization in prolonging patency of arterial and central venous catheters in children: a randomized double-blind trial. <i>Pediatric Hematology And Oncology</i> , 19(8), 553-560.	Participantes
Ueda, Y., Odunayo, A., & Mann, F. (2013). Comparison of heparinized saline and 0.9% sodium chloride for maintaining peripheral intravenous catheter patency in dogs. <i>Journal Of Veterinary Emergency And Critical Care (San Antonio, Tex.: 2001)</i> , 23(5), 517-522. doi:10.1111/vec.12093	Participantes
Chen, F., Li, J., Song, Y., Zhang, Y., Chen, P., Zhao, C., & ... Yao, D. (2014). Concentrated sodium chloride catheter lock solution - a new effective alternative method for hemodialysis patients with high bleeding risk. <i>Renal Failure</i> , 36(1), 17-22. doi:10.3109/0886022X.2013.830207	Intervenção
Alexander, H. (2010). Heparin versus normal saline as a flush solution. <i>International Journal for the Advancement of Science & Arts</i> , 1(1), 63-75.	Desenho

López-Briz, E. (2010). Heparin versus 0.9% sodium chloride intermittent flushing for prevention of occlusion in central venous catheters in adults. <i>Cochrane Database Of Systematic Reviews</i> , 4, doi:10.1002/14651858.CD008462	Desenho
Wang, R., Luo, O., He, L., Li, J., & Zhang, M. (2012). Preservative-free 0.9% sodium chloride for flushing and locking peripheral intravenous access device: a prospective controlled trial. <i>Journal Of Evidence-Based Medicine</i> , 5(4), 205-208. doi:10.1111/jebm.12004.	Intervenção
Rubio, T.G.; Oliván, M.U.; Uzkudun, A.H.; Bermejo, B.A.; Díaz, C.C. (2001). Efectividad en la utilización de suero salino frente a suero salino heparinizado para el lavado de catéteres periféricos obturados. <i>Enfermería Clínica</i> , 11(6), 283-288, ISSN 1130-8621, http://dx.doi.org/10.1016/S1130-8621(01)73727-8 .	Intervenção
Constantino, R.F.; Lucía, L.R.; Carmen, O.A. (2013, junho). Estudio piloto comparativo de dos soluciones de sellado en catéteres de hemodiálisis: heparina sódica al 5% frente a fibrilin®. <i>Enferm Nefrol</i> , 16(2), 83-87.	Intervenção
Araujo, O.R.; Araujo, M.C.; Silva, J.S.; Barros, M.M. (2011, setembro). Intermittent heparin is not effective at preventing the occlusion of peripherally inserted central venous catheters in preterm and term neonates. <i>Rev Bras Ter Intensiva</i> , 23(3),335-340.	Participantes
Bevilacqua, J.L.; Gomes, J.G.; Santos, V.F.B.; Canziani, M.E.F. (2011, março) Comparison of trisodium citrate and heparin as catheter-locking solution in hemodialysis patients. <i>J. Bras. Nefrol.</i> , 33(1): 86-92.	Intervenção
Gil, N.L.M.; Santos, I.A.T.; Carvalho, M.D.B. (2008, janeiro/fevereiro). The effect of salinization in maintenance of intermittent cateter; <i>Braz. arch. biol. Technol</i> , 51(1), 67-74. http://dx.doi.org/10.1590/S1516-89132008000100009 .	Participantes
Encarnação, R.M.C. & Marques, P. (2013). Permeabilidade do cateter venoso central: uma revisão sistemática da literatura. <i>Revista de Enfermagem Referência</i> , 3(9), 161-9.	Desenho
Baltrons Bosch, A.; Coll Vinyoles, S.; Font Senen, C.; Jubany López, M.; Plana Illa, C.; Sunyer García, A. (2008). Comparative study of catheter sealing with trisodium citrate or sodium heparin plus gentamicin. <i>Rev Soc Esp Enferm Nefrol</i> , 11(2), 19-24.	Intervenção
Fernández-Gallego, J.; Martín, M.; Gutiérrez, E.; Cobelo, C.; Frías, P.; Jironda, C.; Hidalgo, P.; Jiménez, T. (2011). Prophylaxis with gentamicin locking of chronic tunneled central venous catheters does not cause bacterial resistance. <i>Nefrología</i> , 31(3), 308-312. Doi. 10.3265/Nefrologia.pre2011.Feb.10257.	Intervenção

**Apêndice III – Avaliação crítica final da qualidade do corpus do estudo após reunião
de consenso dos investigadores**

Rabe, C.; Gramann, T.; Sons, X.; Berna, M.; González-Carmona, M.A.; Klehr, H.U., ... Caselmann, W.H. (2002). Keeping central venous lines open: a prospective comparison of heparin, vitamin C and sodium chloride sealing solutions in medical patients. *Intensive Care Medicine*, 28(2), 1172-76.

VALIDADE DOS RESULTADOS	S	?	N	n/a
1. A gama de doentes foi bem definida?	2	1	0	n/a
2. O diagnóstico da doença estava bem caracterizado?	2	1	0	n/a
3. Os critérios de inclusão e exclusão são lógicos e claros?	2	1	0	n/a
4. Os doentes foram aleatorizados?	2	1	0	n/a
5. A aleatorização foi ocultada?	2	1	0	n/a
6. Os doentes foram analisados nos grupos para os quais tinham sido aleatorizados inicialmente (intenção de tratar)?	2	1	0	n/a
7. O método de aleatorização foi explicado?	2	1	0	n/a
8. A dimensão da amostra foi estatisticamente calculada?	2	1	0	n/a
9. Os doentes nos grupos em comparação eram semelhantes em termos dos seus factores de prognóstico conhecidos?	2	1	0	n/a
10. Com excepção do tratamento em estudo, todos os doentes foram tratados da mesma maneira?	2	1	0	n/a
11. Foi ocultado aos doentes o grupo a que pertenciam?	2	1	0	n/a
12. Foram ocultados aos investigadores os grupos em estudo?	2	1	0	n/a
13. Foram ocultados aos analisadores dos dados os grupos em estudo?	2	1	0	n/a
14. O seguimento (<i>follow-up</i>) final superior a 80%?	2	1	0	n/a
IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS				
15. A dimensão do efeito terapêutico (RRR, RRA, NNT) foi importante?	2	1	0	n/a
16. A estimativa do efeito é suficientemente precisa (IC)?	2	1	0	n/a
17. Esse efeito tem importância clínica?	2	1	0	n/a
APLICABILIDADE DOS RESULTADOS				
18. Os doentes do estudo são semelhantes aos da prática clínica do método individual?	2	1	0	n/a
19. Foram considerados todos os resultados clínicos importantes?	2	1	0	n/a
20. Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?	2	1	0	n/a
Marcar o código apropriado: 2 – Resposta afirmativa = sim; 1 – Pouco claro/ possivelmente; 0 – Resposta negativa = não; n/a – Não aplicável.				
Score total (soma dos scores atribuídos) -----	[A]			
Nº de questões aplicáveis (máx. 20) -----	[B]			
Score máximo possível (2 x B) -----	[C]			
CLASSIFICAÇÃO FINAL (A/C em %) -----	%			

Fonte: Bugalho & Carneiro (2004); Carneiro (2008).

$$[A] = 32$$

$$[B] = 20$$

$$[C] = 2 \times 20 = 40$$

$$\text{Classificação} = \frac{32}{40} = 80\%$$

Kaneko, Y.; Iwano, M.; Yoshida, H.; Kosuge, M.; Ito, S.; Narita, I., ...Suzuki, M. (2004).
Natural saline-flush is sufficient to maintain patency of immobilized-urokinase double-lumen catheter used to provide temporary blood access for hemodialysis. *Blood Purification*, 22(5), 473-79.

VALIDADE DOS RESULTADOS	S	?	N	n/a
1. A gama de doentes foi bem definida?	2	1	0	n/a
2. O diagnóstico da doença estava bem caracterizado?	2	1	0	n/a
3. Os critérios de inclusão e exclusão são lógicos e claros?	2	1	0	n/a
4. Os doentes foram aleatorizados?	2	1	0	n/a
5. A aleatorização foi ocultada?	2	1	0	n/a
6. Os doentes foram analisados nos grupos para os quais tinham sido aleatorizados inicialmente (intenção de tratar)?	2	1	0	n/a
7. O método de aleatorização foi explicado?	2	1	0	n/a
8. A dimensão da amostra foi estatisticamente calculada?	2	1	0	n/a
9. Os doentes nos grupos em comparação eram semelhantes em termos dos seus factores de prognóstico conhecidos?	2	1	0	n/a
10. Com excepção do tratamento em estudo, todos os doentes foram tratados da mesma maneira?	2	1	0	n/a
11. Foi ocultado aos doentes o grupo a que pertenciam?	2	1	0	n/a
12. Foram ocultados aos investigadores os grupos em estudo?	2	1	0	n/a
13. Foram ocultados aos analisadores dos dados os grupos em estudo?	2	1	0	n/a
14. O seguimento (<i>follow-up</i>) final superior a 80%?	2	1	0	n/a
IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS				
15. A dimensão do efeito terapêutico (RRR, RRA, NNT) foi importante?	2	1	0	n/a
16. A estimativa do efeito é suficientemente precisa (IC)?	2	1	0	n/a
17. Esse efeito tem importância clínica?	2	1	0	n/a
APLICABILIDADE DOS RESULTADOS				
18. Os doentes do estudo são semelhantes aos da prática clínica do método individual?	2	1	0	n/a
19. Foram considerados todos os resultados clínicos importantes?	2	1	0	n/a
20. Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?	2	1	0	n/a
Marcar o código apropriado: 2 – Resposta afirmativa = sim; 1 – Pouco claro/ possivelmente; 0 – Resposta negativa = não; n/a – Não aplicável.				
Score total (soma dos scores atribuídos) ----- [A]				
Nº de questões aplicáveis (máx. 20) ----- [B]				
Score máximo possível (2 x B) ----- [C]				
CLASSIFICAÇÃO FINAL (A/C em %) -----%				

Fonte: Bugalho & Carneiro (2004); Carneiro (2008).

$$[A] = 30$$

$$[B] = 20$$

$$[C] = 2 \times 20 = 40$$

$$\text{Classificação} = \frac{30}{40} = 75\%$$

Pumarola, C.F.; Mercader, R.C.; Plana, M.C.; Bueno, C.C.; Casellas, S.S.; Vidal, M.F. & Plazas, E.R. (2007). Estudio comparativo del mantenimiento de la permeabilidad de los cateteres venosos centrales de tres luces. *Enfermagem Intensiva*, 18(1), 25-35.

VALIDADE DOS RESULTADOS	S	?	N	n/a
1. A gama de doentes foi bem definida?	2	1	0	n/a
2. O diagnóstico da doença estava bem caracterizado?	2	1	0	n/a
3. Os critérios de inclusão e exclusão são lógicos e claros?	2	1	0	n/a
4. Os doentes foram aleatorizados?	2	1	0	n/a
5. A aleatorização foi ocultada?	2	1	0	n/a
6. Os doentes foram analisados nos grupos para os quais tinham sido aleatorizados inicialmente (intenção de tratar)?	2	1	0	n/a
7. O método de aleatorização foi explicado?	2	1	0	n/a
8. A dimensão da amostra foi estatisticamente calculada?	2	1	0	n/a
9. Os doentes nos grupos em comparação eram semelhantes em termos dos seus factores de prognóstico conhecidos?	2	1	0	n/a
10. Com excepção do tratamento em estudo, todos os doentes foram tratados da mesma maneira?	2	1	0	n/a
11. Foi ocultado aos doentes o grupo a que pertenciam?	2	1	0	n/a
12. Foram ocultados aos investigadores os grupos em estudo?	2	1	0	n/a
13. Foram ocultados aos analisadores dos dados os grupos em estudo?	2	1	0	n/a
14. O seguimento (<i>follow-up</i>) final superior a 80%?	2	1	0	n/a
IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS				
15. A dimensão do efeito terapêutico (RRR, RRA, NNT) foi importante?	2	1	0	n/a
16. A estimativa do efeito é suficientemente precisa (IC)?	2	1	0	n/a
17. Esse efeito tem importância clínica?	2	1	0	n/a
APLICABILIDADE DOS RESULTADOS				
18. Os doentes do estudo são semelhantes aos da prática clínica do método individual?	2	1	0	n/a
19. Foram considerados todos os resultados clínicos importantes?	2	1	0	n/a
20. Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?	2	1	0	n/a
Marcar o código apropriado: 2 – Resposta afirmativa = sim; 1 – Pouco claro/ possivelmente; 0 – Resposta negativa = não; n/a – Não aplicável.				
Score total (soma dos scores atribuídos) ----- [A]				
Nº de questões aplicáveis (máx. 20) ----- [B]				
Score máximo possível (2 x B) ----- [C]				
CLASSIFICAÇÃO FINAL (A/C em %) ----- %				

Fonte: Bugalho & Carneiro (2004); Carneiro (2008).

$$[A] = 34$$

$$[B] = 20$$

$$[C] = 2 \times 20 = 40$$

$$\text{Classificação} = \frac{34}{40} = 85\%$$

Bertoglio, S.; Solari, N.; Meszaros, P.; Vassallo, F.; Bonvento, M.; Pastorino, S. & Bruzzi, P. (2012). Efficacy of normal saline versus heparinized saline solution for locking catheters of totally implantable long-term central vascular access devices in adult cancer patients. *Cancer Nursing*, 35(4), 35-42.

VALIDADE DOS RESULTADOS	S	?	N	n/a
1. A amostra é representativa da população em estudo (como um todo)?	X			
2. Os utentes são semelhantes na sua condição/ doença?	X			
3. O risco de erro foi minimizado em relação à seleção de casos e do controlo?		X		
4. Os <i>confounding factors</i> foram identificados e declaradas estratégias para lidar com os mesmos?	X			
5. Os resultados foram avaliados através de critérios objetivos?	X			
6. Os utentes foram seguidos durante um período de tempo suficiente?	X			
7. Os resultados dos utentes que se retiraram do estudo foram descritos e incluídos na análise?		X		
8. Os resultados foram medidos de forma fidedigna?	X			
9. A análise estatística utilizada foi apropriada?	X			
TOTAL				7 pontos

Fonte: Adaptado de JBI (2012; 2014).

Score	Nível de qualidade
6 <	Baixa qualidade
7 – 9	Alta qualidade

Schallom, M.E.; Prentice, D.; Sona, C.; Micek, S.T. & Skrupky, L.P. (2012). Heparin or 0.9% sodium chloride to maintain central venous catheter patency: a randomized trial. *Critical Care Medicine*, 40(6), 1820-26.

VALIDADE DOS RESULTADOS	S	?	N	n/a
1. A gama de doentes foi bem definida?	2	1	0	n/a
2. O diagnóstico da doença estava bem caracterizado?	2	1	0	n/a
3. Os critérios de inclusão e exclusão são lógicos e claros?	2	1	0	n/a
4. Os doentes foram aleatorizados?	2	1	0	n/a
5. A aleatorização foi ocultada?	2	1	0	n/a
6. Os doentes foram analisados nos grupos para os quais tinham sido aleatorizados inicialmente (intenção de tratar)?	2	1	0	n/a
7. O método de aleatorização foi explicado?	2	1	0	n/a
8. A dimensão da amostra foi estatisticamente calculada?	2	1	0	n/a
9. Os doentes nos grupos em comparação eram semelhantes em termos dos seus factores de prognóstico conhecidos?	2	1	0	n/a
10. Com excepção do tratamento em estudo, todos os doentes foram tratados da mesma maneira?	2	1	0	n/a
11. Foi ocultado aos doentes o grupo a que pertenciam?	2	1	0	n/a
12. Foram ocultados aos investigadores os grupos em estudo?	2	1	0	n/a
13. Foram ocultados aos analisadores dos dados os grupos em estudo?	2	1	0	n/a
14. O seguimento (<i>follow-up</i>) final superior a 80%?	2	1	0	n/a
IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS				
15. A dimensão do efeito terapêutico (RRR, RRA, NNT) foi importante?	2	1	0	n/a
16. A estimativa do efeito é suficientemente precisa (IC)?	2	1	0	n/a
17. Esse efeito tem importância clínica?	2	1	0	n/a
APLICABILIDADE DOS RESULTADOS				
18. Os doentes do estudo são semelhantes aos da prática clínica do método individual?	2	1	0	n/a
19. Foram considerados todos os resultados clínicos importantes?	2	1	0	n/a
20. Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?	2	1	0	n/a
Marcar o código apropriado: 2 – Resposta afirmativa = sim; 1 – Pouco claro/ possivelmente; 0 – Resposta negativa = não; n/a – Não aplicável.				
Score total (soma dos scores atribuídos) ----- [A]				
Nº de questões aplicáveis (máx. 20) ----- [B]				
Score máximo possível (2 x B) ----- [C]				
CLASSIFICAÇÃO FINAL (A/C em %) ----- %				

Fonte: Bugalho & Carneiro (2004); Carneiro (2008).

$$[A] = 34$$

$$[B] = 20$$

$$[C] = 2 \times 20 = 40$$

$$\text{Classificação} = \frac{34}{40} = 85\%$$

Goossens, G.A.; Jérôme, M.; Janssens, C.; Peetermans, W.E.; Fieuws, S.; Moons, P., ... Stas, M. (2013). Comparing normal saline versus diluted heparin to lock non-valved totally implantable venous access devices in cancer patients: a randomised, non-inferiority, open trial. *Annals of Oncology*, 00, 1-8.

VALIDADE DOS RESULTADOS	S	?	N	n/a
1. A gama de doentes foi bem definida?	2	1	0	n/a
2. O diagnóstico da doença estava bem caracterizado?	2	1	0	n/a
3. Os critérios de inclusão e exclusão são lógicos e claros?	2	1	0	n/a
4. Os doentes foram aleatorizados?	2	1	0	n/a
5. A aleatorização foi ocultada?	2	1	0	n/a
6. Os doentes foram analisados nos grupos para os quais tinham sido aleatorizados inicialmente (intenção de tratar)?	2	1	0	n/a
7. O método de aleatorização foi explicado?	2	1	0	n/a
8. A dimensão da amostra foi estatisticamente calculada?	2	1	0	n/a
9. Os doentes nos grupos em comparação eram semelhantes em termos dos seus factores de prognóstico conhecidos?	2	1	0	n/a
10. Com excepção do tratamento em estudo, todos os doentes foram tratados da mesma maneira?	2	1	0	n/a
11. Foi ocultado aos doentes o grupo a que pertenciam?	2	1	0	n/a
12. Foram ocultados aos investigadores os grupos em estudo?	2	1	0	n/a
13. Foram ocultados aos analisadores dos dados os grupos em estudo?	2	1	0	n/a
14. O seguimento (<i>follow-up</i>) final superior a 80%?	2	1	0	n/a
IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS				
15. A dimensão do efeito terapêutico (RRR, RRA, NNT) foi importante?	2	1	0	n/a
16. A estimativa do efeito é suficientemente precisa (IC)?	2	1	0	n/a
17. Esse efeito tem importância clínica?	2	1	0	n/a
APLICABILIDADE DOS RESULTADOS				
18. Os doentes do estudo são semelhantes aos da prática clínica do método individual?	2	1	0	n/a
19. Foram considerados todos os resultados clínicos importantes?	2	1	0	n/a
20. Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?	2	1	0	n/a
Marcar o código apropriado: 2 – Resposta afirmativa = sim; 1 – Pouco claro/ possivelmente; 0 – Resposta negativa = não; n/a – Não aplicável.				
Score total (soma dos scores atribuídos) ----- [A]				
Nº de questões aplicáveis (máx. 20) ----- [B]				
Score máximo possível (2 x B) ----- [C]				
CLASSIFICAÇÃO FINAL (A/C em %) -----%				

Fonte: Bugalho & Carneiro (2004); Carneiro (2008).

$$[A] = 34$$

$$[B] = 20$$

$$[C] = 2 \times 20 = 40$$

$$\text{Classificação} = \frac{34}{40} = 85\%$$