

Abordagem da oclusão trombótica dos cateteres de longa permanência dos pacientes em hemodiálise: uma revisão narrativa

Approach to thrombotic occlusion related to long-term catheters of hemodialysis patients: a narrative review

Autores

Marcela Lara Mendes¹

Pasqual Barretti¹

Tricya Nunes Vieira da Silva¹

Daniela Ponce¹

¹ Faculdade de Medicina de Botucatu.

RESUMO

Atualmente, cateteres venosos permanentes (CVCp) estão se tornando cada vez mais uma alternativa de acesso vascular de longa permanência para pacientes nos quais o acesso arteriovenoso não pode ser confeccionado, sendo a oclusão trombótica complicação mecânica comum. Essa complicação pode ocasionar mudanças frequentes dos locais de cateter, eliminando os sítios vasculares. Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão narrativa do manejo da oclusão trombótica de CVCp na população em HD. O tratamento da trombose de CVC consiste em infusão de solução salina ou na administração de trombolíticos como plasminogênio tecidual ativado, reteplase ou uroquinase. Há poucos estudos sobre o uso de alteplase em CVCp obstruídos na população em diálise, e todos eles relatam sucesso entre 80 a 95% dos casos com uso de trombolítico na dose de 1 mg/ml. Por tratar-se de medicamento de custo elevado, estudos sugerem que a criopreservação e o fracionamento da alteplase tornam o uso financeiramente viável.

Palavras-chave: cateteres venosos centrais; falência renal crônica; obstrução do cateter; unidades hospitalares de hemodiálise.

ABSTRACT

Currently, permanent catheters (pCVC) are becoming an alternative vascular access for long-stay patients in whom arteriovenous access cannot be made. Occlusion is a common mechanical complication related to pCVC, leading to inadequate dialysis dose and frequent changes of local catheter location, which can cause exclusion of vascular sites. The aim of this study was to perform a narrative review of treatment of pCVC thrombotic occlusion in HD patients. The treatment of CVCp thrombosis typically consists on the saline infusion or administration of thrombolytics such as tissue plasminogen activated, reteplase and urokinase. There are few studies on the use of alteplase in pCVC clogged in oncology area and in dialysis population, and they all report success with the use of thrombolytic therapy ranging from 80-95% of cases, using 1mg/ml. Due to the high cost of alteplase, studies have suggested that cryopreservation and fractionated alteplase dose have made its use financially viable.

Keywords: catheter obstruction; central venous catheters; hemodialysis units, hospital; kidney failure, chronic.

PANORAMA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A doença renal crônica (DRC) é frequente e consiste em perda progressiva e irreversível da função dos rins.^{1,2} Atualmente, é considerada um sério problema de saúde pública mundial, com perspectiva de aumento substancial no número de pacientes tratados com diálise e transplante renal. De acordo com Lugon *et al.*,³ o mundo está enfrentando uma epidemia da DRC

e o número desses pacientes está crescendo em maior escala nos países em desenvolvimento.

Nos Estados Unidos (EUA), estima-se uma elevação de 470.000 pessoas em 2004 para mais de 2,2 milhões em 2030,⁴ enquanto no Brasil, de acordo com o censo realizado anualmente pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), em 2004 o número total de pacientes em diálise era 59.153

Data de submissão: 07/08/2014.

Data de aprovação: 07/11/2014.

Correspondência para:

Marcela Lara Mendes.
Faculdade de Medicina de Botucatu - Hospital das Clínicas de Botucatu.
Rua Chico Padre, nº 36 - Jd D. Nicota, Botucatu, Brasil.
CEP: 18611-310.
E-mail: mazinha26@yahoo.com.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20150035

e, em 2012, aumentou para 97.586, ou seja, 475 pacientes por milhão de habitantes.⁵

Existem vários fatores que influenciam o desenvolvimento da DRC, sendo a hipertensão arterial e o *diabetes mellitus* os mais importantes.^{1,6}

Atualmente, *The National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative- Clinical Practice Guidelines* (KDOQI) classifica a DRC em 5 estágios funcionais de acordo com a taxa de filtração glomerular (FG), como mostrado na Tabela 1.^{1,7}

TABELA 1 ESTADIAMENTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA PROPOSTO PELO KDOQI E ATUALIZADO PELO *NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR CHRONIC CONDITION 2013*

| Estágios da DRC | Taxa de filtração glomerular* | Proteinúria |
|-----------------|-------------------------------|---------------------|
| 1 | ≥ 90 | Presente |
| 2 | 60-89 | Presente |
| 3 A | 45-59 | Presente ou ausente |
| 3 B | 30-44 | |
| 4 | 15-29 | Presente ou ausente |
| 5 | < 15 | Presente ou ausente |

* mL/min/1,73 m².

O tratamento mais utilizado para a doença renal crônica (DRC) estágio V em todo o mundo é a hemodiálise (HD). No Brasil, conforme o CENSO de 2012 da SBN, existem aproximadamente 97.586 pacientes em tratamento dialítico, sendo 89,4% tratados por HD, 5,3% por diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC) 4,9% por diálise peritoneal automática (DPA) e 0,4% por diálise peritoneal intermitente (DPI).⁸

O CATETER VENOSO CENTRAL COMO ACESSO PARA HEMODIÁLISE

Segundo KDOQI,^{9,10} o acesso ideal para a realização da HD é aquele que oferece um fluxo sanguíneo adequado para a diálise prescrita, longa durabilidade e baixo índice de complicações mecânicas e infecciosas. A fístula arteriovenosa (FAV) autóloga é a que mais satisfaz estes critérios porque tem a melhor taxa de patência em 5 anos, menores taxas de complicações mecânicas e infecciosas e durante este período requer menos intervenções do que outros tipos de acesso.

Outro acesso que pode ser utilizado é enxerto-arteriovenoso, que consiste na inserção subcutânea de um tubo em alça, curvo ou reto entre uma artéria e uma veia do membro. O custo de um enxerto é cerca

de quatro vezes maior que a confecção de uma FAV e tem menor sobrevida e maior risco de infecção, trombose e estenose.¹¹

Os cateteres de dupla luz podem ser inseridos em uma veia central e utilizados como acesso para HD. O uso de cateteres não tunelizados e portanto sem manguito, conhecidos como de curta permanência, não é recomendado por mais de 3 semanas por resultar em taxa alta de infecções, devendo ser utilizados em situações de indicação emergencial de diálise ou enquanto ocorre a maturação do acesso vascular.¹² Os cateteres com manguitos de feltro ou dacron reduzem a incidência de complicações infecciosas e mecânicas e devem ser utilizados sempre que for previsto o uso prolongado de um cateter.¹¹

Os cateteres tunelizados também são chamados de longa permanência. São suas características permitir um fluxo maior de sangue, proporcionando adequada dose de diálise e por serem de silicone ou carbotano causam menor aderência bacteriana, menores taxas de infecção e de estenose de vasos centrais quando comparados aos cateteres de curta permanência.^{12,13}

Embora a FAV seja claramente o acesso desejado para os pacientes em HD, o uso de enxertos AV nos EUA é desproporcional e há, mundialmente, uma dependência excessiva dos cateteres venosos centrais (CVC).¹² O *KDOQI* desencoraja o uso de CVC como acesso para HD, sugerindo que apenas 10% dos pacientes devam utilizar esta via como acesso.⁵ Porém, a partir da década de 80, o uso do CVC como acesso permanente passou a ser introduzido e, conseqüentemente, o número de pacientes prevalentes em HD com CVC apresentou aumento progressivo. Também vale lembrar que, na tentativa de diminuir o número exagerado de enxerto nos EUA, houve como consequência aumento do uso de CVC. Atualmente, mais de 80% dos pacientes incidentes em diálise utilizam CVC como acesso para HD e, segundo dados da *National Kidney Foundation*, entre os anos de 1998 e 2002 houve um aumento do número de pacientes prevalentes dialisando por cateteres de 19% para 27%.⁵

Dados nacionais mostram que, em 2007, 9,4% dos pacientes em HD tinham como acesso um CVC, aumentando para 11,4% em 2008.⁸ Dados do Censo 2011 da SBN apontam uma prevalência de 14,2% no uso de CVC.⁵ A taxa brasileira é relativamente baixa e próxima do recomendado pelo *KDOQI*, porém, questiona-se a possibilidade desta taxa estar subestimada pelo número relativamente pequeno de unidades de terapia renal substitutiva que respondem anualmente ao censo (55% das 13 unidades em 2011).⁵

Além disso, no Brasil há o predomínio do uso de cateteres venosos não tunelizados, em virtude do menor custo e maior facilidade técnica de inserção pelo nefrologista. Os cateteres não tunelizados, ou seja, de curta permanência, de acordo com o *KDOQI*, deveriam ser utilizados por no máximo 7 dias e reservados para situações emergenciais, pacientes internados e com quadro de lesão renal aguda. Nos casos crônicos, os cateteres deveriam ser transicionados para cateteres de longa permanência tunelizados, pois embora apresentem maiores taxas de infecção e disfunção em relação aos acessos nativos, essas são menores do que as taxas associadas ao uso de CVCs provisórios.^{13,14}

AS COMPLICAÇÕES RELACIONADAS AO CATETER VENOSO CENTRAL COMO ACESSO PARA HEMODIÁLISE

Atualmente, os cateteres venosos permanentes (CVCp) estão evoluindo como uma forma alternativa de acesso vascular de longa permanência para pacientes nos quais o acesso arteriovenoso não pode ser confeccionado, como, por exemplo, nos obesos, crianças e naqueles em que foram confeccionados múltiplos acessos vasculares e nos quais não estão disponíveis locais adicionais para a inserção de acesso vascular.^{9,15,16}

No entanto, há complicações mecânicas e infecciosas relacionadas ao uso de CVCp, com impacto significativo na morbimortalidade dos pacientes e no custo do manejo e tratamento dessas complicações, como internação, uso de drogas, principalmente trombolíticos e antimicrobianos e o implante de novo cateter.¹⁷

Conforme registros do *United States Renal Data System (USRD)*, infecção é a segunda maior causa de morte em pacientes em diálise, só perdendo para doenças cardiovasculares, apesar de todos os avanços obtidos com cuidados preventivos e novas drogas antimicrobianas. Nos EUA, a taxa total de óbito entre os pacientes com DRC estágio V é de 176/1000 pacientes-ano e a infecção de corrente sanguínea contribui para valores próximos a 26/1000 pacientes-ano.¹⁸⁻²⁰ Entre os óbitos relacionados à infecção, 75% dos casos são por sepse.¹⁹ A incidência de bacteremia relacionada a cateter varia de 4,1 casos por 1.000 pacientes-dia a valores tão altos quanto 19,8 casos por 1.000 pacientes-dia.²¹ Estudo tipo ensaio clínico realizado em dois centros e recentemente publicado por nosso grupo, mostrou que a prevalência de infecção de corrente sanguínea (ICS) em pacientes com *lock* antibioticoterapia profilática foi estatisticamente inferior a de pacientes que receberam apenas heparina como selante do CVCp (0,57 x 1,74

eventos por 1000 cateteres-dia, $p = 0.005$), com maior sobrevida livre de ICS (log-rank = 17,62, $p < 0,0001$) e maior número de dias com cateter (171 dias (79-256) x 203 dias (111,5-326), $p = 0,015$).²²

As complicações mecânicas mais comuns relacionadas aos CVCp são oclusão e hipofluxo e podem ocasionar inadequação da dose dialítica e mudanças frequentes dos locais de cateter, que, por sua vez, levam à eliminação de sítios vasculares.¹⁶

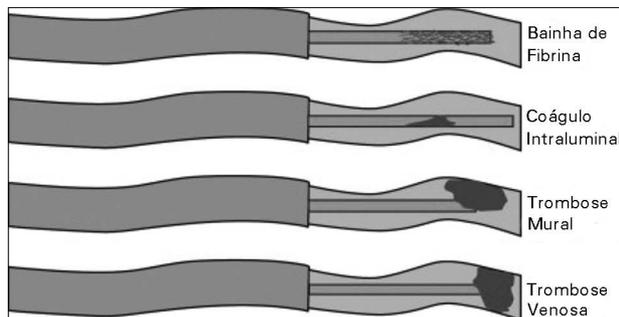
O *KDOQI* define disfunção de acesso como a incapacidade de alcançar fluxo de sangue (Qb) menor ou igual 300 ml/min, durante os primeiros 60 minutos de HD.¹³

A oclusão pode ser parcial ou completa e é definida como dificuldade em infundir ou retirar líquido do cateter. Oclusões podem ter como etiologia uma variedade de condições, incluindo a obstrução por formação da bainha de fibrina ou por trombos, a oclusão mecânica por mau posicionamento ou torção do cateter e a oclusão por drogas.¹⁶

Na população em HD, a causa mais frequente de oclusão é a trombose. Deitcher *et al.*²² estimam que 25% dos CVCs ocluem devido à trombose e, para excluir o mau posicionamento do CVC, recomenda-se a realização de uma radiografia de tórax anteroposterior (RX).²³

É o desenvolvimento da fibrina que compromete a permeabilidade em longo prazo do cateter. Esta bainha, inicialmente composta de fibrinogênio, albumina, lipoproteína e fatores de coagulação, começa a se formar 24 h após a inserção do CVC.²⁴ A bainha de fibrina atrai plaquetas e fatores de coagulação e promove adesão de leucócitos.²⁵ A Figura 1 ilustra esse processo de formação da oclusão trombótica. Ao longo de semanas e meses, o colágeno é depositado nas células do músculo liso da parede venosa, que migra em direção à ponta. A velocidade desses processos varia entre os pacientes em função das características hereditárias ou adquiridas. Finalmente, se a coagulação acontece de modo superior à capacidade do sistema fibrinolítico endógeno, culmina na trombose no cateter. A trombose associada a cateter ainda pode ser classificada como extrínseca, quando o trombo é externo ao cateter, ou intrínseca, quando o trombo é na luz do cateter ou junto à sua superfície.^{22,26}

Há poucos trabalhos que relatam quais são os fatores de risco relacionados à oclusão trombótica do cateter e nenhum deles realizado na população em diálise. Dentre eles, estão depleção de volume, hipotensão, hipercoagulabilidade, trauma da parede do vaso, o mau

Figura 1. Tipos de oclusões Trombóticas - Lancet, 2009.

posicionamento da ponta do cateter, infusão de drogas e nutrição parenteral.²⁵ Como consequência da oclusão trombotica, pode ocorrer infecção relacionada ao CVC, embolia pulmonar e síndrome pós-trombótica.²⁷

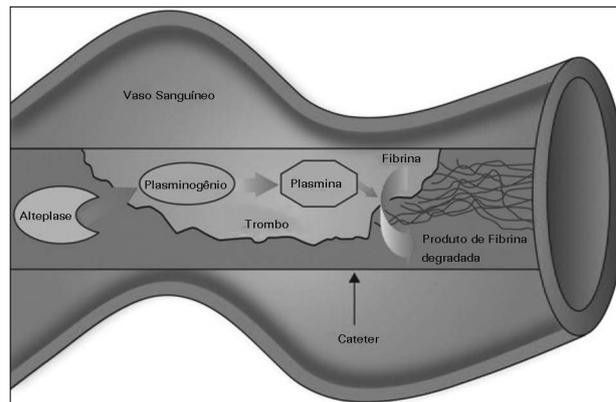
MEDIDAS DE TRATAMENTO DA OCLUSÃO TROMBÓTICA DE CATETERES DE LONGA PERMANÊNCIA EM PACIENTES DE HEMODIÁLISE

O tratamento da trombose de CVC normalmente consiste em infusão de cloreto de sódio a 0,9% ou na administração de trombolíticos como plasminogênio tecidual ativado, reteplase ou uroquinase.¹⁶

A infusão de solução salina pode ser a alternativa mais econômica para o tratamento da obstrução de CVC, mas não é opção segura, pois ao manejar o CVC ocluído pode causar desprendimento de trombos para o paciente. De acordo com o *KDOQI*, a uroquinase é a droga recomendada para mau funcionamento do CVC, sendo efetiva em cerca de 70-90% dos episódios obstrutivos,¹³ e caso o sucesso não seja obtido após a primeira infusão, deve-se proceder ao estudo radiográfico.

Timoney *et al.*¹⁶ relatam que uma alternativa segura à uroquinase é a alteplase, que é uma proteína recombinante, com baixa incidência de reações alérgicas (0,02%). Os autores mostraram que frascos de 50 mg de alteplase podem ser reconstituídos assepticamente em 50 ml de água estéril e posteriormente divididos em 2,5 ml e colocados em frascos vazios, rotulados e armazenados a -20 °C até o momento da administração, por no máximo 30 dias e serem administrados com segurança uma vez que não houve contaminação bacteriana ou fúngica dos frascos durante este período, podendo ser uma alternativa segura, eficaz e economicamente razoável à uroquinase em pacientes com oclusão de CVC.

A alteplase, assim como a reteplase e a uroquinase, catalisa a conversão do plasminogênio ligado ao coágulo em plasmina, iniciando a fibrinólise,²⁷⁻²⁹ conforme mostra o esquema abaixo (Figura 2).

Figura 2. Mecanismo de ação do ativador do plasminogênio tecidual. Ativador de plasminogênio tissular catalisa a conversão de plasminogênio a plasmina, a qual, em seguida, cliva a fibrina para produtos de degradação de fibrina para dissolver o trombo. Adaptado de Baskin *et al.*, Lancet, 2009.²⁹

ESTUDOS CLÍNICOS E REVISÕES SISTEMÁTICAS DO TRATAMENTO DE OCLUSÃO TROMBÓTICA

Há poucos estudos sobre o uso de alteplase em cateteres obstruídos de longa permanência na população oncológica e em diálise e todos eles relatam sucesso com uso de trombolítico em 80 a 95% dos casos, como mostra a Tabela 2.

Timoney *et al.*¹⁶ mostraram que a colocação de 1 mg/ml de alteplase no lúmen de 168 cateteres obstruídos por 45 minutos em pacientes em quimioterapia resultou em 81% de sucesso. Não houve relato de eventos adversos.

Em outro estudo, Deitcher *et al.*²² mostraram que ao colocar 2 mg de alteplase por 30 a 120 minutos na luz de CVCp não funcionantes dos pacientes em quimioterapia, o sucesso obtido foi de 52% a 78%. Nos CVCp que permaneceram obstruídos foi realizada uma segunda dose de 2 mg de alteplase e após 30 a 120 minutos, foram obtidos 83% a 87% de desobstruções. Sendo assim, o esquema de até duas doses de 2 mg de alteplase é seguro e eficaz para o restabelecimento do fluxo de CVCp ocluídos.²³

Haire *et al.*³⁰ mostraram que 2 mg de alteplase foram mais efetivos (74%) que 5000 UI de uroquinase (17%) para o tratamento de oclusão trombotica de CVCp em pacientes em quimioterapia após a permanência de 120 minutos ($p = 0,03$). Os pacientes que necessitaram realizar uma segunda dose de alteplase apresentaram 90% de sucesso de desobstrução dos CVCp. A segurança e eficácia da alteplase também foram mostradas na população pediátrica em quimioterapia, com sucesso de 85% e ausência de

TABELA 2 PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DOS DIFERENTES E RECENTES ESTUDOS SOBRE TRATAMENTO DE OCLUSÃO TROMBÓTICA

| Estudo | Ano | Pacientes | Trombolítico | Resultados | Eventos adversos |
|-------------------------|------|--|--|---|------------------|
| Timoney <i>et al.</i> | 2002 | Pacientes em quimioterapia 168 CVC | Alteplase, permanência de 45 min | 81 % de sucesso | Não houve |
| Deitcher <i>et al.</i> | 2002 | Pacientes em quimioterapia 995 pacientes | Alteplase por 30 a 120 min Segunda dose de 2 mg de alteplase e após 30 a 120 min | 52% a 78% de sucesso 83% a 87% de desobstrução | Não houve |
| Haire <i>et al.</i> | 1994 | Pacientes em quimioterapia 50 CVC | Alteplase foi mais efetivo que 5000UI de uroquinase permanência de 120 min | Sucesso de 85% | Não houve |
| Ponec <i>et al.</i> | 2001 | Paciente com CVC menos da população de HD. 149 pacientes | Grupo 1: alteplase, alteplase e placebo Grupo 2: placebo, alteplase e alteplase | 74% no grupo alteplase e 17% no grupo placebo. Após um ou dois tratamentos, a função foi restaurada em 90% dos pacientes | Não houve |
| Shen <i>et al.</i> | 2003 | Pacientes com CVC adulto e crianças em HD. 122 pacientes | Alteplase (2 mg/ml) foi instilada no lúmen do cateter disfuncionais e avaliadas aos 30 e 120 min | Depois de até duas doses de alteplase o sucesso foi de 87%. Em 70 pacientes (57%), a restauração do fluxo do cateter foi de 30min. após uma única dose de alteplase | Não houve |
| Zacharias <i>et al.</i> | 2003 | Pacientes em HD. 30 pacientes | Alteplase/Urokinase | Alteplase (87,8%) <i>et al.</i> urokinase (75%) | Não houve |
| Mark <i>et al.</i> | 2002 | Pacientes em HD. 570 CVC | Uso de alteplase | Utilização de alteplase ocorreu em 2,77% das sessões de diálise e o tempo médio entre uma intervenção e outra foi de 27 dias | Não houve |
| Vercaigne <i>et al.</i> | 2012 | Pacientes em HD. 82 CVC | Alteplase/alteplase seguido de solução salina | Sucesso de 65%/Sucesso de 82 | Não houve |
| Hilleman <i>et al.</i> | 2011 | Pacientes em HD 210 CVC | Retepase/alteplase/tenecteplase | Retepase 88% de sucesso Alteplase 81% de sucesso Tenecteplase 41% de sucesso | Não houve |
| Mendes <i>et al.</i> | 2013 | Pacientes em HD. 152 CVC | Alteplase | 98% de sucesso | Não houve |

complicações hemorrágicas.²⁹ O estudo COOL trial, multicêntrico, constatou que a alteplase foi tão eficaz em crianças como em adultos, com 83 a 87% de desobstrução dos cateteres.²⁸

Mark *et al.*,³¹ em estudo prospectivo com 570 CVCp na população em HD, analisaram o uso de alteplase no restabelecimento do fluxo de sangue antes inadequado (< 200 ml/min), num período de dois anos e meio, e mostraram que a sobrevida média do CVC foi de 10,2 meses, sendo a trombose a indicação mais comum de remoção de cateter (36,3%). A utilização de alteplase ocorreu em 2,77% das sessões de diálise e o tempo médio entre uma intervenção e outra foi de 27 dias.

Vercaigne *et al.*,³² em um estudo que avaliou 82CVCp ocluídos em pacientes em HD tratados com alteplase (grupo 1) ou alteplase seguido de solução salina (grupo 2), observaram sucesso de 65 e 82%, respectivamente. Os autores concluíram que não houve diferença significativa ($p = 0,84$) entre os grupos e consideraram o protocolo de infusão de alteplase seguido de solução salina eficaz, seguro e prático.

Hilleman *et al.*³³ realizaram revisão sistemática para analisar criticamente os estudos disponíveis que avaliaram a eficácia, segurança e custo do tratamento trombolítico para cateteres de HD disfuncionais. Dezoito estudos preencheram os critérios de inclusão e

a taxa de sucesso de desobstrução de CVCp foi maior com o uso de reteplase (88%), seguido por alteplase (81%) e tecnetepase (41%). Os autores concluem que a reteplase deveria ser o trombolítico de escolha no tratamento dos CVC ocluídos em centros com grande número de pacientes em HD. Porém, tal fármaco não está disponível no Brasil.

Em outro estudo³⁴ recentemente publicado por nosso grupo foram estudados 152 CVCp em 102 pacientes em HD e 147 dos 179 episódios de obstrução (82,8%) resultaram em sucesso após uma única dose de alteplase (1 mg/ml), 27 oclusões (15,1%) resultaram em sucesso após a segunda dose e 5 (2,8%) não resultaram em sucesso. O tempo de permanência do trombolítico foi de 40 min. Assim, o estudo mostrou que sucesso de desobstrução foi de 98%. Houve uma tendência de diminuição da eficácia da alteplase em obstruções de CVC p situados em veia subclávia quando comparada com veia jugular. A criopreservação da alteplase também foi realizada neste estudo e mostrou-se segura e eficaz.

Shen *et al.*,³⁵ em estudo multicêntrico com 995 pacientes adultos e pediátricos com CVCp, avaliaram a taxa de sucesso de desobstrução com o uso de alteplase com tempo de permanência entre 30 e 120 minutos. Houve sucesso em 87% dos CVCp. Em 70 pacientes (57%), a restauração do fluxo do cateter aconteceu após 30 minutos de permanência de uma única dose de alteplase. O sucesso aconteceu independente da idade do paciente, sexo, peso corporal, tipo de CVC ou tempo com o cateter. Não houve casos de morte ou efeitos adversos graves como sangramento e eventos embólicos atribuíveis ao tratamento.

Outro fator importante que deve ser considerado além da própria desobstrução do CVC é o restabelecimento ideal do fluxo de sangue com o uso do trombolítico, pois o fluxo sanguíneo adequado é de extrema importância para que o paciente fique adequadamente dialisado, obtendo assim o Kt/V alvo e a retirada de líquido conforme prescrito. Os estudos consideram sucesso quando o fluxo sanguíneo restabelecido é superior a 250 ml/min. Zacharias *et al.*,³⁶ em pequeno estudo randomizado, compararam o efeito da alteplase com o da uroquinase em restabelecer o fluxo de sangue (> 200 ml/min) de cateteres vasculares parcial ou totalmente obstruídos em 30 pacientes em HD. O sucesso no restabelecimento do fluxo sanguíneo dos CVCp parcialmente ocluídos foi semelhante nos grupos (87,8% vs. 75%, $p = 0,205$). Porém, a proporção de sucesso na desobstrução

de cateteres totalmente ocluídos foi significativamente maior com o uso de alteplase quando comparado com uroquinase (88,2% vs. 42,8%, $p = 0,018$).

Desta forma, embora haja poucos estudos sobre o tema, encontramos resultados positivos com o uso do trombolítico alteplase no tratamento de CVCs obstruídos, tanto na população em HD como na oncológica, aumentando assim a sobrevida dos CVCp. A criopreservação e o fracionamento da alteplase tornaram seu uso financeiramente viável. Entretanto, mais e maiores estudos são necessários para comparar a eficácia, a segurança e o custo de diferentes agentes trombolíticos no manejo de disfunção mecânica de CVC para HD, além de identificar fatores associados à oclusão trombótica.

REFERÊNCIAS

- Romão Jr JE. A Doença Renal Crônica: do Diagnóstico ao Tratamento. *Prat Hosp* 2007;52:183-7.
- Romão Jr JE. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *J Bras Nefrol* 2004;26:1-3.
- Lugon JR. Doença renal crônica no Brasil: um problema de saúde público. *J Bras Nefrol* 2009;31:2-5.
- Stevens LA, Stoycheff N, Levey AS. Staging and management of chronic kidney disease. In: Greenberg A, ed. *Primer on Kidney Diseases* (5th ed). Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p.436-45.
- Sesso RCC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Watanabe Y, Santos DR. Diálise crônica no Brasil - Relatório do Censo Brasileiro de Diálise, 2011. *J Bras Nefrol* 2012;34:272-7. DOI:http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20120009
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
- Bastos MG, Kirsztajn GM. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. *J Bras Nefrol* 2011;33:93-108. PMID: 21541469
- Censo Brasileiro de diálise 2012 [Acesso 3 Nov 2013]. Disponível em: <http://www.sbn.org/pdf/socios2012.pdf>
- Besarab A, Raja RM. Acesso vascular para hemodiálise. In: Daugirdas JT, Ing TS. *Manual de diálise*. 3a ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2003. p.68-102.
- National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: Hemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy, Vascular Access. *Am J. Kidney Dis*. 2006;48:S1-S322.
- Lugon JR, Strogoff JP, Warrak MEA. Hemodiálise. In: Riella MC. *Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos*. 4a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.
- Kim SH, Song KI, Chang JW, Kim SB, Sung SA, Jo SK, et al. Prevention of uncuffed hemodialysis catheter-related bacteremia using an antibiotic lock technique: a prospective, randomized clinical trial. *Kidney Int* 2006;69:161-4. PMID: 16374438 DOI:http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000012
- III. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001;37:S137-81.
- O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep* 2002;51:1-29.
- Lok CE, Mokrzycki MH. Prevention and management of catheter-related infection in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2011;79:587-98. PMID: 21178979 DOI:http://dx.doi.org/10.1038/ki.2010.471

16. Timoney JP, Malkin MG, Leone DM, Groeger JS, Heaney ML, Keefe DL, et al. Safe and cost effective use of alteplase for the clearance of occluded central venous access devices. *J Clin Oncol* 2002;20:1918-22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2002.07.131>
17. Chan MR, Yevzlin AS. Tunneled dialysis catheters: recent trends and future directions. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009;16:386-95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2009.06.006>
18. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A, et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int* 2004;65:2380-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00657.x>
19. Katneni R, Hedayati SS. Central venous catheter-related bacteremia in chronic hemodialysis patients: epidemiology and evidence-based management. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:256-66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncpneph0447>
20. Jaber BL. Bacterial infections in hemodialysis patients: pathogenesis and prevention. *Kidney Int* 2005;67:2508-19. PMID: 15882306 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00364.x>
21. Biernat JC, dos Santos F, dos Santos AMG, Raubach AA, Souza M, Demin MSS, et al. Contaminação de Lúmen de Cateter de Hemodiálise: prevenção e tratamento com M-EDTA. *J Bras Nefrol* 2008;30:105-12.
22. Silva TN, de Marchi D, Mendes ML, Barretti P, Ponce D. Approach to prophylactic measures for central venous catheter-related infections in hemodialysis: a critical review. *Hemodial Int* 2014;18:15-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/hdi.12071>
23. Schon D, Whittman D. Managing the complications of long-term tunneled dialysis catheters. *Semin Dial* 2003;16:314-22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-139X.2003.16060.x>
24. Beathard GA. Catheter thrombosis. *Semin Dial* 2001;14:441-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-139x.2001.00109.x>
25. Deitcher SR, Fesen MR, Kiproff PM, Hill PA, Li X, McCluskey ER, et al. Cardiovascular Thrombolytic to Open Occluded Lines-2 Investigators. Safety and efficacy of alteplase for restoring function in occluded central venous catheters: results of the cardiovascular thrombolytic to open occluded lines trial. *J Clin Oncol* 2002;20:317-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.20.1.317>
26. Liangos O, Gul A, Madias NE, Jaber BL. Long-term management of the tunneled venous catheter. *Semin Dial* 2006;19:158-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-139X.2006.00143.x>
27. Besarab A, Pandey R. Catheter management in hemodialysis patients: delivering adequate flow. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:227-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.04840610>
28. Ponc D, Irwin D, Haire WD, Hill PA, Li X, McCluskey ER; COOL Investigators. Recombinant tissue plasminogen activator (alteplase) for restoration of flow in occluded central venous access devices: a double-blind placebo-controlled trial--the Cardiovascular Thrombolytic to Open Occluded Lines (COOL) efficacy trial. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:951-5. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1051-0443\(07\)61575-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1051-0443(07)61575-9)
29. Baskin JL, Pui CH, Reiss U, Wilimas JA, Metzger ML, Ribeiro RC, et al. Management of occlusion and thrombosis associated with long-term indwelling central venous catheters. *Lancet* 2009;374:159-69. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60220-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60220-8)
30. Haire WD, Atkinson JB, Stephens LC, Kotulak GD. Urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator in thrombosed central venous catheters: a double-blinded, randomized trial. *Thromb Haemost* 1994;72:543-7. PMID: 7878629
31. Little MA, Walshe JJ. A longitudinal study of the repeated use of alteplase as therapy for tunneled hemodialysis catheter dysfunction. *Am J Kidney Dis* 2002;39:86-91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2002.29885>
32. Vercaigne LM, Zacharias J, Bernstein KN. Alteplase for blood flow restoration in hemodialysis catheters: a multicenter, randomized, prospective study comparing "dwell" versus "push" administration. *Clin Nephrol* 2012;78:287-96. PMID: 22541682 DOI: <http://dx.doi.org/10.5414/CN107351>
33. Hilleman D, Campbell J. Efficacy, safety, and cost of thrombolytic agents for the management of dysfunctional hemodialysis catheters: a systematic review. *Pharmacotherapy* 2011;31:1031-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1592/phco.31.10.1031>
34. Mendes ML, Castro JH, Silva TN, Barretti P, Ponce D. Effective use of alteplase for occluded tunneled venous catheter in hemodialysis patients. *Artif Organs* 2014;38:399-403. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/aor.12186>
35. Shen V, Li X, Murdock M, Resnansky L, McCluskey ER, Semba CP; COOL Investigators. Recombinant tissue plasminogen activator (alteplase) for restoration of function to occluded central venous catheters in pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:38-45. PMID: 12544772 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00043426-200301000-00009>
36. Zacharias JM, Weatherston CP, Spewak CR, Vercaigne LM. Alteplase versus urokinase for occluded hemodialysis catheters. *Ann Pharmacother* 2003;37:27-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1C105>