

Obstrução trombótica do cateter venoso central em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas¹

Kátia Michelli Bertoldi Arone²
Cleyton Zanardo de Oliveira³
Lívia Maria Garbin⁴
Paula Elaine Diniz dos Reis⁵
Cristina Maria Galvão⁶
Renata Cristina de Campos Pereira Silveira⁷

Trata-se de revisão integrativa da literatura, cujo objetivo foi sintetizar as medidas de prevenção e tratamento da obstrução trombótica no cateter venoso central de longa permanência e semi-implantado, em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas. A amostra foi constituída por sete estudos, sendo dois ensaios clínicos controlados randomizados, três estudos de coorte e duas séries de casos. Quanto às medidas de prevenção, um único estudo que se mostrou efetivo abordando pesquisa de coorte sobre o uso da varfarina oral. Em relação às medidas de tratamento, três estudos evidenciaram efetividade: um apontou a eficácia da estreptoquinase ou uroquinase, outro estudo mostrou benefício no uso de heparina de baixo peso molecular e outro tratou a obstrução com heparina ou uroquinase. Nota-se que a evolução da pesquisa referente à perviedade do cateter foi restrita, não acompanhando a evolução do transplante, principalmente no que tange aos cuidados de enfermagem.

Descritores: Cateterismo Venoso Central; Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas; Transplante de Medula Óssea; Trombose.

¹ Artigo extraído da dissertação de mestrado "Obstrução trombótica do cateter venoso central no transplante de células-tronco hematopoéticas", apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Centro Colaborador da OMS para o Desenvolvimento da Pesquisa em Enfermagem, Brasil.

² Enfermeira, Instituto de Ensino e Pesquisa, Hospital de Câncer de Barretos, Brasil.

³ MSc, Instituto de Ensino e Pesquisa, Hospital de Câncer de Barretos, Brasil.

⁴ MSc, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Centro Colaborador da OMS para o Desenvolvimento da Pesquisa em Enfermagem, Brasil.

⁵ PhD, Professor Adjunto, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasil.

⁶ PhD, Professor Titular, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Centro Colaborador da OMS para o Desenvolvimento da Pesquisa em Enfermagem, Brasil.

⁷ PhD, Professor Doutor, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Centro Colaborador da OMS para o Desenvolvimento da Pesquisa em Enfermagem, Brasil.

Endereço para correspondência:

Renata Cristina de Campos Pereira Silveira
Universidade de São Paulo. Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto
Departamento de Enfermagem Geral e Especializada
Av. dos Bandeirantes, 3900
Bairro: Monte Alegre
CEP: 14040-902, Ribeirão Preto, SP, Brasil
E-mail: recris@eerp.usp.br

Thrombotic obstruction of the central venous catheter in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation

This is an integrative literature review with the aim of summarizing the prevention measures and treatment of thrombotic obstruction of long-term semi-implanted central venous catheters, in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. The sample consisted of seven studies, being two randomized controlled clinical trials, three cohort studies and two case series. Regarding the prevention measures, one single study demonstrated effectiveness, which was a cohort study on the oral use of warfarin. In relation to the treatment measures, three studies evidenced effectiveness, one highlighted the efficacy of streptokinase or urokinase, one demonstrated the benefit of using low-molecular-weight heparin and the other treated the obstruction with heparin or urokinase. Catheter patency research shows a restricted evolution that does not follow the evolution of transplantations, mainly regarding nursing care.

Descriptors: Central Venous Catheterization; Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Bone Marrow Transplantation; Thrombosis.

Obstrucción trombótica del catéter venoso central en pacientes sometidos al trasplante de células-tronco hematopoyéticas

Se trata de una revisión integradora de la literatura con objeto de sintetizar las medidas de prevención y tratamiento de obstrucción trombótica del catéter venoso central de larga permanencia y semi-implantado, en pacientes sometidos al trasplante de células-tronco hematopoyéticas. La muestra abarcó a siete estudios: dos ensayos clínicos controlados aleatorizados, tres estudios de cohorte y dos series de casos. Respecto a las medidas de prevención, fue identificado un único estudio efectivo, uno cohorte sobre el uso de la warfarina oral. Sobre las medidas de tratamiento, tres estudios evidenciaron efectividad, uno apuntó la eficacia de la estreptoquinasa o uroquinasa, otro mostró beneficio del uso de heparina de bajo peso molecular y otro trató la obstrucción con heparina o uroquinasa. Se observa que la evolución de la investigación sobre la permeabilidad del catéter fue limitada, no acompañando la evolución del trasplante, principalmente respecto a los cuidados de enfermería.

Descriptores: Cateterismo Venoso Central; Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas; Trasplante de Medula Ósea; Trombosis.

Introdução

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é procedimento relativamente novo, que está sendo utilizado no tratamento de doenças anteriormente tidas como incuráveis, alterando significativamente o prognóstico dos pacientes portadores dessas doenças⁽¹⁾. Ao ser admitido na unidade de transplante, todo paciente é submetido ao implante de um cateter venoso central (CVC) de longa permanência, tunelizado e semi-implantado, para o início do condicionamento, sendo que o cateter de Hickman é, ainda, o mais utilizado⁽²⁾.

A manutenção da perviedade do CVC, usualmente, é feita por meio da instilação de solução fisiológica isotônica

com heparina em concentração que varia de 10 UI/mL a 100 UI/mL. As reações adversas mais frequentes relacionadas ao uso da heparina são sangramento, anemia e trombocitopenia.

A trombose relacionada ao CVC, clinicamente manifestada, ocorre de 3 a 38,3% nos pacientes adultos, o que sugere frequência de 0,02 a 0,92 eventos a cada 1.000 cateteres dia⁽³⁾. Por outro lado, quando se discute a trombose diagnosticada de forma objetiva, essa complicação acontece em 27 a 66% dos pacientes⁽⁴⁾.

Há maior predisposição na ocorrência de infecção relacionada ao cateter intravascular em virtude da

presença de fibrina ou trombose intraluminal, pois essas agem como uma matriz para aderência de bactérias, favorecendo a colonização do cateter⁽⁵⁾. A trombose relacionada ao cateter bem como a infecção são as mais importantes complicações em pacientes oncológicos que necessitam de acesso venoso por longo período⁽⁶⁾.

Diante do exposto, a equipe de enfermagem deve adotar medidas efetivas para prevenir a obstrução trombótica do cateter. A manutenção do CVC é fundamental para o sucesso do TCTH e, tendo em vista que a equipe de enfermagem o manipula intensamente, é de extrema importância que esses profissionais compreendam as ações que garantem sua permanência *in situ* sem acarretar complicações para o paciente, como a sua retirada precoce.

Dessa forma, emergiu o interesse pela temática relacionada a medidas eficazes na manutenção da perviedade intraluminal do CVC, em pacientes submetidos ao TCTH. O objetivo deste estudo foi sintetizar as medidas relacionadas à prevenção e tratamento da obstrução trombótica do CVC de longa permanência, semi-implantado, em pacientes submetidos ao TCTH.

Métodos

Trata-se de revisão integrativa (RI), desenvolvida de acordo com as seguintes etapas: elaboração da questão de pesquisa, busca dos estudos primários, extração de dados, avaliação dos estudos primários, análise e síntese dos resultados da revisão e apresentação da revisão⁽⁷⁾.

A elaboração da questão de pesquisa foi fundamentada na estratégia PICO, classificando-se como: P – pacientes submetidos ao TCTH em uso do CVC, de longa permanência e semi-implantado; I – cuidados na prevenção e tratamento da obstrução trombótica do CVC, de longa permanência e semi-implantado; C – *flush* de solução salina com heparina; O – obstrução trombótica do CVC de longa permanência e semi-implantado. Assim, a pergunta elaborada para a condução da RI foi: “quais são as medidas para a prevenção e tratamento da obstrução trombótica relacionada ao cateter venoso central de longa permanência e semi-implantado em pacientes submetidos ao TCTH?”.

A busca por estudos primários foi realizada nas bases de dados eletrônicas LILACS, CINAHL, MEDLINE, EMBASE e Biblioteca Cochrane, além da checagem das referências citadas nos estudos primários selecionados. Os descritores controlados, utilizados na busca, foram: transplante de medula óssea ou transplante de células-tronco hematopóéticas; cateter demora ou cateterismo venoso central; tromboembolismo venoso; complicações.

Além disso, para se assegurar de uma busca ampla, optou-se pela utilização das seguintes palavras-chaves, as quais foram identificadas nos estudos que abordavam a temática de interesse: cateter venoso central ou dispositivo de acesso venoso central ou linha venosa central ou cateter de Hickman; oclusão ou obstrução; trombose relacionada ao cateter. Os descritores controlados e as palavras-chaves foram empregados nos idiomas português ou inglês, a depender da base de dados.

Os critérios de inclusão foram: artigos que abordaram as medidas de prevenção e tratamento da obstrução trombótica do CVC de longa permanência e semi-implantado nos pacientes submetidos ao TCTH, publicados em inglês, espanhol ou português e nos últimos 30 anos. Os critérios de exclusão foram: artigos que incluíram diferentes populações de pacientes portadores de CVC de longa permanência e semi-implantado, bem como os artigos em fase pré-clínica.

A busca e seleção por estudos primários foram realizadas em setembro de 2010. Foram identificados 312 estudos primários, dos quais 55 foram pré-selecionados por meio da leitura dos respectivos títulos e resumos, sendo 28 da MEDLINE, 25 da EMBASE e dois da CINAHL. Dos 55 estudos pré-selecionados, 48 foram excluídos pelos seguintes motivos: 31 estavam duplicados na base de dados e entre as bases de dados, oito estudavam a população oncológica geral, seis não tinham relação com o tema e três estudos não correspondiam aos idiomas estabelecidos nos critérios de seleção. A amostra da RI foi constituída por sete estudos primários.

Para sistematizar a extração dos dados dos artigos incluídos na revisão, foi utilizado um instrumento validado⁽⁸⁾, após a aprovação dos autores. A extração dos dados foi realizada por dois revisores, de forma independente, sendo que não houve divergência entre eles. A análise final dos resultados de cada estudo primário foi realizada com assessoria de um estatístico.

Os estudos primários foram classificados segundo o nível de evidência, a fim de apresentar a força da evidência de cada estudo primário⁽⁹⁾. Para avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos controlados randomizados (ECCR), aplicou-se o escore de Jadad⁽¹⁰⁾.

Resultados

Conforme mencionado, a amostra desta RI foi composta por sete estudos primários, sendo que três (43%) foram publicados na década de 90 e quatro (57%) entre os anos 2000 e 2006. Quanto aos periódicos e respectivo fator de impacto no Journal Citation Reports (JCR), dois estudos (28%) foram publicados no periódico

Cancer, fator de impacto 5,418, um (14%) no periódico Bone Marrow Transplantation, fator de impacto 2,998, um (14%) no American Journal of Hematology, fator de impacto 2,61, um (14%) no Pharmacotherapy, fator de impacto 2,726, um (14%) no European Journal of Cancer, fator de impacto 4,121 e um (14%) no Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, fator de impacto 2,231.

Os estudos primários foram agrupados em duas categorias temáticas, a saber: medidas para a prevenção da obstrução trombótica (cinco estudos)^(5,11-14) e medidas para o tratamento da obstrução trombótica (três estudos)⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Destaca-se que um estudo⁽¹⁴⁾ foi incluído nas duas categorias temáticas por abordar tanto a prevenção quanto o tratamento da obstrução trombótica.

Em relação ao delineamento de pesquisa e ao nível de evidência foram identificados dois ECCRs, os quais são classificados no nível de evidência II, três estudos de coorte, nível de evidência IV e duas séries de casos, nível de evidência VI. Os dois ECCRs apresentaram escore de Jadad 2⁽⁵⁾ e 3⁽¹³⁾, respectivamente.

O primeiro estudo primário incluído na RI⁽¹¹⁾ contou com amostra de 382 pacientes submetidos ao TCTH, os quais foram divididos em três coortes. Foi avaliada a ocorrência de trombose relacionada ao CVC, sendo considerados como sinais e sintomas de trombose o edema, vermelhidão do membro e/ou ingurgitamento venoso. No caso de ocorrência dos sinais e sintomas, a trombose foi confirmada por ultrassom de Doppler. A primeira coorte foi composta por 161 pacientes e 163 cateteres, e os pacientes não receberam profilaxia. Na segunda coorte foram avaliados 123 pacientes e 25 cateteres, sendo que esses pacientes receberam como profilaxia 2.850UI/dia de nadroparina subcutânea, após a inserção do cateter, durante seis dias. Na terceira coorte, a qual foi formada por 98 pacientes e 102 cateteres, a profilaxia foi feita com 5.700UI/dia de nadroparina subcutânea por período de 10 dias após a inserção do cateter.

Dentre os pacientes avaliados, 27 desenvolveram sinais e sintomas de trombose, sendo 10 da primeira coorte, 10 da segunda e sete da terceira. A ocorrência de trombose, relacionada ao cateter, foi de 6,9% e ocorreu em média 22 dias após a inserção do CVC (5 a 92 dias). A incidência de trombose foi similar nas três coortes ($p=0,58$), sendo maior nos cateteres de duplo ou triplo lúmen em comparação aos cateteres monolúmen (9,6 e 3,7%, respectivamente). Assim, neste estudo, a nadroparina não é recomendada como profilaxia de trombose relacionada ao CVC. Uma explicação possível para estss resultados seria o período curto de administração da nadroparina, sendo que a continuação desse medicamento por período maior poderia acarretar efetividade maior; entretanto,

aumentaria o risco de hemorragia. Os dados sugerem que a trombose teve início com a inserção do cateter. Assim sendo, o emprego de técnicas de inserção que resultem em menor trauma na parede dos vasos, talvez possa vir a reduzir o risco de trombose relacionada ao cateter⁽¹¹⁾.

Um dos ECCRs⁽⁵⁾ avaliados comparou a ocorrência de trombose nos pacientes que fizeram parte do grupo-controle ($n=48$) e receberam heparina (50 UI em 5mL de solução salina) em relação aos que fizeram parte do grupo experimental ($n=52$) e receberam uroquinase (5.000UI em 2mL de solução salina). Em ambos os grupos a injeção das soluções foi iniciada 48 horas após a inserção do cateter e era realizada duas vezes por semana. Foram avaliados sinais e sintomas de trombose relacionada ao cateter de Hickman, a qual foi definida por evidência clínica de presença de trombos na região do cateter e confirmada por ultrassom.

Dentre os pacientes que apresentaram trombose relacionada ao cateter de Hickman, seis pertenciam ao grupo-controle e oito ao experimental. A injeção de uroquinase, aplicada duas vezes por semana, comparada à heparina, não reduziu as complicações como obstrução intralúmen e trombose relacionada ao CVC, de forma que não é recomendado o uso de uroquinase para a prevenção de complicações relacionadas ao CVC. Ainda, na análise da doença de base pela qual foi indicado o transplante, identificou-se que os pacientes acometidos por tumores sólidos apresentavam maior incidência de complicações trombóticas quando comparados aos com doenças onco-hematológicas⁽⁵⁾.

Uma coorte prospectiva⁽¹²⁾ analisou a segurança e eficácia clínica do uso da varfarina oral. Fizeram parte do estudo 228 pacientes, sendo que 175 possuíam o cateter Nutricath-S (Vygon®) e 53 o cateter de Groshong (Bard Access System®). Todos os pacientes receberam profilaxia com varfarina oral (1mg/dia) iniciada no dia de inserção do cateter e interrompida quando a contagem de plaquetas ficava abaixo de 50.000/dL. Na presença de sinais ou sintomas relacionados à trombose como edema, vermelhidão e/ou ingurgitamento venoso era realizado ultrassom Doppler para confirmação do tromboembolismo venoso.

Observaram-se quatro episódios de trombose, sendo três relacionados ao CVC. Desses eventos, dois foram trombose da veia subclávia e um foi trombose de veia subclávia com extensão à veia cava superior. Outro evento, considerado não relacionado, foi trombose da veia safena. Quatro dos pacientes seguidos desenvolveram sangramento, todos com INR normal. Foram empregados testes estatísticos para avaliar o impacto das variáveis idade, doença de base, regime terapêutico, número prévio

de quimioterapias realizadas e tipo de cateter utilizado; no entanto, não foi encontrada associação entre as variáveis investigadas e a ocorrência do evento trombótico. Concluiu-se que o uso de varfarina oral oferece segurança e eficácia para utilização em pacientes hematológicos que realizaram TCTH⁽¹²⁾.

Em ECCR, duplo-cego, prospectivo⁽¹³⁾, testou-se a hipótese de que a leperudina apresentaria efeito superior ao da heparina na prevenção da agregação de fibrina na ponta dos cateteres. Outra hipótese investigada foi a de que a anticoagulação efetiva só seria necessária durante poucas semanas, para a prevenção de formação ou acúmulo de trombos em longo prazo. Essa hipótese se baseou no fato de que a leperudina é adsorvida na superfície do cateter por ser hidrofóbica, de forma que poderia manter alguma atividade anticoagulante. Fizeram parte da amostra 49 pacientes adultos submetidos ao TCTH autólogo ou alogênico, alocados em dois grupos. O grupo-controle foi composto por 24 pacientes e recebeu *flush* de 3mL de heparina, 100UI/mL (300UI), em cada via do cateter, segundo protocolo da instituição. O grupo experimental contou com 25 pacientes que receberam *flush* de 3mL de leperudina 100µg/mL (300µg), em cada via do cateter. Após três a quatro semanas todos os pacientes passaram a receber apenas *flush* de heparina.

A eficácia das intervenções foi mensurada observando-se a frequência com que foi necessária a instilação de alteplase para o tratamento de oclusões no cateter, nos primeiros 120 dias após sua inserção. Cinco (20%) pacientes do grupo experimental e três (13%) do grupo-controle apresentaram obstrução intralúmen e necessitaram de tratamento com alteplase, sendo que sete das oito obstruções foram resolvidas. Todas as obstruções ocorreram nos primeiros 60 dias. O uso de leperudina não se mostrou mais eficaz que a heparina na prevenção de obstrução intralúmen ($p=0,62$), o que, segundo os autores, pode estar relacionado à dose conservadora de leperudina utilizada. No entanto, ressaltam que a utilização de doses superiores seria problemática, visto que a excreção do medicamento é renal, e qualquer grau de insuficiência renal poderia aumentar o nível de anticoagulação⁽¹³⁾.

Em uma série de casos⁽¹⁴⁾ foram incluídos cinco pacientes com CVC semi-implantado, submetidos ao TCTH autólogo, e que apresentaram trombose relacionada ao cateter. Nesses pacientes a prevenção da trombose e obstrução do CVC era realizada com *flush* ocasional de 5.000UI/mL de heparina. Após a confirmação da trombose relacionada ao cateter, quando possível, o dispositivo era retirado e os pacientes recebiam enoxaparina subcutânea 40mg duas vezes ao dia (tratamento 1) ou 5.000UI de

heparina não fracionada endovenosa em *bolus* e mais 24.000UI em 24 horas (tratamento 2). De quatro a 10 dias após o início da terapêutica com heparina, essa era substituída por enoxaparina subcutânea 40mg, duas vezes ao dia. Todos os pacientes receberam enoxaparina por um período de 14 dias. Antes de iniciar o tratamento, os pacientes com sinais e sintomas de trombose foram submetidos à venografia contrastada ou ultrassonografia para confirmar a presença de trombo e reavaliados após o tratamento pelo mesmo método diagnóstico. Em todos os casos, os cateteres foram removidos, uma vez que foi identificada em todos os pacientes uma via alternativa de acesso venoso. Três pacientes receberam o tratamento 1 e dois pacientes, inicialmente, receberam o tratamento 2. Os sinais e sintomas de trombose desapareceram de um a quatro dias após o início de ambas as terapêuticas. Os exames de imagem foram repetidos e demonstraram a ausência de trombos em três pacientes e a presença de trombos residuais em dois. É relatado que, apesar do pequeno número de pacientes avaliados, a enoxaparina é um método efetivo e seguro de se superar os problemas causados pela trombose relacionada ao cateter, e recomenda-se que esses dados sejam confirmados com a condução de ECCR. Foi ressaltado, também, que a heparina de baixo peso molecular resulta em menos episódios hemorrágicos do que a heparina não fracionada, por não ter efeito sobre as plaquetas, além de apresentar um tempo de meia vida mais longo e maior biodisponibilidade após a administração subcutânea, quando comparada à heparina não fracionada.

Outro estudo⁽¹⁵⁾ teve como objetivo identificar os fatores relacionados às complicações trombóticas na veia subclávia devido à inserção do cateter de Hickman e avaliar suas medidas de tratamento. Fizeram parte da amostra 168 pacientes submetidos ao TCTH e 49 submetidos a tratamentos com altas doses de quimioterapia. Quando constatado o trombo por meio de venografia contrastada, os pacientes receberam terapia fibrinolítica com estreptoquinase (5.000 até 25.000UI/hora) ou uroquinase (20.000 até 200.000UI/hora). Depois de implementada a intervenção, considerou-se resposta completa quando não foi mais observado trombo; resposta parcial, quando houve presença de trombo residual, e não resposta, quando a presença do trombo impediu a infusão do contraste pelo cateter.

A trombose ocorreu em 23 pacientes (incluindo oito pacientes que implantaram o cateter em outra instituição). Desses, 19 eventos trombóticos ocorreram nos pacientes transplantados, sendo a diferença significativa ($p=0,03$). Análise estatística mostrou maior taxa de sobrevivência do cateter livre de trombose em pacientes com contagem

de plaquetas inferior a 150.000/dL. Outros fatores que podem estar relacionados à ocorrência de trombose são a intensidade da quimioterapia e a coexistência de dois cateteres implantados, visto que o tempo de sobrevivência livre de trombose foi maior no grupo de pacientes que possuíam apenas um cateter implantado. Dez dos 23 pacientes que apresentaram trombose relacionada ao cateter receberam terapia fibrinolítica com uroquinase ou estreptoquinase. Nesses, houve resposta completa em sete casos. Os autores recomendam que a terapia fibrinolítica seja utilizada para restauração da função do cateter apenas quando houver impossibilidade de removê-lo, sendo a remoção a primeira alternativa, em caso de trombose⁽¹⁵⁾.

No último estudo incluído na RI, desenvolvido na década de 90⁽¹⁶⁾, foram avaliadas as complicações referentes à dificuldade de aspiração de sangue por qualquer via do cateter, dificuldade na infusão de líquidos intralúmen, deslocamento acidental, danos no cateter que requerem reparo ou outra intervenção, retirada do cateter por qualquer razão que não seja alta ou óbito. A amostra foi composta por 111 pacientes submetidos ao TCTH que tiveram 143 cateteres implantados. A manutenção dos cateteres era realizada por meio de infusão de heparina. A desobstrução foi realizada com injeção de 3mL de heparina, na dose de 1.000UI, mantida por 15 minutos a 24 horas, ou 2mL de uroquinase (5.000UI/mL) mantida por 15 a 30 minutos. A seguir, era tentado o refluxo sanguíneo das vias do cateter e, caso não houvesse sucesso, a terapêutica era repetida por até três vezes, em quatro horas, em pacientes com contagem de plaquetas superior a 20.000 e, uma vez a cada quatro horas, em pacientes com contagem de plaquetas inferior a 20.000.

Ocorreram 55 episódios de não refluxo em 37 cateteres. Em 35 episódios foi requerida a intervenção. Em dez episódios o tratamento de escolha foi a remoção do cateter. Dentre os outros 25, seis foram tratados com heparina, 16 com uroquinase, dois receberam o tratamento com os dois medicamentos e em um caso foi realizada a revisão cirúrgica da via do cateter. Os autores concluíram que o treinamento adequado quanto ao manejo e manutenção do CVC é essencial para detecção precoce e intervenção frente a anormalidades relacionadas ao seu funcionamento. Grande parte das complicações relacionadas ao cateter são passíveis de reversão, devendo as intervenções serem tentadas como alternativas precedentes à remoção do dispositivo. Recomendam que a desobstrução do cateter acometido por obstrução trombótica seja realizada com heparina ou uroquinase⁽¹⁶⁾.

Discussão

As intervenções testadas diferem entre os estudos quanto aos tipos de medicamentos, dosagem e via de administração. No entanto, observa-se predominância no uso de heparina para a prevenção e tratamento da obstrução trombótica no cateter de longa permanência. Tal fato pode ser atribuído às características farmacológicas e pelo baixo custo econômico em relação às demais possibilidades.

O manejo de cateter em paciente submetido ao TCTH que desenvolve trombose relacionada ao cateter ainda não está padronizado. As estratégias de tratamento apresentadas na literatura consistem em terapia trombolítica, anticoagulação sistêmica, remoção do cateter ou a combinação de duas ou mais modalidades terapêuticas. Já em paciente com doença não hematológica e não submetido ao TCTH que desenvolve trombose relacionada ao cateter, o tratamento mais utilizado é a combinação de heparina de baixo peso molecular, seguido por administração de anticoagulante oral de três a seis meses⁽¹⁷⁾.

A ocorrência de tromboembolismo venoso em pacientes com neoplasias hematológicas tem se mostrado similar às observadas em pacientes com tumores sólidos. Sabidamente com maior risco de trombose⁽¹⁸⁾. Um fator que parece predispor à trombose é a leucocitose⁽¹⁹⁾, fato comum em pacientes com doenças onco-hematológicas e submetidos ao TCTH.

Uma das medicações frequentemente utilizadas nas unidades de TCTH, com a intenção de prevenir a trombose intraluminal, é a heparina. No entanto, esse medicamento pode induzir a trombocitopenia, de cinco a 10 dias após o início da terapêutica⁽²⁰⁾. A trombocitopenia induzida por heparina (TIH) pode ser desencadeada mesmo com a utilização de pequenas quantidades⁽²¹⁾. Outro agravante é que erros na dose podem causar aumento no risco de sangramento⁽²²⁾.

A heparina, no entanto, representa custo-benefício melhor em relação a outros medicamentos utilizados na prevenção da obstrução trombótica, que possuem custo maior, tal como a uroquinase⁽⁵⁾.

Um ECCR duplo-cego demonstrou que a alteplase, quando comparada à uroquinase, é mais efetiva para realizar a desobstrução trombótica do cateter, após um período de 120 minutos de instilação da medicação⁽²³⁾. A alteplase estimula a conversão do plasminogênio em plasmina, resultando em fibrinólise local⁽²⁴⁾. A eficácia da alteplase em desobstruir cateter está relatada na literatura entre 87 e 90%⁽²⁵⁾.

Após a confirmação da obstrução trombótica parcial ou total do CVC, recomenda-se a infusão do agente fibrinolítico alteplase, na diluição de 2mg em 2mL de solução salina, em cada lúmen do cateter e aguardar por 30 minutos e, se necessário, repetir a dose após um período de seis a oito horas⁽²⁶⁾.

A uroquinase recombinante vem sendo estudada como medicamento com potencial para o manejo de CVC obstruído, em adultos. Esse medicamento parece ter melhor eficácia quando comparado à alteplase, nos primeiros 30 minutos, com média de desobstrução nos cateteres de 60% dos pacientes. Porém, quando levado em consideração maior intervalo de tempo intralúmen, a uroquinase recombinante se mostrou menos efetiva que a alteplase⁽²⁷⁾.

Em um estudo, 74 pacientes com câncer foram avaliados em uma coorte prospectiva quanto à segurança e à efetividade da estratégia de tratamento da trombose relacionada ao cateter. Para tal, utilizou-se a daltaparina (heparina de baixo peso molecular), seguida pelo uso de varfarina oral por três meses, sem a remoção do cateter. De acordo com os autores, não foram constatados novos episódios de tromboembolismo e os cateteres não foram removidos⁽²⁸⁾.

Um ECCR que envolveu 225 pacientes com câncer, sendo a maioria acometida por doença hematológica, em uso do CVC, mostrou que não houve diferença entre o grupo que recebeu 1mg de varfarina em relação ao grupo que recebeu placebo na ocorrência de trombose sintomática. Uma limitação do estudo foi a inesperada baixa incidência de trombose, apenas 11 tromboses sintomáticas relacionadas ao cateter⁽²⁹⁾.

O tratamento da obstrução trombótica do cateter, contudo, é preferível à sua retirada, pois limita a interrupção da terapia, reduz o trauma ao paciente e diminui os custos. O custo estimado da reinsertão de novo dispositivo intravascular é de 850 a 1.500 dólares, dependendo do tipo do cateter, o que geralmente excede o custo da terapia trombolítica para restaurar a perviedade do cateter⁽³⁰⁾.

Além das medidas relacionadas à prevenção e tratamento da obstrução trombótica do CVC, buscou-se identificar nos estudos analisados os cuidados que poderiam ser adotados pela enfermagem para a manutenção da perviedade do CVC, sendo apenas citada a importância do treinamento da equipe de enfermagem. Esse fato pode ter ocorrido, pois, a maioria dos estudos avaliados é de autoria médica.

O uso do *flush* em cateter é ocorrência comum para a manutenção da perviedade do dispositivo, mas não há na literatura estudos que avaliem essa intervenção⁽⁴⁾.

Considera-se que o *flush* é a primeira ação para prevenir a formação da fibrina e acúmulo residual de medicações no lúmen do cateter⁽³¹⁾. Todavia, é importante preservar a integridade do cateter durante o procedimento de *flush*; para isso, é preciso entender a relação entre o tamanho da seringa e a força aplicada no êmbolo. Em alguns casos, a obstrução do CVC é atribuída diretamente à técnica de infusão inadequada, especialmente no que concerne à ausência ou falha do *flush* adequado nas vias do dispositivo. Porém, o procedimento de desconexão inadequada dos dispositivos do cateter, sem o clampeamento prévio da via manipulada, pode ter o mesmo efeito⁽³²⁾.

Uma revisão sistemática identificou 17 estudos primários e cinco diretrizes clínicas sobre o uso de *flush* de heparina, tampas de pressão e outras intervenções para a manutenção da perviedade do CVC. Os estudos incluídos avaliaram pacientes que possuíam CVC semi-implantado, independente da patologia e idade. Os resultados demonstraram que as evidências do uso de *flush* de heparina, tampas de pressão e outras intervenções como o *flush* de uroquinase na redução da obstrução trombótica, relacionada ao CVC, são oriundas de estudos primários de baixa qualidade. Dessa forma, os autores afirmam que as evidências disponíveis são insuficientes para fundamentar a prática clínica relacionada à manutenção da perviedade do cateter⁽²²⁾.

Conclusões

Dentre os estudos que abordaram medidas de prevenção, apenas a coorte na qual foi utilizada varfarina oral, a partir do dia da inserção do CVC, apontou resultado efetivo na prevenção da obstrução. Os demais estudos não evidenciaram diferença estatisticamente significativa entre o tratamento-padrão e a intervenção testada.

Quanto às medidas de tratamento, três estudos evidenciaram efetividade, sendo que um apontou a eficácia do uso de estreptoquinase ou uroquinase. Outro estudo demonstrou benefício no uso da heparina de baixo peso molecular e outro tratou a obstrução com heparina e uroquinase com sucesso. Nota-se que a evolução da pesquisa referente à perviedade do CVC foi restrita, não acompanhando a evolução da terapia com TCTH, principalmente, no que concerne aos cuidados de enfermagem, visto que todos tratam de intervenções medicamentosas, sem abordar os aspectos não medicamentosos.

Apesar da busca ampla, a amostra obtida foi limitada. Porém, considerou-se importante a realização deste estudo, uma vez que possibilitou o mapeamento

das publicações referentes ao tópico de interesse e o reconhecimento de lacunas para propor novos estudos que abarquem as especificidades da clientela estudada. Além desses aspectos, ressalta-se o número reduzido de estudos realizados por enfermeiros, visto que o manuseio e manipulação do dispositivo intravascular são de responsabilidade prioritária desses profissionais, bem como a manutenção da perviedade do cateter.

Os resultados evidenciados indicam a necessidade da condução de pesquisas para testar intervenções de Enfermagem na prevenção da obstrução trombótica relacionada ao cateter.

Referências



1. Santos CLT, Sawada NO, Santos JLF. A avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. nov-dez 2011;19(6):1322-8.
2. Silveira RCCP, Braga FTMM, Garbin LM, Galvão CM. O uso do filme transparente de poliuretano no cateter venoso central de longa permanência. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. nov-dez 2010;18(6):1212-20.
3. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2003 Oct 1;21(19):3665-75.
4. Gallieni M, Pittiruti M, Biffi R. Vascular access in oncology patients. *CA Cancer J Clin*. 2008 Nov-Dec;58(6):323-46. Epub 2008 Oct 29.
5. Solomon B, Moore J, Arthur C, Prince HM. Lack of efficacy of twice-weekly urokinase in the prevention of complications associated with Hickman catheters: a multicentre randomised comparison of urokinase versus heparin. *Eur J Cancer*. 2001 Dec;37(18):2379-84.
6. Kuter DJ. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. *Oncologist*. 2004;9(2):207-16.
7. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm*. 2008;17(4):758-64.
8. Ursi ES, Galvão CM. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2006;14(6):124-31.
9. Melnik BM, Fineout-Overholt E. Making the case for evidence-based practice. In: Melnik BM, Fineout-Overholt E. *Evidence-based practice in nursing & healthcare: a guide to Best practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 3-24.
10. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12.
11. Lagro SW, Verdonck LF, Borel IHR, Dekker AW. No effect of nadroparin prophylaxis in the prevention of central venous catheter (CVC) associated thrombosis in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2000 Nov;26(10):1103-6.
12. Magagnoli M, Masci G, Castagna L, Pedicini V, Poretti D, Morengi E, et al. Prophylaxis of central venous catheter-related thrombosis with minidose warfarin in patients treated with high-dose chemotherapy and peripheral-blood stem-cell transplantation: retrospective analysis of 228 cancer patients. *Am J Hematol*. 2006 Jan;81(1):1-4.
13. Horne MK, McCloskey DJ, Calis K, Wesley R, Childs R, Kasten-Sportes C. Use of heparin versus lepirudin flushes to prevent withdrawal occlusion of central venous Access devices. *Pharmacotherapy*. 2006 Sep;26(9):1262-7.
14. Drakos PE, Nagler A, Or R, Gillis S, Slavin S, Eldor A. Low molecular weight heparin for Hickman catheter-induced thrombosis in thrombocytopenic patients undergoing bone marrow transplantation. *Cancer*. 1992 Oct 1;70(7):1895-8.
15. Haire WD, Lieberman RP, Edney J, Vaughan WP, Kessinger A, Armitage JO, et al. Hickman catheter-induced thoracic vein thrombosis. Frequency and long-term sequelae in patients receiving high-dose chemotherapy and marrow transplantation. *Cancer*. 1990 Sep 1;66(5):900-8.
16. Ulz L, Petersen FB, Ford R, Blakely W, Bennett C, Grimm M, et al. A prospective study of complications in Hickman right-atrial catheters in marrow transplant patients. *J Parenter Enteral Nutr*. 1990 Jan-Feb;14(1):27-30.
17. Karaby O, Yetkin U, Onol H. Upper extremity deep vein thrombosis: clinical and treatment characteristics. *J Int Med Res*. 2004 Jul-Aug;32(4):429-35.
18. Falanga A, Barbui T, Rickles FR. Hypercoagulability and tissue factor gene upregulation in hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost*. 2008 Mar;34(2):204-10.
19. Stoffel N, Rysler C, Buser A, Gratwohl A, Tsakiris DA, Stern M. Leukocyte count and risk of thrombosis in patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation or intensive chemotherapy. *Thromb Haemost*. 2010 Jun;103(6):1228-32. Epub 2010 Mar 29.
20. Warkentin TE, Aird WC, Rand JH. Platelet-endothelial interactions: sepsis, HIT, and antiphospholipid syndrome. *Hematology*. [periódico na Internet]; [acesso 14 jul 2010]. 2003;(1):497-519. Disponível em: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/vol2003/issue1/>
21. Gettings EM, Brush KA, Van Cott EM, Hurford WE. Outcome of postoperative critically ill patients with heparin-

- induced thrombocytopenia: an observational retrospective case-control study. *Crit Care*. 2006;10(6):R161.
22. Mitchell MD, Anderson BJ, Williams K, Umscheid CA. Heparin flushing and other interventions to maintain patency of central venous catheters: a systematic review. *J Adv Nurs*. 2009 Oct;65(10):2007-21.
23. Haire WD, Deitcher SR, Mullane KM, Jaff MR, Firszt CM, Schulz GA, et al. Recombinant urokinase for restoration of patency in occluded central venous access devices. A double-blind, placebo-controlled Trial. *Thromb Haemost*. 2004 Sep;92(3):575-82.
24. Winger L. Vascular access device thrombosis. *Clin J Oncol Nurs*. 2003 May-Jun;7(3):345-8.
25. Journeycake JM, Buchanan GR. Catheter-related deep venous thrombosis and other catheter complications in children with cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Oct 1;24(28):4575-80.
26. 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 Jul 11;374(9684):159-69.
27. Deitcher SR, Fraschini G, Himmelfarb J, Schuman E, Smith TJ, Schulz GA, et al. Dose ranging trial with a recombinant urokinase (urokinase alfa) for occluded central venous catheters in oncology patients. *J Vasc Interv Radiol*. 2004 Jun;15(6):575-80.
28. Kovacs MJ, Kahn SR, Rodger M, Anderson DR, Andreou R, Mangel JE, et al. A pilot study of central venous catheter survival in cancer patients using low-molecular-weight heparin (dalteparin) and warfarin without catheter removal for the treatment of upper extremity deep vein thrombosis (The Catheter Sutdy). *J Thromb Haemost*. 2007 Aug;5(8):1650-3.
29. Couban S, Goobyear M, Burnell M, Dolan S, Wasi P, Barnes D, et al. Randomized placebo-controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 20;23(18):4063-9.
30. Kokotis K. Cost containment and infusion services. *J Infus Nurs*. 2005 May-Jun;28(3 Suppl):S22-32;quiz S33-6.
31. Macklin D. Catheter management. *Semin Oncol Nurs*. 2010 May;26(2):113-20.
32. Hadaway LC. Reopen the pipeline for I.V. therapy. *Nursing*. 2005 Aug;35(8):54-61; quiz 61-3.

Recebido: 14.7.2011

Aceito: 27.3.2012

Como citar este artigo:

Arone KMB, Oliveira CZ, Garbin LM, Reis PED, Galvão CM, Silveira RCCP. Obstrução trombótica do cateter venoso central em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* [Internet]. jul.-ago. 2012 [acesso em: ];20(4):[09 telas]. Disponível em: 

dia | ano
mês abreviado com ponto

URL