



## ARTIGO DE REVISÃO

### DROGAS UTILIZADAS NA DESOBSTRUÇÃO DE CATÉTER VENOSO CENTRAL DE LONGA PERMANÊNCIA EM ONCOLOGIA: REVISÃO SISTEMÁTICA

*DRUGS USED FOR LONG-TERM CENTRAL VENOUS CATHETER DESOBSTRUCTION IN ONCOLOGY: SYSTEMATIC REVIEW*

*FÁRMACOS UTILIZADOS PARA DESOBSTRUCCIÓN DE CATÉTER VENOSO CENTRAL DE LARGA PERMANENCIA EN ONCOLOGÍA: REVISIÓN SISTEMÁTICA*

*Christiane Inocencio Vasques<sup>1</sup>, Daniella Soares dos Santos<sup>1</sup>, Paula Elaine Diniz dos Reis<sup>1</sup>, Giovana Paula Rezende Simino<sup>2</sup>, Emília Campos de Carvalho<sup>3</sup>*

#### RESUMO

O objetivo desta revisão sistemática da literatura foi identificar quais drogas e doses efetivas são utilizadas para tratar a obstrução de catéter venoso central de longa permanência (CVC-LP), visto que é uma complicação frequente relacionada ao dispositivo. A busca foi realizada com descritores controlados e não-controlados nas bases de dados LILACS, CINAHL, Cochrane e Pubmed e cinco drogas foram identificadas. Os resultados apontaram que a uroquinase desobstruiu 50% dos catéteres tratados; já a alteplase se mostrou superior. A reteplase numa dose de 0,2 UI/mL é capaz de desobstruir 60% dos catéteres tratados. No entanto, a tenecteplase e alfineprase foram superiores às demais drogas em relação ao tempo de desobstrução. Conclui-se que vários estudos clínicos disponíveis na literatura buscaram avaliar a eficácia das drogas, analisadas por este estudo, para desobstrução de CVC-LP. Dentre essas drogas, destaca-se que a classe dos ativadores de plasminogênio tecidual, tais como alfineprase e tenecteplase, é mais eficaz que a uroquinase e, portanto, é mais indicada para desobstrução de CVC-LP. **Descritores:** Cateterismo venoso central; Ativador de plasminogênio tecidual; Enfermagem.

#### RESUMEN:

El objetivo de esta revisión sistemática de la literatura fue identificar qué fármacos y dosis son utilizados para el tratamiento de la obstrucción de CVC-LP, ya que es una complicación común relacionada con el dispositivo. La búsqueda se realizó con descriptores controlados y no controlados en las bases de datos LILACS, CINAHL, Cochrane y Pubmed y cinco fármacos han sido identificados. Los resultados mostraron que la uroquinasa destapa el 50% de los catéteres tratados, mientras que alteplasa fue superior. Una dosis de 0,2 UI / ml Reteplasa es capaz de destapar el 60% de los catéteres tratados. Sin embargo, la tenecteplasa y alfineprase fueron superiores a los demás fármacos respecto al tiempo de desobstrucción. Se concluye que varios estudios clínicos disponibles en la literatura trataron de evaluar la eficacia de los fármacos analizados en este estudio, para el desbloqueo de CVC-LP. Entre esos medicamentos, la clase de activadores del plasminógeno tisular, como alfineprase y tenecteplasa, es más eficaz que la uroquinasa y por lo tanto es más indicada para el desbloqueo de CVC-LP. **Descriptor:** Cateterismo venoso central; Activador de tejido plasminógeno; Enfermería.

#### ABSTRACT:

The aim of this literature systematic review was to identify which drugs and doses used are used to treat occluded CVC-LP, since it is a common complication related to this device. The search was performed with controlled and uncontrolled descriptors in the databases LILACS, CINAHL, Cochrane and Pubmed, and five drugs have been identified. The results showed that urokinase clears 50% of the treated catheters, whereas alteplase was superior. A dose of 0.2 IU / ml Reteplase is capable to clear 60% of treated catheters. It is concluded that there are several clinical studies available in literature who evaluate the effectiveness of drugs, analyzed by this study, for occluded CVC-LP treatment. Among these drugs, the class of tissue plasminogen activators, such as alfineprase and tenecteplase, is more effective than the urokinase, and therefore is more indicated for the treatment of occluded CVC-LP. **Descriptors:** Central venous catheter; Plasminogen tissue activator; Nursing.

<sup>1</sup>Professora Adjunta do Departamento de Enfermagem da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (FS-UnB). <sup>2</sup>Professora Assistente da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais (EE-UFMG) <sup>3</sup>Professora Titular da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EERP-USP).

## INTRODUÇÃO

Atualmente, os cateteres venosos centrais de longa permanência (CVC-LP) são instrumentos indispensáveis no tratamento oncológico. São indicados, principalmente, para pacientes com plano de quimioterapia prolongada com drogas vesicantes e para aqueles que apresentam rede venosa periférica de difícil acesso <sup>(1-2)</sup>.

O CVC-LP garante acesso vascular seguro ao paciente e possibilita a infusão de medicamentos, quimioterápicos, hemoderivados e hemocomponentes, nutrição parenteral e coleta de amostras de sangue para exames laboratoriais, evitando múltiplas punções periféricas <sup>(3-4)</sup>. Apesar de ser uma via de administração segura, algumas complicações são inerentes ao uso do dispositivo. No cenário oncológico, as mais comuns são infecção, trombose venosa, extravasamento e obstrução do cateter <sup>(5-6)</sup>.

A obstrução é uma das complicações mais relatadas na literatura <sup>(1)</sup>, além de ser uma situação clínica frequentemente vivenciada pela equipe que assiste aos pacientes portadores de tais dispositivos. No Brasil, a obstrução do cateter, principalmente a obstrução parcial, onde apenas o refluxo está ausente, não é considerada como um problema para a equipe de saúde; uma vez que ainda é possível utilizar o cateter para infusão de quimioterapia e outros fluidos. Todavia, muitos serviços não possuem protocolos para o tratamento desta complicação <sup>(7)</sup>.

Assim, faz-se necessário a realização de estudos que busquem conhecer estratégias para recuperação da permeabilidade de dispositivos venosos centrais, evidenciando também a importância da desobstrução. O presente estudo tem o objetivo de conhecer as drogas e suas respectivas doses efetivas

utilizadas no tratamento da obstrução trombótica de CVC-LP em pacientes com câncer.

## MÉTODOS

Revisão sistemática da literatura realizada com o intuito de identificar, selecionar e avaliar criticamente os estudos que respondessem a seguinte questão norteadora <sup>(8)</sup>: “Quais são as drogas, e suas respectivas doses efetivas, internacionalmente utilizadas para o tratamento da obstrução trombótica de CVC-LP em pacientes oncológicos?”.

A pesquisa bibliográfica foi realizada por meio do cruzamento dos descritores controlados: catheterization, central venous, tissue plasminogen activator; e não-controlados: occluded, alteplase, reteplase, uroquinase, streptokinase e tenecteplase, nas bases eletrônicas de dados LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), Cochrane e MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online).

As buscas foram realizadas em junho de 2012 e atualizadas até abril de 2013, resultando na identificação de 164 artigos, sendo um na LILACS, 31 na Cochrane, 31 no CINAHL e 101 no MEDLINE.

Os motivos de exclusão foram: artigos que utilizavam as referidas drogas para desobstrução de cateteres de hemodiálise, para prevenção e/ou tratamento de infecção de cateter, para tratamento de doenças cardíacas, pulmonares. Os artigos que apareceram repetidos nas bases foram considerados apenas uma vez. Foram incluídos revisões sistemáticas e estudos clínicos que utilizaram drogas para tratamento de obstrução trombótica.

Após leitura minuciosa do título e

resumo foram selecionados 31 artigos para leitura na íntegra, sendo 16 excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. A amostra final foi, portanto, composta por 15 artigos, os quais foram analisados por meio de instrumento<sup>(9)</sup> que contemplava rigor metodológico, intervenções estudadas, desfechos clínicos e nível de evidência<sup>(10)</sup>.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra analisada foi composta por 15 artigos, sendo que todos foram conduzidos por médicos nos Estados Unidos e publicados em revistas da área médica. De acordo com o Tabela 1- Distribuição dos artigos segundo delineamento do estudo e nível de evidência. Brasília, 2012.

nível de evidência, os artigos analisados foram classificados entre os níveis 1 e 3, conforme tabela 1. Os resultados apontam cinco drogas como sendo as mais utilizadas e descritas na literatura e estas se dividem basicamente em uroquinase e os ativadores de plasminogênio tecidual que compreendem a alteplase, reteplase, tenecteplase e alfimeprase.

Todos os artigos analisados caracterizam a obstrução como a incapacidade de aspirar no mínimo 3 mL de sangue e/ou infundir 5 mL de solução salina e a desobstrução como a possibilidade de aspirar 3 mL de sangue e infundir 5 mL de solução salina pelo cateter.

Artigo	Delineamento	Evidência
(11)	ECR, duplo-cego, controlado, fase II	2
(12)	EC, não randomizado, não controlado	3
(13)	ECR, duplo-cego, controlado, fase III	2
(14)	EC, não randomizado, não controlado	3
(15)	EC, não randomizado, não controlado, fase II	3
(16)	ECR, duplo-cego, controlado, fase III	2
(17)	EC, não randomizado, não controlado, fase IV	3
(18)	EC, não randomizado, não controlado, fase III	3
(19)	EC, não randomizado, não controlado, fase III	3
(20)	EC, não randomizado, não controlado, fase III	3
(21)	EC, não randomizado, não controlado, fase II	3
(22)	ECR, duplo-cego, controlado, fase II	2
(23)	EC, não randomizado, não controlado, fase III	3
(24)	ECR, duplo-cego, controlado, fase III	2
(25)	Revisão sistemática	1

Os desfechos de eficácia foram avaliados a partir da porcentagem de cateteres desobstruídos com o tratamento proposto pelos pesquisadores e os desfechos relacionados à segurança foram avaliados pela incidência de eventos hemorrágicos e não hemorrágicos num período que variou, inicialmente de 48 às 72h, sendo avaliados até 30 dias após o tratamento.

Durante o procedimento de desobstrução, em seis estudos foi oferecida a segunda dose da droga em avaliação aos sujeitos que não tiveram o cateter desobstruído com a administração da primeira dose. Os demais compararam a efetividade de duas drogas ou ainda a efetividade da mesma

droga em diferentes intervalos de tempo (Tabela 2).

Tabela 2- Distribuição dos estudos analisados segundo autor, amostra (n), droga utilizada, melhor resultado encontrado e eventos adversos.

1º Autor	Amostra (n)	Droga(s)	Melhor Resultado	Eventos Adversos (EA)
Deitcheret al <sup>(11)</sup>	101	Urokinase	Desobstrução na primeira dose: 25.000U/UK - 52% (p= 0,010) Desobstrução na segunda dose: 5.000U/UK - 70% (p= 0,003)	04 sujeitos apresentaram EA grave não relacionado à droga (p = 0,024)
Haire et al <sup>(12)</sup>	50	Tecneteplase	Urokinase: desobstrução de 59% dos cateteres tratados Tecneteplase: desobstrução de 89% dos cateteres tratados (p= 0,013)	Não foram relatados EA
Haire et al <sup>(13)</sup>	180	Urokinase	Desobstrução: 54% (p=0,002)	07 EA hemorrágicos e 30 não hemorrágicos relacionados à droga 04 EA não hemorrágicos relacionados ao placebo
Terril et al <sup>(14)</sup>	15	Reteplase	Desobstrução: 0,2 UI/RTPA - 26% * Tempo médio de desobstrução: 0,3 UI/RTPA - 25 minutos	Não foram relatados EA
Liu et al <sup>(15)</sup>	139	Reteplase	Desobstrução na primeira dose: Após 30 minutos: 66,9%, [IC 95%: 0,59-0,74]; Após 60 min: 88,5%, [IC 95%: 0,82-0,93]	Não foram relatados EA
Ponec et al <sup>(16)</sup>	149	Tecneteplase	Desobstrução: 73,9%, (p<0,0001) Desobstrução cumulativa (2 doses): 89,9%, [IC 95%: 0,82-0,93]	Não foram relatados EA
Blaney et al <sup>(17)</sup>	310	Alteplase	Desobstrução: Após a segunda administração - 80,3% (30 minutos) * Desobstrução: Após a segunda dose - 82,9% (120 minutos)	09 EA reportados: ruptura do cateter e infecção
Shen et al <sup>(18)</sup>	122	Alteplase	Desobstrução: Após a primeira dose - 56,5% (30min), [IC 95%: 47,3-65,6] Desobstrução: Após a segunda dose - 86,9% (120 minutos), [IC 95%: 80,9-92,9]	03 EA não relacionados ao uso da droga
Deitcheret al <sup>(19)</sup>	995	Alteplase	Desobstrução (cumulativa): Após a primeira dose - 83,6% (30 minutos). Desobstrução (cumulativa): Após a segunda dose - 87,2% (120 minutos) [IC 95%: 84,9-89,2]	02 EA graves: sepse - 01 cateter removido e 01 cateter tratado 24 óbitos relatados em 30 dias, não relacionados ao uso da droga
Jacobs et al <sup>(20)</sup>	997	Alteplase	Desobstrução: Após a terceira dose - 90,6% *	Não foram relatados EA
Semba et al <sup>(21)</sup>	1064	Alteplase	Desobstrução: primeira dose - 75%, [IC 95%: 72,3-77,6%] Após a segunda dose - 95%, [IC 95% 82,8 - 87,2%] Desobstrução: 50% na concentração de 3,0 mg (15 minutos), (p= 0,0075)	Vários EA relatados: sangramento gastrointestinal, trombose, sepse e febre
Moll et al <sup>(22)</sup>	55	Alfimeprase	Desobstrução: 60% na concentração de 3,0 mg (120 minutos), (p= 0,3469)	02 EA relacionados à droga: insuficiência renal e redução do nível de consciência
Tebbi et al <sup>(23)</sup>	246	Tecneteplase	Desobstrução: Após a segunda dose - 81% (120 minutos), [IC 95%: 76-86%]	EA: febre, neutropenia e náusea
Gabraill et al <sup>(24)</sup>	97	Tecneteplase	Desobstrução: Após a segunda dose - 60% (120 minutos), (p=0,0002)	EA: dois casos de trombose venosa profunda.

\* os estudos apontados não apresentaram o p valor ou IC para os resultados encontrados.

### Uroquinase

A uroquinase, enzima produzida e isolada de culturas de células renais humanas, é um trombolítico que promove fibrinólise, estimulando o sistema fibrinolítico endógeno a converter plasminogênio em plasmina. Os ativadores de plasminogênio tecidual, representados pela reteplase, alteplase e tenecteplase são drogas análogas ao ativador

de plasminogênio tecidual secretado pelo endotélio vascular normal e tem alta especificidade pela fibrina, degradando-a em outras proteínas plasmáticas. Já a alfimeprase degrada diretamente a fibrina por um mecanismo independente de plasminogênio.

É importante destacar que a definição de obstrução utilizada pelos autores como critério de inclusão no estudo foi a mesma, o

que garante a validade externa dos resultados encontrados pelos mesmos.

O único estudo<sup>(11)</sup> que avaliou segurança e eficácia da uroquinase isoladamente no tratamento de obstrução de 101 CVC demonstrou a superioridade das três concentrações analisadas em relação ao placebo (solução salina), tanto na primeira dose (5.000U/mL - 49% desobstrução, p.003; 15.000U/mL - 41%, p.004; 25.000 - 52%, p.007) quanto na segunda (5.000U/mL - 70%, p .003) e terceira dose (15.000U/mL - 69%, p .004; 25.000U/mL - 68%, p .007). Resultados semelhantes foram encontrados em outro estudo<sup>(13)</sup> que comparou a dose de 5.000U/ml de uroquinase com placebo. A taxa de desobstrução encontrada foi de 54% (p 0,002) no grupo tratado com uroquinase enquanto no grupo placebo a taxa foi de 30%. Os autores ressaltam a necessidade da realização de *megatrials* para validar tais resultados, a fim de que a uroquinase possa ser indicada para a rápida desobstrução de CVC que apresente obstrução total ou parcial. Destacam, ainda, que a administração de uroquinase é bem tolerada em todas as concentrações.

Aponta-se que a avaliação da uroquinase<sup>(11)</sup> de forma isolada demonstra que a taxa de desobstrução com apenas uma dose é suficiente para desobstruir cerca de 50% dos cateteres nas diferentes dosagens utilizadas. Com a administração da segunda dose, promove-se aumento de 20% na taxa de desobstrução.

Ainda em relação à uroquinase, outro estudo<sup>(12)</sup> comparou a efetividade e segurança entre uroquinase e alteplase. Entretanto, o método de confirmação da obstrução utilizado foi diferente dos demais estudos, utilizando as evidências fornecidas por meio de Raio-X contrastado, o que também foi realizado após o tratamento a fim de evidenciar se o mesmo era capaz de reduzir tamanho do trombo. A alteplase foi superior à uroquinase, com taxa

de desobstrução de 89% no grupo alteplase e 59% no grupo uroquinase. A dissolução total do coágulo foi obtida em 4 e 7 CVC-LP no grupo uroquinase e 13 e 17 no grupo alteplase, na 1ª dose e 2ª doses administradas, respectivamente.

Ao comparar a uroquinase com a alteplase, observa-se a superioridade da alteplase na desobstrução de CVC-LP, independente da dose de uroquinase administrada (54% em 5.000U/ mL<sup>(13)</sup> e 89% em 10.000U/mL<sup>(12)</sup>). Apesar de apresentar melhor eficácia, os grupos tratados com alteplase apresentaram maior número de evento adverso (28 hemorrágicos e 93 não hemorrágicos no grupo alteplase; 2 eventos hemorrágicos e 15 não hemorrágicos no grupo uroquinase).

Uma revisão sistemática<sup>(25)</sup> analisou dois estudos que comparavam a uroquinase com placebo e os resultados demonstraram a efetividade da uroquinase (RR = 2,09 e IC 95% 1,47 - 2,95). No entanto, as evidências oriundas desses estudos são insuficientes para concluir a segurança na administração da uroquinase.

### **Reteplase**

Outra droga identificada foi a reteplase que pertence ao grupo dos ativadores de plasminogênio tecidual. Estudo<sup>(14)</sup> avaliou quatro doses de reteplase quanto à segurança e a efetividade, a saber: 0,1UI; 0,2UI; 0,3UI; 0,4UI. Os resultados apontaram a desobstrução de 13 dos 15 cateteres que foram tratados em tempo médio de 38 minutos. Outro estudo<sup>(15)</sup> avaliou 139 CVC-LP que receberam 0,4 UI/mL de reteplase. A primeira análise de desobstrução foi feita 30 minutos após a administração da droga, apresentando taxa de desobstrução de 66,9% (IC 95%: 0,59-0,4) e uma segunda análise foi realizada 60 minutos após para aqueles que não apresentaram desobstrução aos 30 minutos, observando taxa de desobstrução de

88,5% (IC 95%: 0,82-0,93). Os CVC-LP que não foram desobstruídos passaram por avaliação radiológica e foi observado que a falha no tratamento era devido a problemas de posicionamento e trombose venosa.

Os dois estudos<sup>(14,15)</sup> que avaliaram eficácia e segurança da reteplase na desobstrução de CVC-LP não identificaram evento adverso grave e sangramento relacionado à droga. Entretanto, fazendo um comparativo entre o grupo que recebeu 0,2 U/mL<sup>(19)</sup> com o que recebeu 0,4U/ml<sup>(15)</sup> observa-se que as taxas de desobstrução em 30 minutos são semelhantes, em torno de 60%. Os grupos 0,1 U/mL e 0,3 U/mL do estudo tiveram todos os cateteres desobstruídos, porém necessitaram de maior tempo, 55 e 38 minutos, respectivamente.

#### Alteplase

A terceira droga identificada - alteplase - também pertence ao grupo de ativadores de plasminogênio tecidual. Grande número de estudos que avaliam sua segurança e eficácia foram identificados e, tal avaliação foi realizada de forma isolada ou em comparação com outras drogas já descritas anteriormente.

Um estudo<sup>(16)</sup> comparou a eficácia e segurança de 2 mg/2 mL de alteplase em relação ao placebo em um período de 2 horas. Os dados apontaram que a taxa de desobstrução após 2 horas foi de 73,9% no grupo alteplase e apenas 17,1% no grupo placebo, sendo a diferença entre os grupos de 56,8% (IC 95%: 41,2%-70,8%) com  $p < 0,0001$ . Considerou-se o uso da alteplase seguro e eficaz na desobstrução de CVC-LP sem a exigência de ter a confirmação de obstrução trombótica documentada por exame radiológico.

Em outros dois estudos<sup>(17,18)</sup> avaliou-se a dose de 2 mg/2 mL em 2 horas quanto à segurança e eficácia. Dos 310 cateteres tratados<sup>(17)</sup>, a taxa global de desobstrução foi de 53,5% após 30 minutos e 75,2% após 120

minutos da 1ª dose; após a 2ª dose a taxa em 30 minutos foi de 80,3% e 82,9% aos 120 minutos. Não houve hemorragia intracraniana e nove eventos adversos foram reportados, dentre eles infecção e ruptura do cateter, justificada pelo volume administrado ter excedido o volume interno do cateter, principalmente nos menores de 30 kg. O estudo<sup>(18)</sup> que incluiu 122 sujeitos apresentou taxa global de desobstrução de 86,9% (IC 95%: 80,9%-92,9%) após 120 minutos.

Ao analisar os três estudos anteriores, observa-se, no primeiro, taxa de desobstrução de 73,9% após 120 minutos na primeira dose e 89,9% após a segunda dose de alteplase numa concentração de 2mg/mL versus placebo<sup>(16)</sup>. Dados semelhantes são apresentados em outros dois estudos<sup>(17,18)</sup>, cujas taxas de desobstrução foram de 75,2% após 120 minutos da administração da primeira dose e 82,9%; 86,9%, respectivamente, após 120 minutos da administração da segunda dose. Em relação à segurança, os dois estudos relataram eventos adversos não relacionados à droga.

Em outro estudo<sup>(20)</sup> realizado com 997 sujeitos, com idade média de 50,7 anos, os resultados demonstraram eficácia cumulativa de 52,1% em 30m e 76,5% em 120m após a 1ª dose de alteplase; após a 2ª dose esses valores foram de 83,6% em 30m e 87,2% em 120m. Destes, 385 sujeitos foram avaliados após 30 dias do tratamento e 346 mantinham o cateter permeável, apontando para uma taxa de permeabilidade após 30 dias de 73,7%. Em relação à segurança, foram relatados três casos de hematêmese (0,3%), IC 95% [0,1%-0,9%], porém não relacionados à droga. Outros dois casos de eventos adversos foram reportados (02 sepse - um cateter removido e outro tratado), além de 24 mortes no período de 30 dias não relacionados à droga.

A comparação entre a administração de três doses de alteplase quanto à segura e

eficácia<sup>(20)</sup> evidenciou taxa de desobstrução de 71,3% na 1ª dose administrada, 86,8% na 2ª e 90,6% na 3ª dose. Os intervalos de tempo foram diferentes dos realizados sobre alteplase nos estudos descritos anteriormente; a capacidade de desobstrução da droga foi avaliada 20, 40 e 60 minutos após a administração.

Outro estudo<sup>(21)</sup> que avaliou a eficácia e segurança de alteplase em 1064 sujeitos com idade média de 50,7 anos relatou 75% de desobstrução dos cateteres tratados após a primeira dose (IC 95%: 72,3% - 77,6%) e 85,1% após segunda dose (IC 95%: 82,8% - 87,2%). A dose administrada foi de 2mg/2ml. Apenas um evento adverso foi relacionado à droga (febre), os demais foram sangramento gastrointestinal (0,3%), trombose (0,3%) e sepse (0,4%).

Verifica-se que taxas de desobstrução semelhantes são observadas em dois estudos<sup>(19,21)</sup> que avaliaram de forma cumulativa os resultados obtidos em 120 minutos após administração de alteplase: 83,6% na 1ª dose e 87,2% na 2ª dose; 75% [IC 95%: 82,8%-87,2%] na 1ª dose e 85,1% [IC 95%: 72,3%-77,6%], respectivamente. A sepse foi o único evento adverso idêntico reportado em ambos estudos.

Os resultados descritos por outro estudo<sup>(20)</sup> não puderam ser comparados com os demais, pois o intervalo de tempo para confirmação da desobstrução foi diferente, utilizando intervalos de 20 minutos por um período máximo de 60 minutos. Observa-se que a taxa de desobstrução apontada pelos autores em 60 minutos é de 90,6% com dose de 2 mg/2 mL, o que é superior a todos os resultados apontados pelos estudos anteriores. Ressalta-se ainda que a proposta inicial do mesmo não previu a avaliação de segurança.

#### **Alfimeprase**

Outro tipo de droga que vem sendo utilizada, alfimeprase, demonstrou eficácia e

segurança em estudo<sup>(22)</sup> realizado com 55 sujeitos adultos randomizados em 04 grupos, a saber: 0,3mg; 1,0mg; 3,0mg de alfimeprase e 2 mg/2 mL de alteplase. Os resultados apontam diferença estatisticamente significativa entre os grupos 1,0 mg alfimeprase e grupo alteplase (44% x 0%, p 0,0084) e entre os grupos 3mg alfimeprase e alteplase (50% x 0%, p 0,0075). As taxas globais de desobstrução foram melhores no grupo 3 mg alfimeprase (80%) que no grupo alteplase (62%).

Convém destacar que o único estudo que avaliou a segurança e eficácia da alfimeprase o fez comparando-a com a alteplase<sup>(22)</sup>. Na primeira avaliação, 15 minutos após a administração da droga, a alfimeprase se mostrou superior com taxa de desobstrução em torno de 50% dos cateteres tratados, enquanto que a taxa de desobstrução com alteplase foi nula. Elevando o intervalo de tempo para 120 minutos, observou-se que a taxa de desobstrução entre alfimeprase e alteplase se aproximaram (60% alfimeprase e 46% alteplase). Dois eventos adversos graves identificados (insuficiência renal aguda e rebaixamento no nível de consciência) foram relacionados à alfimeprase.

Os autores apontam o pequeno tamanho da amostra como uma das limitações do estudo, assim como a avaliação no intervalo de 15 minutos, tendo em vista que outros estudos<sup>(11-19, 21)</sup> iniciaram esta avaliação somente após 30 minutos da administração da alteplase. Ressaltam, ainda, que a alfimeprase promove rápida lise do trombo e recuperação do CVC-LP em curto espaço de tempo.

Frente ao exposto, os dados relativos à taxa de desobstrução com alteplase corroboram com os resultados identificados<sup>(16-20)</sup> anteriormente, confirmando que o melhor desempenho da alteplase na desobstrução de CVC-LP acontece no intervalo de 120 minutos.

## Tenecteplase

Estudo<sup>(23)</sup> avaliou a efetividade da dose de 2mg de tenecteplase (TNK) em 246 sujeitos e reportou taxa de desobstrução de 72% após período de 120 minutos.

Outro estudo analisou a efetividade da tenecteplase em 97 sujeitos divididos em dois grupos que receberam duas doses de TNK mais uma dose de placebo, precedida ou sucedida por placebo<sup>(24)</sup>. A taxa de desobstrução observada após 120m foi de 60% no primeiro grupo (TNK-TNK-Placebo) e 23% no segundo (Placebo-TNK-TNK). A análise cumulativa dos dados revelou uma taxa de desobstrução de 87% após a segunda dose.

Observa-se que os estudos que investigaram a ação de 2mg de tenecteplase para desobstrução de CVC-LP<sup>(23-25)</sup> demonstraram efetividade quando administradas num período de 120 minutos, apesar dos eventos adversos apresentados.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento da obstrução de CVC-LP deve ser a primeira conduta adotada pela equipe, pois apresenta melhor relação custo-benefício que o reposicionamento ou troca do dispositivo.

Tendo em vista o número significativo de estudos que avaliam a eficácia e segurança dos trombolíticos na desobstrução de CVC-LP, e o quantitativo expressivo voltado para a avaliação dos ativadores de plasminogênio tecidual, pode-se afirmar que o uso destas drogas tem sido mais indicado que o da uroquinase. Ainda que o custo dos ativadores de plasminogênio tecidual seja mais elevado, este é suplantado pela rápida resolução da obstrução, promovendo inúmeros benefícios clínicos ao paciente.

Dentre as drogas avaliadas por este estudo, a alfimeprase se mostrou mais efetiva que as demais, desobstruindo os cateteres

num intervalo de tempo inferior àquele necessário pelas demais drogas. No entanto, as evidências são insuficientes para concluir que a alfimeprase seja a melhor delas, uma vez que foram identificados eventos adversos graves relacionados à administração da mesma. Faz-se necessário a condução de novos estudos clínicos com poder estatístico maior para que se possa confirmar a eficácia e segurança da alfimeprase no tratamento da obstrução trombótica de CVC-LP.

Todavia, alguns dos estudos analisados não apresentaram análise inferencial dos resultados encontrados, descrevendo-os apenas por meio de porcentagens. Tal fato trouxe limitação para análise dos dados encontrados por esta revisão, uma vez que os mesmos não puderam ser comparados com os demais estudos, no sentido de analisar a existência ou não de diferenças estatisticamente significantes entre eles e, conseqüentemente avaliação da eficácia e segurança.

Espera-se que os resultados apresentados pelo presente estudo possam contribuir para que a enfermagem brasileira lance mão de outras drogas para a desobstrução de cateteres; podendo assim, utilizar substâncias potencialmente mais seguras que a estreptoquinase, droga largamente utilizada nos hospitais brasileiros.

### REFERÊNCIAS

- 1- Revel-Vilk S, Menahem M, Stoffer C, Weintraub M. Post-thrombotic syndrome after central venous catheter removal in childhood cancer survivors is associated with a history of obstruction. *Pediat Blood Cancer*. 2010; 55(1):153-156.
- 2- Vandoni RE, Guerra A, Sanna P, Bogen M, Cavalli F, Gerstch P. Randomised comparison of complications from three different permanent central venous access systems.



Swiss Med Wkly. 2009; 129 (21-22): 313-16.

3- Baskin J, Pui C, 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.

4- Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, Macfie J, Pertkiewiez M. ESPEN Guidelines in parenteral nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin Nutr*. 2009; 28: 365-77.

5- Arch P. Port navigation: let the journey begin. *Clin J Onc Nurs*. 2007; 11(4): 485-488.

6- Gallieni M, Pittiruti M, Biffi R. Vascular access in oncology patients. *Cancer J Clin*. 2008; 58: 323-46.

7- Sousa GS, Rocha PRS, Reis PED, Vasques CI. Manuseio de cateter venoso central de longa permanência em pacientes com câncer. *R. Enferm. Cent. O. Min*. 2013; 3(1): 577-86.

8- Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev. Latino-am Enfermagem [periódico na Internet]*. 2007 mai-jun [acesso em 2009 abr 29]; 15(3): [aprox. 11 telas.]. Disponível em: [http://www.scielo.br/pdf/rlae/v15n3/pt\\_v15n3a23.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rlae/v15n3/pt_v15n3a23.pdf).

9- Vasques CI, Capucho CR, Carvalho EC. Nursing care for hodgkin's lymphoma patients subject to chemotherapy: an integrative review. *Online Braz J Nurs [serial on the internet]*. 2008 [cited 2010 July 27]; 7(1). Available from: <http://www.objnursing.uff.br/index.php/nursing/article/view/j.1676-4285.2008.1416>

10- Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Making the case for evidenced-based practice. In: Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Evidence - based practice in nursing & health care. A guide to best practice. Philadelphia: LWW; 2005. p. 3-24.

11- Deitcher SR, Frascini 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 Rad*. 2004; 15:575-579.

12- Haire WD, Atkinson JB, Stephens LC, Kotulak GD. Urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator in thrombosed central venous catheter: a double-blind, randomized trial. *Thromb Haem*. 1994; 72(4): 543-547.

13- Haire WD, Deitcher SR, Mullane KM, Jaff MR, Firszt CM, Schulz GA. Recombinant urokinase for restoration of patency in occluded central venous access devices. *Thromb Haemost*. 2004; 92: 575-582.

14- Terril KR, Lemons RS, Goldsby RE. Safety, dose and timing of reteplase in treating occluded central venous catheters in children with cancer. *J Ped Hemat Onc*. 2003; 25(11): 864-867.

15- Liu CY, Jain V, Shields AF, Heilbrun LK. Efficacy and safety of reteplase for central venous catheter occlusion in patients with cancer. *J Vasc Interv Rad*. 2004; 15: 39-44.

16- Ponc D, Irwin D, Haire WD, Hill PA, Li X, McCluskey ER. Recombinant tissue plasminogen (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 Rad*. 2001; 12: 951-955.

17- Blaney M, Shen V, Kerner JA, Jacobs BR, Gray S, Armfield J, et al. Alteplase for the treatment of central venous catheter occlusion in children: results of a prospective, open-label, single-arm study (The Cathflo Activase Pediatric Study). *J Vasc Interv Rad*. 2006; 17: 1745-1751.

18- Shen V, Li X, Murdock M, Resnansky L, McCluskey ER, Semba CP. Recombinant tissue plasminogen activator (alteplase) for restoration of function to occluded central venous catheters in pediatric patients. *J Ped*

Hemat Onc. 2003; 25(1): 38-45.

19- Deitcher SR, Fesen MR, Kiproff PM, Hill PA, Li X, McCluskey ER, et al. Safety and efficacy of alteplase for restoring function in occluded central venous catheter: results of the cardiovascular thrombolytic to open occluded lines trial. J Clin Onc. 2002; 20(1): 317-324.

20- Jacobs BR, Haygood M, Hingl J. Recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of central venous catheter occlusion in children. J Pediat. 2001; 139(4): 593-96.

21- Semba CP, Deitcher SR, Li X, Resnansky L, Tu T, McCluskey ER. Treatment of occluded central venous catheters with alteplase: results in 1.064 patients. J Vasc Interv Rad. 2002; 13(12): 1199-1205.

22- Moll S, Kenyon P, Bertoli L, Maio J, Homesley H, Deitcher SR. Phase II Trial of alfimeprase, a novel-acting fibrin degradation agent, for occluded central venous Access devices. J Clin Onc. 2006; 24(19): 3056-3060.

23- Tebbi C, Costanzi J, Shulman R, Dreisbach L, Jacobs BR, Blaney M, Ashby M, Gillespie BS, Begelman SM. A phase III, open-label, single-arm study of tenecteplase for restoration of function in dysfunctional central venous catheters. J Vasc Interv Radiol. 2011; 22(8): 1117-1123.

24- Gabrail N, Sandler E, Charu V, Anas N, Lim E, Blaney M, Ashby M, Gillespie BS, Begelman SM. TROPICS 1: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of tenecteplase for restoration of function in dysfunctional central venous catheters. J Vasc Interv Radiol. 2011; 21(12): 1852-1858.

25- Van Miert C, Hill R, Jones L. Interventions for restoring patency of occluded central venous catheter lumens. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 18(4): CD007119

**Recebido em: 13/05/2013**

**Versão final em: 20/08/2013**

**Aprovação em: 20/09/2013**

**Endereço de correspondência**

Christiane Inocencio Vasques

Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde, Departamento de Enfermagem. Campus Universitário Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília-DF, CEP: 70910-900

**E-mail:** chvasques@unb.br