

ANA CRISTINA CARVALHO DA COSTA

INTERVENÇÕES PARA O TRATAMENTO DE EVENTOS OBSTRUTIVOS EM
CATETERES VENOSOS CENTRAIS DE LONGA PERMANÊNCIA EM PACIENTES
COM CÂNCER: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

BRASÍLIA, 2018

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ANA CRISTINA CARVALHO DA COSTA

INTERVENÇÕES PARA O TRATAMENTO DE EVENTOS OBSTRUTIVOS EM
CATETERES VENOSOS CENTRAIS DE LONGA PERMANÊNCIA EM PACIENTES
COM CÂNCER: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Tese apresentada como requisito parcial
para a obtenção do título de Doutor em
Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília

Área de concentração: Saúde Coletiva

Orientadora: Prof^a. Dra. Paula Elaine Diniz dos Reis

Co-orientadora: Prof^a. Dra. Christiane Inocência Vasques

BRASÍLIA

2018

Dedico à minha mãe, Salete, por todo o amor, apoio e dedicação em todos os dias da minha vida. Com você ao meu lado, aprendi a lidar e enfrentar os desafios que se apresentam, alcançando os meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

À Deus por me dar a sabedoria, motivação e resiliência necessárias para concluir mais essa etapa na minha vida.

A meu pai, Adailton, meu irmão, Junior, e meus sobrinhos, Jorge e Ana Beatriz, pelo amor e apoio em todos os momentos dessa caminhada.

Ao meu companheiro de vida, Humberto, pelo amor, paciência e incentivo incondicionais. Com você aprendi que a vida pode ser mais leve, apesar de todas as adversidades que, por ventura, apareçam.

Às Professoras Dras. Paula Diniz e Christiane Inocêncio pela orientação fundamental para o desenvolvimento desse estudo, pelo incentivo e por todo o conhecimento compartilhado.

À Professora Dra. Elaine Barros pelas valiosas contribuições ao estudo.

À Professora Dra. Eliete Neves por acreditar no DINTER, o que permitiu a minha chegada até aqui, a realização de um sonho.

À Professora Dra. Renata Fortes pelo incentivo e motivação para seguir a área acadêmica.

À equipe do COBE, em especial aos Professores Drs. Graziella De Luca Canto e André Porporatti, pelo ensinamento da metodologia necessária ao desenvolvimento desse estudo.

Aos amigos Cláudia, Taciana, Fernanda, Júlio, Gustavo, José Cezário, pelo carinho, amizade, apoio e paciência ao longo dessa jornada.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para o desenvolvimento desse estudo.

*“A persistência é o caminho do êxito”
(Charles Chaplin)*

RESUMO

Introdução: Cateteres venosos centrais de longa permanência são fundamentais no tratamento de pacientes com câncer, proporcionando maior segurança ao cuidado e maior qualidade de vida. Dentre as complicações associadas ao uso desse tipo de cateter, os eventos obstrutivos possuem incidência significativa, sendo a oclusão trombótica responsável pela maior proporção dos casos. **Objetivo:** Identificar intervenções para o tratamento de eventos obstrutivos, trombóticos ou não-trombóticos, em cateteres venosos centrais de longa permanência em pacientes com câncer, segundo faixa etária. **Método:** Foram desenvolvidas duas revisões sistemáticas de ensaios clínicos (randomizados e não-randomizados) e estudos observacionais que abordavam drogas utilizadas para tratar eventos obstrutivos em cateteres em pacientes com câncer. Estratégias de busca específicas foram empregadas para as bases de dados: CINAHL, Cochrane CENTRAL, LILACS, Livivo, PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, Open Grey e Proquest. Para avaliar a qualidade metodológica dos artigos incluídos, utilizou-se os critérios da Cochrane's Collaboration Tool e do Methodological Index for non-randomized studies (MINORS). A qualidade da evidência foi analisada com o uso do instrumento GRADE. **Resultados:** Mais de 12.000 artigos foram encontrados na busca nas bases de dados, sendo incluídos 15 artigos desenvolvidos na população adulta e 10 na população pediátrica. As drogas usadas para a restauração da função do cateter entre os adultos foram: uroquinase, alteplase, tenecteplase, reteplase, uroquinase recombinante e staphylokinase. Dentre as crianças foram: alteplase, uroquinase e estreptoquinase. Os resultados da metanálise, em ambas as populações estudadas, evidenciaram superioridade discreta da alteplase em relação às demais intervenções. Não foram relatados eventos adversos relacionados à terapia trombolítica nos estudos incluídos desenvolvidos em adultos. Já, na população pediátrica, houve relatos de eventos adversos graves relacionados ao uso da alteplase. A qualidade da evidência gerada variou de muito baixa a alta, devido à heterogeneidade encontrada entre os estudos e o risco de viés identificado. **Conclusão:** As intervenções mais frequentes no tratamento da oclusão trombótica foram uroquinase e alteplase. As evidências apontam que a terapia trombolítica é eficaz e potencialmente segura no tratamento da oclusão trombótica de cateteres em pacientes adultos e pediátricos com câncer. Não foram encontradas evidências

sobre o tratamento da oclusão não-trombótica de cateteres em pacientes com câncer, assim como sobre o tratamento da oclusão trombótica de cateteres em pacientes pediátricos mais jovens (menores de dois anos) e/ ou com baixo peso (menor que 10 quilos); que se destacam como importantes lacunas a serem investigadas.

Palavras-chave: Dispositivos vasculares; Cateter venoso central; Oclusão de cateter; Terapêutica; Neoplasias; Criança; Revisão Sistemática; Metanálise.

ABSTRACT

Introduction: The long-term central venous catheters are very important to treat cancer patients, improving safe-care and greater quality of life. Among the complications related to this catheter, the obstructive events have a significant incidence, and thrombotic occlusion is responsible for the greater proportion of cases. **Objective:** To identify the interventions used to treat obstructive events, thrombotic or nonthrombotic, in long-term central venous catheters in cancer patients, according to the age group. **Method:** The systematic reviews included clinical trials (randomized and non-randomized) and observational studies addressing drugs used to treat obstructive catheter events in cancer patients. Specific search strategies for the databases CINAHL, Cochrane CENTRAL, LILACS, Livivo, PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, Open Gray and Proquest were applied. Methodological quality of included articles was made by using the criteria of the Cochrane Collaboration Tool and the Methodological Index for non-randomized studies (MINORS). The quality of the evidence was analyzed with GRADE instrument. **Results:** More than 12,000 articles were found in the database search. In the selection process, 15 articles developed in the adult population and 10 in the pediatric population were included. Drugs used to restore catheter function among adults were urokinase, alteplase, tenecteplase, reteplase, recombinant urokinase, and streptokinase. Among the children were: alteplase, urokinase and streptokinase. The results of the meta-analysis, in both populations studied, showed a discrete superiority of alteplase in relation to the other interventions. No adverse events related to thrombolytic therapy have been reported in included studies developed in adults. Already, in the pediatric population, there were reports of serious adverse events related to the use of alteplase. The quality of the evidence generated ranged from very low to high, due to the heterogeneity found between the studies and the risk of bias identified bias. **Conclusion:** The most frequently used interventions to treat thrombotic catheter occlusion were urokinase and alteplase. The evidence obtained indicates that thrombolytic therapy is effective and potentially safe to treat thrombotic catheter occlusion in adult and pediatric cancer patients. No evidence was found to treat nonthrombotic catheter occlusion in cancer patients, as well as on the treatment of thrombotic catheter occlusion in younger (under 2 years)

and/ or underweight (less than 10 kilograms); which are highlighted as important gaps to be investigated.

Keywords: Vascular access devices; Central venous catheter; Catheter occlusion; Therapeutics; Neoplasms; Child; Systematic review; Meta-analysis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Cateteres venosos centrais de longa permanência: cateter totalmente implantado/ Port e cateter tunelizado/ Broviac.....	15
Figura 2 - Tipos de oclusão trombótica de cateter.....	17
Figura 3 - Cascata fibrinolítica e ação dos principais trombolíticos utilizados no tratamento da oclusão trombótica de cateteres.....	18
Figura 4 - Fluxograma de busca de artigos na literatura e critérios de seleção (adaptado do PRISMA).....	26
Figura 5 - Cochrane Risk of Bias Tool para avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos.....	38
Figura 6 - Metanálise para restauração da função do cateter utilizando todas as intervenções (a), uroquinase (b), alteplase (c) e tenecteplase (d). Resultados dos dois tipos de metanálise: efeitos fixo e randômico.....	42
Figura 7 - Fluxograma de busca de artigos na literatura e critérios de seleção (adaptado do PRISMA).....	75
Figura 8 - Critérios para a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos utilizando o MINORS.....	80
Figura 9 - Metanálise para restauração da função do cateter utilizando todas as intervenções (a), alteplase (b) e uroquinase (c). Resultados dos dois tipos de metanálise: efeitos fixo e randômico.....	83

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Sumário das características descritivas dos estudos incluídos (n=15).....	28
Tabela 2 - Methodological Index for Non-randomized studies (MINORS) para avaliação dos ensaios clínicos não-randomizados e estudos observacionais incluídos.....	39
Tabela 3 - GRADE's Summary of Findings Table.....	48
Tabela 4 - Sumário das características descritivas dos estudos incluídos (n=10).....	76
Tabela 5 - GRADE's Summary of Findings Table.....	86

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACCP: *American College of Chest Physicians*

AIOHP: Associação Italiana de Oncologia e Hematologia Pediátrica

APT: ativador(es) de plasminogênio tecidual

CT: cateter tunelizado

CTI: cateter totalmente implantado

CVC-LP: cateter venoso central de longa permanência

CVC: cateter(es) venoso(s) central(is)

DC: duplo cego

DVAC: dispositivo(s) venoso(s) de acesso vascular

ECNR: ensaio clínico não-randomizado

ECR: ensaio clínico randomizado

EUA: Estados Unidos da América

FDA: *US Food and Drug Administration*

GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

h: hora(s)

HCl: ácido clorídrico

HIC: hemorragia intracraniana

I²: inconsistência

IC: intervalo de confiança

kg: quilograma(s)

mg: miligrama(s)

min: minuto(s)

MINORS: *Methodological Index for Non-randomized Studies*

mL: mililitro(s)

n: número

NaOH: hidróxido de sódio

NPT: nutrição parenteral total

PBO: placebo

PC: placebo controlado

pH: potencial hidrogeniônico

PICC: cateter venoso central de inserção periférica

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*

PROSPERO: *International Prospective Register of Systematic Reviews*

r-UK: uroquinase recombinante

RS: revisão sistemática

SK: estreptoquinase

SY162: staphylokinase variante 162

t-PA: alteplase

TNK: tenecteplase

U: unidade(s)

UI: unidade(s) internacional(is)

UK: uroquinase

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 INTERVENÇÕES EM CATETERES VENOSOS CENTRAIS DE LONGA PERMANÊNCIA OCLUÍDOS EM PACIENTES COM CÂNCER: METANÁLISE.....	20
2.1 Introdução.....	20
2.2 Métodos.....	21
2.2.1 Protocolo e registro.....	21
2.2.2 Pergunta PICO.....	22
2.2.3 Critérios de elegibilidade.....	22
2.2.3.1 Critérios de inclusão.....	22
2.2.3.2 Critérios de exclusão.....	22
2.2.4 Fontes de informação.....	23
2.2.5 Busca.....	23
2.2.6 Seleção dos estudos.....	23
2.2.7 Processo de coleta de dados.....	23
2.2.8 Risco de viés dos estudos individuais.....	24
2.2.9 Sumário das medidas.....	24
2.2.10 Síntese dos resultados.....	24
2.2.11 Confiança na qualidade da evidência gerada.....	25
2.3 Resultados.....	25
2.3.1 Seleção dos estudos.....	25
2.3.2 Características dos estudos.....	27
2.3.3 Risco de viés dos estudos incluídos.....	37
2.3.4 Resultados por estudo incluído.....	40
2.3.5 Síntese dos resultados.....	42
2.3.6 Risco de viés entre os estudos.....	42
2.3.7 Confiança na evidência gerada.....	42
2.4 Discussão.....	51
2.5 Conclusão.....	54
Apêndice A.....	55
Apêndice B.....	62

3 INTERVENÇÕES PARA TRATAR A OCLUSÃO TROMBÓTICA EM CATETERES VENOSOS CENTRAIS DE LONGA PERMANÊNCIA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM CÂNCER: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE.....	71
3.1 Introdução.....	71
3.2 Métodos.....	72
3.2.1 Protocolo e registro.....	72
3.2.2 Pergunta PICO.....	72
3.2.3 Critérios de elegibilidade.....	73
3.2.3.1 Critérios de inclusão.....	73
3.2.3.2 Critérios de exclusão.....	73
3.2.4 Fontes de informação.....	73
3.2.5 Busca.....	74
3.2.6 Seleção dos estudos.....	74
3.2.7 Processo de coleta de dados.....	74
3.2.8 Risco de viés dos estudos individuais.....	75
3.2.9 Sumário das medidas.....	75
3.2.10 Síntese dos resultados.....	75
3.2.11 Confiança na qualidade da evidência gerada.....	75
3.3 Resultados.....	76
3.3.1 Seleção dos estudos.....	76
3.3.2 Características dos estudos.....	76
3.3.3 Risco de viés dos estudos incluídos.....	78
3.3.4 Resultado por estudo incluído.....	84
3.3.5 Síntese dos resultados.....	85
3.3.6 Risco de viés entre os estudos.....	85
3.3.7 Confiança na evidência gerada.....	85
3.4 Discussão.....	90
3.5 Conclusão.....	95
Apêndice C.....	96
Apêndice D.....	103
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	109
5 REFERÊNCIAS.....	111

1 INTRODUÇÃO

Cateteres venosos centrais (CVC) têm sido largamente utilizados, há mais de 30 anos, no manejo de pacientes adultos e pediátricos com câncer no hospital ou em cuidado domiciliar¹. CVC são fundamentais na administração segura de quimioterápicos, imunoterapias e terapias de suporte intensivo, como agentes antimicrobianos, analgésicos, hemocomponentes, nutrição parenteral total (NPT) hiperosmolar, assim como são úteis para a coleta de amostras de sangue e para minimizar o desconforto de múltiplas punções, preservando a rede venosa periférica²⁻⁵.

Os cateteres venosos centrais de longa permanência (CVC-LP) podem ser tunelizados (monolúmen ou múltiplos lúmens) com um balonete (cuff) subcutâneo adjacente ao sítio de saída do cateter (cateteres Broviac Hickman, Groshong); ou totalmente implantados (cateter Port), com um reservatório subcutâneo⁴ (Figura 1). Comparados a outros acessos vasculares de longa duração, os cateteres totalmente implantados (CTI) possuem menor risco de infecção e proporcionam maior conforto ao paciente⁶.



Figura 1 – Cateteres venosos centrais de longa permanência: cateter totalmente implantado/ Port (à esquerda) e cateter tunelizado/ Broviac (à direita)

Fonte: <http://www.medicinanet.com.br>

Apesar de sua utilidade inquestionável, o uso de CVC-LP apresenta incidência significativa de complicações, usualmente definidas como precoces ou tardias. As complicações precoces compreendem os eventos adversos mecânicos, como pneumotórax, punção arterial, arritmia e disfunção precoce do dispositivo vascular. Complicações tardias incluem bacteremia e infecção local relacionada ao cateter, trombose venosa profunda, extravasamento, ruptura do dispositivo, migração do cateter e obstrução⁶.

As complicações infecciosas, a oclusão do cateter e a trombose venosa relacionada ao cateter são as mais frequentes relacionadas ao uso desses dispositivos vasculares. As complicações podem acarretar consequências substanciais, variando de atrasos no tratamento, aumento no tempo de hospitalização e dos custos associados, aumento do risco de infecção de corrente sanguínea associada ao cateter, até retirada do dispositivo, aumento da morbidade e da mortalidade^{1-2,4,6}.

A oclusão do cateter pode ocorrer por causas mecânicas, precipitação de medicamentos ou nutrição parenteral, ou como resultado de um processo trombótico^{2,6}. Pode ser classificada como parcial (impossibilidade de aspiração de sangue pelo cateter, mas soluções conseguem ser infundidas) ou completa (inabilidade de aspirar amostra de sangue ou infundir soluções pelo lúmen do cateter), podendo acometer cerca de 36% dos CVC em um período de até 2 anos após sua implantação^{2,4}. Estudo demonstrou que o tempo médio para o desenvolvimento de complicações primárias em CVC-LP foi de 76,8 dias e, no caso da oclusão trombótica, a disfunção do cateter ocorreu em aproximadamente 62,2 dias após sua inserção⁷.

A oclusão mecânica inclui problemas como torção do cateter, suturas apertadas, ponta do cateter ocluída pela parede do vaso, síndrome “pinch-off” (condição em que o cateter é comprimido entre a clavícula e a primeira costela), entre outras condições².

Já a oclusão não-trombótica pode ser causada por precipitação de medicamentos/ eletrólitos ou de constituintes da nutrição parenteral. Obstruções provocadas por precipitações de medicamentos com pH baixo ou por cristais de fosfato de cálcio podem ser tratadas com ácido clorídrico (HCl) a 0,1%. Há relatos que a infusão de HCl em uma concentração menor que 0,2% não causa dano ao cateter confeccionado em silicone. Oclusões causadas por medicações com pH alto

podem ser efetivamente tratadas com bicarbonato de sódio ou hidróxido de sódio (NaOH). Por fim, oclusões provocadas por resíduos lipídicos de soluções de NPT podem ser resolvidas com a instilação de solução de álcool etílico a 70%, embora a associação com trombose venosa e o risco de dano ao cateter confeccionado em poliuretano tenham sido relatados^{2,4,6}.

Uma das causas mais frequentes de disfunção e oclusão do CVC é a formação de bainhas de fibrina no interior ou na ponta do cateter, que podem começar a se depositar dentro de 24 horas após a inserção do cateter, estendendo-se pela parede do cateter entre três a sete dias. Os trombos intraluminais podem causar oclusão completa e respondem por 5% a 25% de todas as oclusões de CVC. Já um trombo mural pode causar oclusão distal do cateter e obstrução distal do vaso onde o CVC está inserido, o que pode levar à trombose venosa e oclusão total da veia^{1-2,4} (Figura 2).

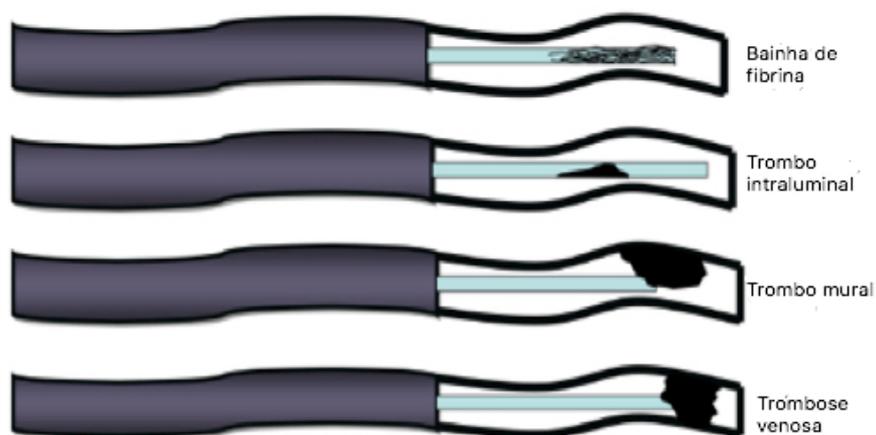


Figura 2 – Tipos de oclusão trombótica de cateter.

Fonte: adaptado de Baskin et al⁸, 2009.

Diversas estratégias para a restauração da função do cateter ocluído têm sido descritas, incluindo remoção do cateter e posterior reinserção, o uso de técnicas de radiologia intervencionista e a terapia trombolítica. A remoção do cateter vem sendo relatada em mais de 25% dos casos de oclusão¹. Considerando que existem inúmeros riscos e custos associados ao processo de retirada e reinserção do cateter, a terapia trombolítica vem sendo considerada como tratamento de primeira escolha na restauração da função dos CVC ocluídos^{1-2,4} (Figura 3).

Até a década de 90, a uroquinase (UK) era a única medicação aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da oclusão trombótica de cateteres em adultos e crianças. É uma protease que age no plasminogênio para ativar a cascata de fibrinólise. Embora a droga tenha sido retirada do mercado norte-americano, devido à suspeita de potenciais riscos de transmissão de agentes infecciosos, ainda é utilizada em alguns países europeus^{2,4}. A uroquinase, em sua forma recombinante (r-UK), possui a mesma ação sobre o plasminogênio que a UK, entretanto seu uso só foi testado em adultos².

A alteplase (t-PA), também conhecida como ativador de plasminogênio tecidual, catalisa a conversão de plasminogênio em plasmina, ativando a cascata fibrinolítica. Inicialmente utilizada para o tratamento do infarto agudo do miocárdio, a droga foi aprovada pela FDA, no início dos anos 2000, para o tratamento da oclusão trombótica de CVC na população adulta e pediátrica^{2,4}. Outras formas recombinantes de ativadores de plasminogênio tecidual (reteplase e tenecteplase) também são utilizados para a restauração da função de CVC ocluídos, independente da faixa etária dos portadores².

A estreptoquinase (SK), isolada do estreptococo beta-hemolítico, também foi utilizada amplamente para o tratamento da oclusão trombótica de CVC, apesar de nunca ter obtido aprovação da FDA para essa finalidade. Entretanto, seu uso tornou-se restrito devido à alta incidência de eventos alérgicos graves associados à droga².

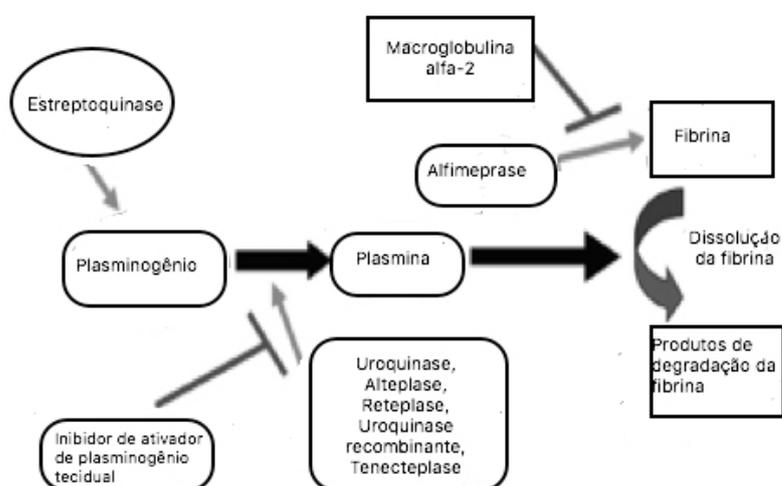


Figura 3 – Cascata fibrinolítica e ação dos principais trombolíticos utilizados no tratamento da oclusão trombótica de cateteres

Fonte: adaptado de Baskin et al², 2012.

Inúmeros fatores de risco foram associados ao desenvolvimento da oclusão de CVC, como tipo de cateter, número e tamanho dos lúmens, trombogenicidade do material de confecção do cateter, composição da infusão, técnicas de manutenção da perviedade do cateter, tempo de permanência do cateter, frequência de coleta de sangue pelo cateter, variáveis relacionadas ao paciente (comorbidades, doença de base)^{1-2,4,9}. A patogênese da oclusão trombótica de CVC está relacionada à lesão à parede do vaso consequente à inserção do cateter; à oclusão do vaso em crianças devido ao tamanho do cateter comparado ao tamanho relativamente pequeno dos vasos superiores; à irritação do endotélio vascular pelo próprio cateter ou pela ação das substâncias infundidas. O dano ao endotélio vascular estimula a liberação de fatores pró-coagulantes causando ativação plaquetária, o que pode induzir a formação de um trombo associado ao cateter^{4,9}.

Pacientes com câncer têm risco aumentado de eventos trombóticos, quando comparados à população em geral. A presença de células tumorais induz a um estado de hipercoagulação; já a contagem de plaquetas, leucócitos e fatores de crescimento tecidual estão associados a um aumento no risco de trombose. Evidências sugerem que o risco depende do tipo de tumor, estadiamento da doença e tratamento com agentes antineoplásicos¹⁰.

Embora a oclusão de cateter seja um importante problema clínico, não existem evidências suficientes na literatura para a padronização de medidas preventivas, diagnóstico e tratamento dessa complicação². Essa lacuna é surpreendente, considerando o uso disseminado dos CVC-LP nos pacientes com câncer e considerando que suas complicações podem afetar sobremaneira a qualidade de vida dos pacientes e colocar suas vidas em risco⁶.

Assim, o objetivo desse estudo foi reunir evidências, por meio da realização de revisão sistemática da literatura, sobre as intervenções utilizadas no tratamento de eventos obstrutivos (oclusão trombótica e não-trombótica) em cateteres venosos centrais de longa permanência em pacientes adultos com câncer e as intervenções utilizadas no tratamento da oclusão trombótica em CVC-LP na população pediátrica com câncer.

2 INTERVENÇÕES EM CATETERES VENOSOS CENTRAIS DE LONGA PERMANÊNCIA OCLUÍDOS EM PACIENTES COM CÂNCER: METANÁLISE¹

2.1 INTRODUÇÃO

Os cateteres venosos centrais (CVC) tornaram-se essenciais no manejo dos pacientes em uso de terapias complexas, em especial no campo da oncologia. CVCs facilitam a administração, em tempo hábil, de agentes antineoplásicos, antimicrobianos, hemocomponentes e nutrição parenteral total, assim como a retirada de amostras de sangue para exames variados¹.

Durante o uso desses tipos de dispositivos vasculares pode-se observar algumas complicações, dentre as quais infecção, obstrução e trombose relacionada ao cateter são tidas como as mais frequentes¹.

A obstrução pode decorrer de causas mecânicas, precipitação de medicamentos e/ou lipídios, ou ainda, como resultado de um processo trombótico. Inúmeros fatores de risco estão associados ao desenvolvimento da obstrução, como local de inserção do cateter, número e tamanho dos lúmens, assim como o tipo de cateter². A quimioterapia por si só é um fator que eleva a incidência da oclusão trombótica do cateter totalmente implantado¹².

Embora a incidência de oclusão de CVC varie, consideravelmente, de acordo com as condições clínicas dos pacientes, estudos conduzidos em crianças e adultos sugerem que cerca de 36% dos cateteres tornam-se ocluídos em um período de um a dois anos após sua implantação⁸. Estudo demonstrou que a oclusão trombótica foi a principal causa de disfunção de cateter, tipicamente iniciando na primeira semana após sua implantação. Entretanto, outro estudo demonstrou que o tempo médio para o desenvolvimento de complicações primárias em cateteres venosos centrais de longa permanência (CVC-LP) foi de 76,8 dias, sendo que no caso da oclusão trombótica, a disfunção do cateter ocorreu em média 62,2 dias após sua inserção⁷.

Diversas estratégias para resolver o problema da obstrução têm sido descritas, incluindo a remoção do cateter, o uso de técnicas da radiologia

¹ Os dados apresentados neste capítulo compuseram o artigo: Costa ACCC, Ribeiro JM, Vasquez CI, Canto GDL, Porporatti AL, Reis PED. Interventions to obstructive long-term central venous catheter in cancer patients: a meta-analysis. Publicado online na revista Supportive Care in Cancer, em outubro de 2018; doi: <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4500-y>

intervencionista e a terapia trombolítica¹¹. Embora a maioria dos CVC-LP seja confeccionado com materiais de mínima trombogenicidade (elastômero de silicone ou poliuretano), a necessidade de remoção do cateter por oclusão trombótica tem sido reportada em mais de 25% dos casos¹³.

Devido aos riscos e custos associados à retirada e novo implante do CVC, a desobstrução dos cateteres ocluídos por meio da terapia trombolítica tem sido a primeira escolha de tratamento¹⁴. Apesar da obstrução de CVC ser considerada um importante problema clínico, não só pela interrupção da terapia antineoplásica, mas também pelos riscos e custos associados aos tratamentos para desobstrução, divergências nas condutas de prevenção, diagnóstico e tratamento persistem como uma lacuna nas diretrizes baseadas em evidências dessa área².

Uma revisão sistemática¹⁵ que avalia as intervenções para restauração da perviedade de CVCs ocluídos já foi publicada anteriormente. Entretanto, essa revisão utilizou um número reduzido de estudos, sendo todos ensaios clínicos randomizados, abordando de forma generalizada o manejo da oclusão trombótica, sem levar em consideração o tipo de cateter ou a condição clínica do paciente, além de não abordar o manejo da oclusão não trombótica. Ademais, novas tecnologias e estudos foram desenvolvidos desde sua publicação, sendo necessário sua atualização.

Assim, o objetivo dessa revisão sistemática foi identificar as intervenções utilizadas no tratamento de eventos obstrutivos, sejam eles trombóticos ou não trombóticos, em cateteres venosos centrais de longa permanência em pacientes com câncer.

2.2 MÉTODOS

2.2.1 Protocolo e Registro

Essa revisão sistemática (RS) foi escrita de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) Checklist*¹⁶. O protocolo foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews*¹⁷ (PROSPERO) sob o número CRD42017074256.

2.2.2 Pergunta PICO

A questão norteadora dessa RS foi baseada na estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação e *Outcome/Desfecho*): “Quais são as diferentes intervenções (I) usadas para restaurar a perviedade do cateter (O) em pacientes com câncer com cateteres venosos centrais de longa permanência obstruídos (P)?”

2.2.3 Critérios de Elegibilidade

2.2.3.1 Critérios de Inclusão

Foram selecionados artigos cujos estudos fossem ensaios clínicos ou estudos observacionais desenvolvidos em pacientes com câncer (adultos [idade igual ou superior a 18 anos] e idosos), portadores de CVC-LP (tunelizados ou totalmente implantados) ocluídos. Intervenções para tratar eventos obstrutivos incluíram substâncias farmacológicas e não-farmacológicas. A perviedade do cateter foi considerada como a habilidade de infundir pelo menos cinco mililitros de solução salina e aspirar 3 mililitros de sangue. Não houve restrições, na busca, relativas ao idioma ou período de publicação.

2.2.3.2 Critérios de Exclusão

Os estudos foram excluídos em duas fases. Na fase 1 (leitura de títulos e resumos) foram aplicados os seguintes critérios de exclusão: 1) estudos com portadores (crianças, adolescentes, adultos e idosos) de cateteres venosos centrais de curta permanência; 2) estudos com cateter de hemodiálise, cateter venoso central de inserção periférica (PICC), cateter para aférese ou cateter arterial; 3) estudos em crianças ou adolescentes; 4) estudos que avaliaram intervenções para a prevenção de eventos obstrutivos ou intervenções cirúrgicas para o tratamento de eventos obstrutivos; 5) revisões de literatura, cartas ao editor, relatos e séries de casos, protocolos.

Na fase 2 (leitura de texto completo) foram aplicados critérios de exclusão adicionais: 6) estudos com desfechos diferentes da restauração da perviedade do cateter; 7) estudos duplicados; 8) estudos não desenvolvidos em pacientes com câncer; 9) estudos com dados incompletos sobre a população ou o tipo de cateter utilizados.

2.2.4 Fontes de Informação

Foram desenvolvidas estratégias de busca individuais e detalhadas para cada base de dados: PubMed/Medline, Cochrane CENTRAL, LILACS, Web of Science, Scopus e CINAHL. A busca na literatura cinzenta foi realizada usando o Google Scholar, Open Grey e ProQuest Thesis and Dissertations. A busca final foi realizada em 18 de abril de 2017 em todas as bases de dados, sendo atualizada em 22 de janeiro de 2018. As referências citadas nos estudos incluídos também foram checadas. Ademais, foram encaminhados e-mails para experts no tema afim de receber indicações de estudos relevantes para a revisão.

2.2.5 Busca

Truncamentos e combinações de palavras foram selecionados e adaptados para a busca em cada base de dados (Apêndice A). O gerenciamento de todas as referências foi feito com um software especializado (EndNote X7, Thomson Reuters, New York, USA) e as duplicatas foram removidas.

2.2.6 Seleção dos Estudos

A seleção foi executada em duas fases. Na fase 1, dois revisores (A.C.C.C., J.M.R.) revisaram de forma independente os títulos e resumos de todas as referências obtidas a partir das bases de dados. As referências que não atenderam aos critérios de inclusão foram descartadas. Na fase 2, os mesmos revisores aplicaram os critérios de inclusão na leitura de texto completo dos artigos. A lista de referências dos estudos selecionados também foi avaliada criticamente por ambos os examinadores. Qualquer discordância ocorrida na primeira ou segunda fase foi resolvida por meio de discussão e acordo mútuo entre os autores. Quando não foi possível chegar a um consenso, o terceiro revisor (C.I.V.) foi chamado para que a decisão final fosse alcançada.

2.2.7 Processo de Coleta de Dados

Dois revisores (A.C.C.C., J.M.R.) de forma independente coletaram os dados dos estudos selecionados. O terceiro revisor (C.I.V.) checou a veracidade e correção das informações colhidas. Para todos os artigos incluídos, as seguintes características foram coletadas: características dos estudos (autor, ano, país de

publicação e tipo de estudo), características da amostra (tamanho amostral, tipo de cateter e número de cateteres ocluídos), características da intervenção (tipo de droga, dose, tempo de infusão, tempo de seguimento), características do desfecho (eficácia [restauração da função ou perviedade do cateter] e segurança), e conclusão principal. Se algum dado estivesse incompleto ou não pudesse ser extrapolado, foram realizadas tentativas de contato com os autores para obtenção dos dados necessários.

2.2.8 Risco de Viés dos Estudos Individuais

A metodologia dos estudos selecionados foi avaliada usando a *Cochrane Collaboration's tool*¹⁸ para os ensaios clínicos randomizados e o *Methodological Index for non-randomized studies* (MINORS)¹⁹ para os ensaios clínicos não-randomizados e para os estudos observacionais. Dois revisores (A.C.C.C., J.M.R.) avaliaram, de forma independente, a qualidade de cada artigo incluído. O risco de viés foi julgado como “baixo”, “alto” e “incerto” quando a *Cochrane Collaboration's tool* foi utilizada. Quando o MINORS foi usado, os itens foram pontuados com “0” (não relatado), “1” (relatado, mas de forma inadequada) ou “2” (relatado de forma adequada). A pontuação final ideal seria de 16 para os estudos não comparativos e de 24 para os estudos comparativos. Divergências entre os revisores foram resolvidas por meio do terceiro revisor (C.I.V.).

2.2.9 Sumário das Medidas

Os desfechos de eficácia foram expressos por meio de frequência percentual, representando os casos de sucesso na restauração da perviedade do cateter, em todos os estudos incluídos.

2.2.10 Síntese dos Resultados

A análise quantitativa dos dados obtidos, por meio da realização da metanálise, foi planejada para os estudos que foram considerados combináveis e relativamente homogêneos em relação ao desenho, intervenções e resultados. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada por meio de características clínicas (diferença entre os participantes, tipos de intervenção e resultados), metodológicas (tipo de estudo e risco de viés) e estatísticas (efeito dos estudos) ou utilizando o teste estatístico conhecido como índice de inconsistência (I^2). A metanálise foi

realizada por meio do software estatístico MedCalc versão 14.8.1 (MedCalc Software, Ostend, Belgium). A heterogeneidade foi calculada pelo I^2 , seguindo as recomendações do *Cochrane Guidelines*²⁰, e um valor acima de 50% foi considerado como um indicador de heterogeneidade substancial entre os estudos e o efeito randômico de análise foi preferencialmente utilizado. Quando o I^2 é menor que 50%, o efeito fixo de análise é recomendado. O MedCalc executa tanto o efeito fixo quanto o randômico para cada análise realizada, sendo que a escolha entre eles foi baseada no I^2 . O nível de significância estatística adotado foi de 5%.

2.2.11 Confiança na Qualidade da Evidência Gerada

O nível de qualidade da evidência gerada foi analisado utilizando o Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)²¹. A Summary of Findings Table foi produzida com o software GRADEpro (McMaster University, Hamilton, Canada).

2.3 RESULTADOS

2.3.1 Seleção dos Estudos

Na fase 1, 9.661 artigos foram obtidos a partir das seis bases de dados. Após a remoção das duplicatas, 75 dos 4.685 estudos restantes foram selecionados para a fase 2. A partir da busca na literatura cinzenta, 15 referências foram identificadas, porém nenhuma foi selecionada por não atenderem aos critérios de inclusão. Da busca nas listas de referências dos artigos selecionados, 12 artigos foram identificados. Após três tentativas consecutivas, por e-mail, em um período de um mês, não obtivemos resposta dos experts, não sendo incluídos artigos por meio desse tipo de busca. Nenhum artigo foi incluído após a atualização da busca. Assim, na fase seguinte, 87 artigos foram avaliados por meio de leitura do texto completo; sendo posteriormente excluídos 72 artigos (Apêndice B). Portanto, apenas 15 artigos preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos na análise qualitativa. Desses, 14 foram analisados de forma quantitativa (metanálise). O fluxograma do processo de identificação, inclusão e exclusão dos estudos está demonstrado na Figura 4.

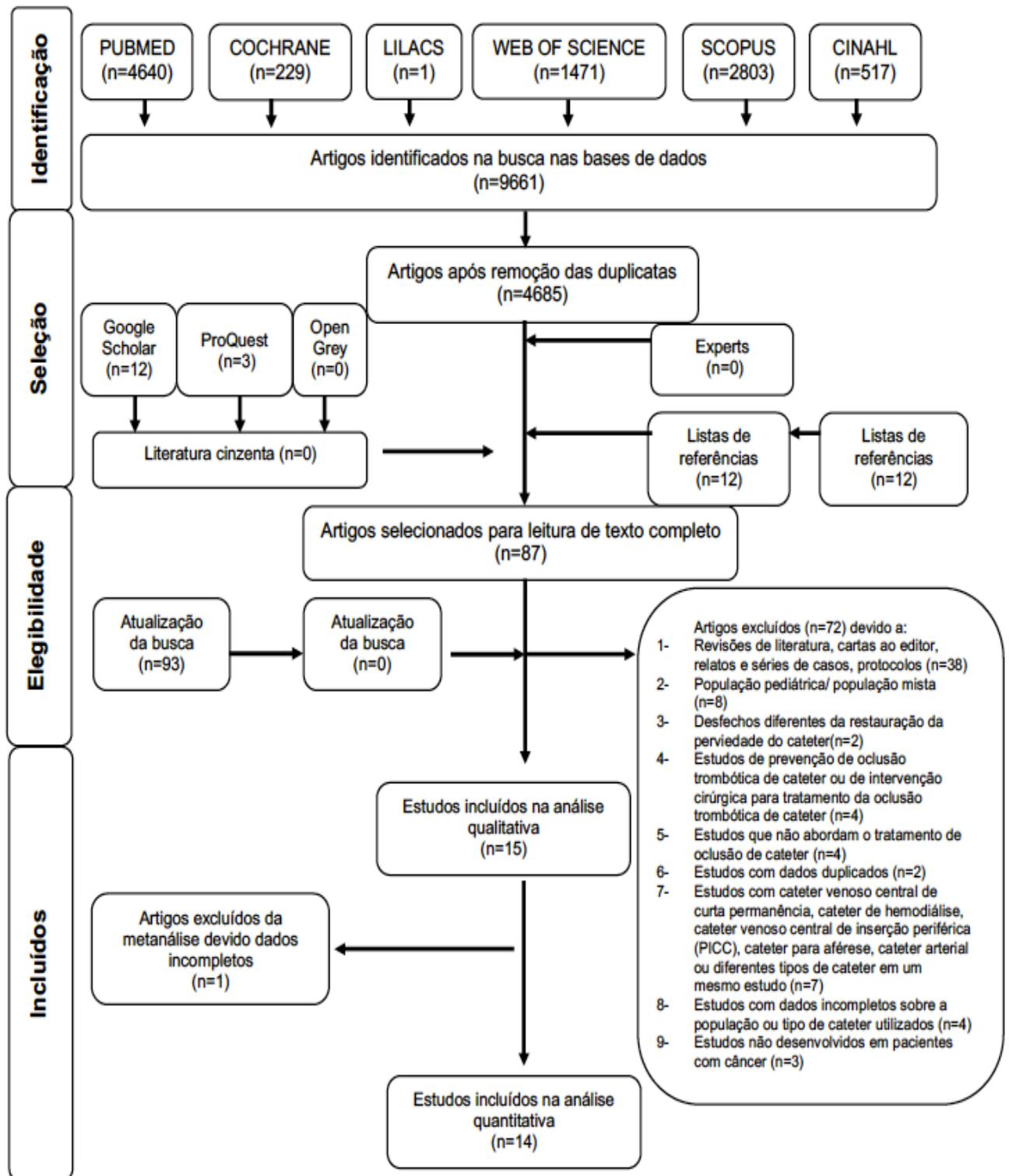


Figura 4- Fluxograma de busca de artigos na literatura e critérios de seleção (adaptado do PRISMA)

2.3.2 Características dos estudos

Dos 15 artigos selecionados para a análise qualitativa, 13 eram ensaios clínicos^{12,14,22-29,31-33} e dois eram estudos observacionais retrospectivos^{11,30}, realizados a partir da avaliação dos prontuários dos pacientes. O número de CVC-LP utilizados nos estudos variou entre 4³⁰ a 171³¹, de um total de 949 cateteres em 1613 pacientes incluídos nos estudos selecionados. Dentre os CVC-LP utilizados, 138 (14,5%) eram do tipo tunelizado e 811 (85,5%) eram cateteres totalmente implantados, com diferentes tipos de oclusão: oclusão parcial (9 estudos, 60%), oclusão parcial ou total (6 estudos, 40%). A principal finalidade do CVC-LP foi a administração de quimioterápicos, sendo que os tipos de câncer mais prevalentes entre os pacientes incluídos foram: câncer de mama (130, 21%), câncer hematológico (114, 18%) e tumores sólidos (79, 13%).

As drogas utilizadas para a restauração da função do cateter foram: uroquinase^{11,22,24-26,28,30,32} (8, 53,3%), uroquinase recombinante²⁷ (1, 6,7%), alteplase^{12,26,33} (3, 20%), tenecteplase^{23,31} (2, 13,3%), reteplase²⁹ (1, 6,7%), e staphylokinase¹⁴ (1, 6,7%). Dois estudos compararam a eficácia da uroquinase em relação a outras drogas: uroquinase mais heparina²⁸ e alteplase²⁶. Já outros estudos compararam placebo com uroquinase recombinante (r-UK)²⁷ e tenecteplase²³. Os demais estudos incluídos avaliaram a eficácia de diferentes drogas em ensaios sem grupo controle.

O objetivo dos estudos incluídos foi avaliar a eficácia e a segurança das drogas citadas na restauração da perviedade de cateteres, em diferentes doses e em diferentes períodos de tempo. A taxa de restauração da função do cateter variou de 40% a 100%, já o tempo de permanência da droga no interior do cateter variou de 15 minutos a 24 horas. O número de doses utilizadas em cada estudo variou entre uma a oito doses. Não houve eventos adversos associados aos tratamentos relatados nos artigos, apenas um estudo²⁷ reportou eventos hemorrágicos menores em 5% dos pacientes que receberam r-UK. Todos os estudos incluídos abordaram o tratamento da oclusão do tipo trombótica. Não foram encontrados estudos sobre o manejo da oclusão não trombótica em CVC-LP em pacientes com câncer, somente em outras populações (principalmente, uso de nutrição parenteral em pacientes com doenças metabólicas e do trato gastrointestinal). O sumário com as características dos artigos incluídos está descrito na Tabela 1.

Tabela 1 – Sumário das características descritivas dos estudos incluídos (n=15) (continua)

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS		CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA		CARACTERÍSTICAS DA INTERVENÇÃO			CARACTERÍSTICAS DO DESFECHO		CONCLUSÃO PRINCIPAL
Autor; Ano; País	Desenho do Estudo	Tamanho da Amostra	Tipo de Cateter	Tipo de Droga	Tempo de Infusão	Tempo de Seguimento	Eficácia	Segurança	
Bjeletich, 1987¹⁷; EUA	ECNR	11 sujeitos / 6 cateteres	Cateter Tunelizado (n=4) CTI (n=2)	Uroquinase (10.000 U/2 mL)	15 min	1 ano	Taxa de desobstrução do cateter=100%	Segurança (reações adversas e fibrinólise sistêmica) Nenhuma reação adversa observada, incluindo nenhum sinal de fibrinólise sistêmica.	O uso da uroquinase fora do hospital por equipe de saúde capacitada parece ser uma opção viável para os programas de cuidado domiciliar.
Chang et al, 2017²; Alemanha	Estudo Observacional retrospectivo (avaliação de prontuários)	46 sujeitos/ 46 cateteres	CTI (n=46)	Uroquinase (15.000 U/ 1,5 mL) Uroquinase (20.000 U/ 2 mL)	6 h	Média=104 dias (7-533 dias)	Sucesso técnico primário (taxa de sucesso após a primeira dose=78%, 36/46) Sucesso técnico secundário (taxa de sucesso após a segunda dose=87%, 40/46)	Sucesso técnico global (todas as doses, incluindo retrombólise em seguimento prolongado) Sem complicações maiores ou menores relatadas durante o procedimento	Uma trombólise local em baixas doses com uroquinase, em nível ambulatorial, provou ser segura e alcançou altas taxas de sucesso técnico no tratamento da disfunção do cateter Port, devido à formação de bainha de fibrina.
Gabrail et al, 2010¹⁸; EUA	ECR DC, PC	97 sujeitos/ 63 cateteres	CTI e Cateter Tunelizado (n=63)	Tenecteplase (TNK-TNK-PBO) (2 mg/ 2 mL) Placebo (PBO-TNK-TNK) (PBO = 2 mL de solução salina/ TNK = 2 mg/ 2 mL)	15 min 30 min 120 min 240 min 360 min	7 dias	Restauração da função do CVC dentro de 120 minutos, após a infusão de até duas doses de tenecteplase=90% (56/63) (dados combinados de ambos os grupos estudados)	Segurança (incidência de todos os eventos adversos desde o início do estudo até 48-96 horas após o tratamento) Nenhum evento adverso foi considerado relacionado à tenecteplase	Os resultados do estudo indicaram que a tenecteplase foi eficiente na restauração da função de cateteres em pacientes adultos e pediátricos com CVC com oclusão recente (\leq 7 dias).

Tabela 1 – Sumário das características descritivas dos estudos incluídos (continuação)

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS		CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA		CARACTERÍSTICAS DA INTERVENÇÃO			CARACTERÍSTICAS DO DESFECHO		CONCLUSÃO PRINCIPAL
Autor; Ano; País	Desenho do Estudo	Tamanho da Amostra	Tipo de Cateter	Tipo de Droga	Tempo de Infusão	Tempo de Seguimento	Eficácia	Segurança	
Haire et al, 1990¹⁹; EUA	ECNR	30 sujeitos/ 30 cateteres	Cateter Tunelizado (n=24) CTI (n=6)	Uroquinase (40.000 U/ h = 8 mL/h)	12 h	48 h	Restauração da função do CVC após 12 horas de infusão da droga do estudo=96,7% (29/30)	Segurança (incidência de complicações hemorrágicas) Nenhuma complicação hemorrágica foi identificada.	Em pacientes com obstrução trombótica de cateter, refratária ao bolus de 5.000 unidades de uroquinase, uma infusão de 12 horas desse agente geralmente é bem-sucedida na dissolução segura do trombo e na restauração da função do cateter.
Haire et al, 1992²⁰; EUA	ECNR	19 sujeitos/ 19 cateteres	Cateter tunelizado (n=19)	Uroquinase (40.000 U/h = 8 mL/h)	6 h	48 h	Restauração da função do CVC após 6 horas de infusão da droga do estudo=79% (15/19)	Segurança (incidência de reações adversas) Nenhuma reação adversa foi identificada durante a infusão	Cateteres trombosados que falharam com o tratamento padrão com uroquinase são geralmente desobstruídos com uma infusão de dose baixa de uroquinase durante 6 horas.
Haire et al, 1994²¹; EUA	ECR DC	48 sujeitos/ 50 cateteres	Cateter Tunelizado Uroquinase (n=21) t-PA (n=28) CTI Uroquinase (n=1) t-PA (n=0)	Uroquinase (10.000 U/ 2 mL) –até 2 doses t-PA (2 mg/ 2 mL) – até 2 doses	2 h	Sem dados	Restauração da função do cateter após a infusão da droga de estudo: Uroquinase=59% (13/22) t-PA=89% (25/28) p=0,013 Dissolução total do coágulo: Uroquinase=32% (7/22) t-PA=61% (17/28) p=0,042	Anatômica (grau de redução no tamanho do trombo) Nenhuma complicação como sangramento, embolização ou septicemia foram observados nos grupos estudados.	Os resultados demonstraram: 1) A nova dose de 2 mg de t-PA em bolus restaurou a função de cateteres com oclusão trombótica em uma proporção maior que o dobro da dose atual de uroquinase aprovada pelo FDA. 2) Essa nova dose de t-PA restaura a função do cateter mais rapidamente que a UK no dobro da dose padrão. 3) Nenhuma das drogas teve efeito detectado nos níveis de fibrinogênio sistêmico, nas doses empregadas no estudo.

Tabela 1 – Sumário das características descritivas dos estudos incluídos (continuação)

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS		CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA		CARACTERÍSTICAS DA INTERVENÇÃO			CARACTERÍSTICAS DO DESFECHO		CONCLUSÃO PRINCIPAL
Autor, Ano; País	Desenho do Estudo	Tamanho da Amostra	Tipo de Cateter	Tipo de Droga	Tempo de Infusão	Tempo de Seguimento	Eficácia	Segurança	
Haire et al, 2004²²; EUA	ECR DC, PC, multicêntrico	179 sujeitos/ 80 cateteres	CTI r-UK (n=48) Placebo (n=32)	r-UK (5.000 U/ 2,5 mL) Placebo solução salina=2,5 mL)	5 min 15 min 30 min 60 min	30 dias	Restauração da função do cateter, em todos os lúmens tratados, após uma ou duas instilações: r-UK=40% (19/48) Placebo=28% (9/32) p=0,34	Segurança (ocorrência de eventos adversos hemorrágicos e não-hemorrágicos dentro de 72 h após a instilação) Não houve eventos hemorrágicos maiores dentro de 72 h em ambos os grupos. Eventos hemorrágicos menores ocorreram nas primeiras 72 h em 5% dos pacientes que receberam qualquer dose de r-UK.	Os resultados do estudo demonstraram que a r-UK na dose de 5.000 U/ mL é efetiva e segura na restauração total da função (todos os lúmens funcionais) de DVAC ocluídos. Embora o efeito da r-UK em relação ao placebo tende a ser menor nos cateteres totalmente implantados (Ports) que os DVAC externos percutâneos.
Horne III et al, 1997²³; EUA	ECR DC	42 sujeitos/ 42 cateteres	Cateter Tunelizado Uroquinase (n=18) Uroquinase mais Heparina (n=16) CTI Uroquinase (n=3) Uroquinase mais Heparina (n=5)	Uroquinase (40.000 U/h = 8 mL/h) Uroquinase mais Heparina (40.000 U uroquinase/h , 320 U heparina/h = 8 mL/L)	1 h 3 h 6 h 12 h	6 meses	Restauração da função do CVC após 12 h de infusão da droga de estudo: -UK=76% (16/21) -Uroquinase mais heparina=76% (16/21)	Segurança (incidência de reações adversas) Não houve alterações significativas no tempo de tromboplastina parcial ativada ou concentração de fibrinogênio, nem evidência clínica de sangramento anormal.	Infusões de baixa dose de uroquinase podem restaurar a função da maioria dos cateteres ocluídos por bainhas de fibrina. Adicionar heparina à uroquinase não aumentou a eficácia das infusões.

Tabela 1 – Sumário das características descritivas dos estudos incluídos (continuação)

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS		CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA		CARACTERÍSTICAS DA INTERVENÇÃO			CARACTERÍSTICAS DO DESFECHO		CONCLUSÃO PRINCIPAL
Autor; Ano; País	Desenho do Estudo	Tamanho da Amostra	Tipo de Cateter	Tipo de Droga	Tempo de Infusão	Tempo de Seguimento	Eficácia	Segurança	
							Restauração da função do CVC após 3 h de infusão da droga de estudo: -UK=47,6% (10/21) -Uroquinase mais heparina=52,4% (11/21)		
							Restauração da função do CVC após 6 h de infusão da droga de estudo: -UK=57,1% (12/21) -Uroquinase mais heparina=61,9% (13/21)		
							Restauração da função do CVC após 1 h de infusão da droga de estudo: -UK=23,8% (5/21) -Uroquinase mais heparina=38% (8/21) p=0,47		

Tabela 1 – Sumário das características descritivas dos estudos incluídos (continuação)

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS		CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA		CARACTERÍSTICAS DA INTERVENÇÃO			CARACTERÍSTICAS DO DESFECHO		CONCLUSÃO PRINCIPAL
Autor; Ano; País	Desenho do Estudo	Tamanho da Amostra	Tipo de Cateter	Tipo de Droga	Tempo de Infusão	Tempo de Seguimento	Eficácia	Segurança	
Liu et al, 2004²⁴; EUA	ECNR	139 sujeitos/ 117 cateteres	CTI (n=117)	Reteplase (0,4 U/2 mL) – até 2 doses	30 min 60 min 90 min 120 min	48 h	Restauração da função do CVC após administração de uma única dose de reteplase Após 30 min=67,5% (79/117) Após 120 min=94,6% (106/112)	Segurança (incidência de hemorragia, hipotensão, febre/tremores, reações alérgicas e qualquer outra reação adversa relatada durante o tratamento ou espontaneamente relatada em 48 h após o tratamento) Não houve eventos associados ao tratamento como alergia, hemorragias maiores ou menores relatados durante o período do estudo.	Os resultados do estudo sugerem que a dose de 0,4 U de reteplase, por lúmen de cateter, é uma alternativa efetiva e segura que restaura rapidamente a perviedade de CVC ocluídos em pacientes com câncer.
Massmann et al, 2015⁴; Alemanha	ECNR	165 sujeitos/ 165 cateteres	CTI (n=165)	Alteplase (3 mg/ 3 mL) - até 2 doses	24 h	Sem dados	Restauração da função do cateter Taxa de sucesso inicial da trombólise=77% (127/165) Taxa de sucesso cumulativo da trombólise=92,7% (153/165)	Segurança (incidência de complicações associadas ao procedimento) Não ocorreram complicações maiores ou menores associadas ao procedimento.	A trombólise local com baixas doses ou a repetição da trombólise com uma única injeção de uma pequena quantidade de alteplase é segura e efetiva na restauração da função do cateter Port, na ausência de trombose venosa central acentuada.

Tabela 1 – Sumário das características descritivas dos estudos incluídos (continuação)

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS		CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA		CARACTERÍSTICAS DA INTERVENÇÃO			CARACTERÍSTICAS DO DESFECHO		CONCLUSÃO PRINCIPAL
Autor; Ano; País	Desenho do Estudo	Tamanho da Amostra	Tipo de Cateter	Tipo de Droga	Tempo de Infusão	Tempo de Seguimento	Eficácia	Segurança	
Son et al, 2014²⁵; Coréia do Sul	Estudo observacional retrospectivo (avaliação de prontuários)	126 sujeitos/ 91 cateteres	CTI (n=4)	Uroquinase (5.000 U/ 1 mL) – até 2 doses	30 min 60 min	Média=169,5 ±169,7 dias (1-813 dias)	Restauração da função do cateter=50% (2/4)	Sem dados	A terapia trombolítica usando uroquinase conseguiu manejar com sucesso a trombose de CVC.
Tebbi et al, 2011²⁶; EUA	ECNR	246 sujeitos/ 171 cateteres	CTI (n=171)	Tenecteplase (2 mg/ 2 mL) – até 2 doses	15 min 30 min 120 min 240 min	7 dias	Restauração da função do CVC após uma única infusão de tenecteplase, com um tempo de permanência de até 120 min=80% (140/171)	Segurança (incidência de eventos adversos selecionados [hemorragia intracraniana, hemorragia grave, eventos embólicos, trombose, infecção de corrente sanguínea relacionada ao cateter e complicações relacionadas ao cateter]) Nenhum caso de complicações foi relatado.	Administração consecutiva de uma ou duas doses de tenecteplase em CVCs demonstrou eficácia na restauração da função de cateter em pacientes com CVC disfuncionais.
Verhamme et al, 2007⁹; Bélgica	ECNR	24 sujeitos / 24 cateteres	Cateter Tunelizado (n=7) CTI (n=17)	Staphylokina-se (SY162) 1) 0,15 mg/ 2 mL – até 2 doses	30 min 60 min	Sem dados	Restauração da função do cateter após o primeiro ou segundo bolus 0,15 mg=50% (4/8)	Segurança (incidência de complicações hemorrágicas)	As doses testadas nesse estudo foram bem toleradas e seguras.

Tabela 1 – Sumário das características descritivas dos estudos incluídos (continuação)

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS		CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA		CARACTERÍSTICAS DA INTERVENÇÃO			CARACTERÍSTICAS DO DESFECHO		CONCLUSÃO PRINCIPAL
Autor; Ano; País	Desenho do Estudo	Tamanho da Amostra	Tipo de Cateter	Tipo de Droga	Tempo de Infusão	Tempo de Seguimento	Eficácia	Segurança	
				2) 0,30 mg/ 2 mL – até 2 doses			0,30 mg=88% (7/8) 0,45 mg=88% (7/8)	Não houve sangramentos ou outros eventos adversos durante o estudo que possam estar relacionados à droga de estudo.	
Whigham et al 1999²⁷; EUA	ECNR	391 sujeitos/ 393 cateteres	CTI (n=76)	Uroquinase (5.000 IU/ 2 mL) – até 3 doses	15 min (5.000 UI/ 2 mL)	48-72 h	Restauração da função do cateter após cada bolus da droga de estudo	Segurança (incidência de complicações hemorrágicas)	A terapia com baixa dose de uroquinase é segura e é um tratamento eficiente para a oclusão de cateter, evitando a necessidade de remoção do cateter.
				Uroquinase (40.000 IU/ 8 mL/h)	30 min (10.000 UI/ 2 mL)		Após o primeiro bolus (5.000 UI)=21,1% (16/76)	Sem ocorrência de complicações hemorrágicas.	
					45 min (15.000 UI/ 2 mL)		Após o segundo bolus (10.000 UI)=52,6% (40/76)		
					12 h (40.000 UI/ 8 mL/h)		Após o terceiro bolus (15.000 UI)=23,7% (18/76)		

Tabela 1 – Sumário das características descritivas dos estudos incluídos (continuação)

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS		CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA		CARACTERÍSTICAS DA INTERVENÇÃO			CARACTERÍSTICAS DO DESFECHO		CONCLUSÃO PRINCIPAL
Autor; Ano; País	Desenho do Estudo	Tamanho da Amostra	Tipo de Cateter	Tipo de Droga	Tempo de Infusão	Tempo de Seguimento	Eficácia	Segurança	
							Após um período de 12 h (40.000 UI)=0,01% (1/76)		
							Restauração total da função do cateter=98,7% (75/76)		
Whigham et al, 2002²⁸; EUA	ECNR	50 sujeitos/ 56 cateteres	CTI (n=56)	Alteplase (tPA) (1 mg/ 1 mL) – até 4 doses	15 min 30 min 45 min 12 h	Sem dados	Restauração da função do cateter após cada bolus da droga de estudo Após 15 min=14,3% (8/56) Após 30 min=41% (23/56) Após 45 min=34% (19/56)	Segurança (incidência de reações adversas) Nenhuma complicação relacionada com o tratamento com tPA foi evidenciada ou relatada no estudo.	Alteplase em baixa dose é um agente simples, seguro e efetivo para o tratamento de disfunção de cateter venoso secundária à formação de bainha de fibrina.

Tabela 1 – Sumário das características descritivas dos estudos incluídos (conclusão)

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS		CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA		CARACTERÍSTICAS DA INTERVENÇÃO			CARACTERÍSTICAS DO DESFECHO		CONCLUSÃO PRINCIPAL
Autor; Ano; País	Desenho do Estudo	Tamanho da Amostra	Tipo de Cateter	Tipo de Droga	Tempo de Infusão	Tempo de Seguimento	Eficácia	Segurança	
							Após 12 h=3,5% (2/56)		
							Restauração total da função do cateter=92,9% (52/56)		

U=unidade(s); UI=unidade(s) internacional(is); mL=mililitros; mg=miligramas; min=minutos; h=hora; CVC(s)=cateter(es) venoso(s) central(is); DVAC(s)=dispositivo(s) venoso(s) de acesso central; CTI=cateter totalmente implantado; TPA ou tPA=alteplase; r-UK=uroquinase recombinante; UK=uroquinase; TNK=tecteplase; SY162=staphylokinase tipo 162; PBO=placebo; FDA=Food and Drug Administration of United States; ECR=ensaio clinico randomizado; ECNR=ensaio clinico não-randomizado; PC=placebo controlado; DC=duplo cego.

2.3.3 Risco de Viés dos Estudos Incluídos

Três ensaios clínicos randomizados (ECR) incluídos foram classificados como tendo risco de viés incerto nos seguintes domínios: “viés de seleção”²⁷⁻²⁸, “viés de performance”²⁸, “viés de detecção”²⁸ e “outros vieses”²⁶⁻²⁸. Em relação ao viés de seleção, os estudos foram classificados como incerto porque os autores não explicaram como foi realizada a geração da sequência randômica e o sigilo da alocação. Quanto ao viés de performance, o estudo não elucidou se a equipe estava cegada acerca da intervenção utilizada. Já em relação ao viés de detecção, o estudo não descreveu como foi realizado o cegamento da equipe de análise dos dados. Alguns estudos não forneceram informações suficientes para avaliar se outros vieses estavam presentes, por isso foram julgados como apresentando risco nesse domínio.

Dois ECR foram classificados como tendo alto risco de viés, um estudo²⁷ no domínio “viés de relato”, por não relatar todos os resultados obtidos de acordo com os tempos de infusão utilizados; e outro estudo²³ no domínio “outros vieses”, devido a relato de possível conflito de interesse. No caso dos estudos não-randomizados incluídos, três deles^{12,14,33} foram considerados como de alto risco de viés por terem obtido oito pontos (50% da pontuação total) e quatro estudos²⁹⁻³² foram classificados como de baixo risco de viés por obterem entre 12 e 14 pontos.

A Figura 5 descreve a Cochrane Risk of Bias Tool¹⁸ para os ECR e os critérios utilizados para avaliação. Já a Tabela 2 apresenta maiores informações sobre os critérios utilizados no MINORS¹⁹.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Gabrail et al 2010	+	+	+	+	+	+	-
Haire et al 1994	+	+	+	+	+	+	?
Haire et al 2004	?	?	+	+	+	-	?
Horne III et al 1997	?	?	?	?	+	+	?

+ Baixo risco de viés;
 ? Risco de viés incerto;
 - Alto risco de viés

Figura 5- Cochrane Risk of Bias Tool para avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos

Tabela 2- Methodological Index for Non-randomized studies (MINORS) para avaliação dos ensaios clínicos não-randomizados e estudos observacionais incluídos

	Bjeletich 1987	Chang et al 2017	Haire et al 1990	Haire et al 1992	Liu et al 2004	Massmann et al 2015	Son et al 2014	Tebbi et al 2011	Verhamme et al 2007	Whigham et al 1999	Whigham et al 2002
1. A clearly stated aim	2	1	1	1	2	1	2	2	2	1	2
2. Inclusion of consecutive patients	1	2	2	2	2	1	2	1	2	2	2
3. Prospective collection of data	2	1	2	2	2	2	1	2	2	2	2
4. Endpoints appropriate to the aim of the study	1	2	2	2	2	1	2	2	1	2	1
5. Unbiased assessment of the study endpoint	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6. Follow-up period appropriate to the aim of the study	2	2	2	2	2	2	2	2	0	2	1
7. Loss to follow up less than 5%	2	1	1	2	2	0	2	1	0	2	0
8. Prospective calculation of the study size	0	1	1	0	2	1	1	2	1	2	0
<i>Additional criteria in the case of comparative study</i>											
9. An adequate control group											
10. Contemporary groups											
11. Baseline equivalence of groups											
12. Adequate statistical analyses											
Total Score	10	10	11	11	14	8	12	12	8	13	8

The items are scored 0 (not reported), 1 (reported but inadequate) or 2 (reported and adequate). The global ideal score being 16 for non-comparative studies and 24 for comparative studies

2.3.4 Resultados por Estudo Incluído

A maioria dos artigos incluídos utilizou a uroquinase (UK) como intervenção para a restauração da função do cateter. Bjeletich²² é o estudo com maior tempo de publicação (1987). Apesar do número reduzido de cateteres incluídos no estudo, foi o único que utilizou a droga na dose inicial de 10.000 UI, em que o uso foi realizado no âmbito do cuidado domiciliar e que encontrou uma taxa de restauração da perviedade do cateter de 100%.

Son et al³⁰ utilizou a UK na dose de 5.000 UI, com uma restauração bem-sucedida em 50% dos casos, sendo que esse estudo apresentou o menor número de cateteres incluídos (n=4). A mesma dose foi utilizada por Whigham et al³², entretanto houve um maior número de doses utilizadas, além do uso de uma dose adicional de 40.000 UI de UK em uma infusão estendida de 12 horas. Assim proporcionou-se um ganho na eficácia da trombólise com a uroquinase, com uma restauração total da função do cateter de 98,7%.

Chang et al¹¹ utilizou a UK nas doses de 15.000 UI e 20.000 UI, com uma taxa global de sucesso de 70%. Já Haire et al²⁴⁻²⁵ a utilizou na dose de 40.000 UI em regime de infusão prolongada (12 horas²⁴ e 6 horas²⁵), em cateteres com oclusão refratária ao uso de 5.000 UI de uroquinase. As taxas de restauração da função do cateter encontradas foram de 96,7% e 79%, respectivamente. Horne et al²⁸ utilizou a mesma dose de UK e o mesmo regime de infusão prolongada utilizados nos estudos de Haire et al²⁴⁻²⁵ comparando ao uso de uma solução composta por UK (40.000 UI) associada à heparina (320 UI), entretanto não houve diferença na eficácia entre as duas intervenções (76% em ambos os grupos).

Whigham et al³³ utilizou a alteplase na dose de 1 mg/1 mL, em até 4 doses, e obteve sucesso na restauração da função do cateter em 92,9% dos casos. Já Massmann¹² et al utilizou a alteplase na dose de 3 mg/3 mL, em até 2 doses, obtendo uma taxa global de restauração (92,7%), muito similar à encontrada no estudo descrito³³ anteriormente. Haire et al²⁶ utilizou a alteplase na dose de 2 mg/2 mL em um estudo de comparação com a uroquinase na dose de 10.000 UI, encontrando diferença estatisticamente significativa entre a eficácia das drogas utilizadas (89% versus 59%, p=0,013).

Haire et al²⁷ utilizou a uroquinase na forma recombinante (r-UK) na dose de 5.000 UI e comparou com placebo (solução salina). Apesar do autor relatar que a r-UK é mais efetiva que o placebo na restauração da perviedade (54% versus 30%,

$p=0,002$), quando se consideram todos os tipos de cateter; no caso específico dos cateteres totalmente implantados (CTI), não se observou diferença entre os grupos (40% versus 28%, $p=0,34$).

Gabrail et al²³ utilizou a Tenecteplase (TNK) na dose de 2 mg/2 mL em dois grupos, onde um se iniciava com a infusão de placebo (solução salina), obtendo uma taxa de restauração da função do cateter, após a administração de uma ou duas doses, de 90%. Já Tebbi et al³¹ utilizou a TNK, na mesma dose, em estudo sem grupo controle, observando uma taxa de restauração de 80%.

Liu et al²⁹ utilizou a reteplase na dose de 0,4 UI/2 mL, em até 2 doses, encontrando sucesso na restauração da função do cateter em 94,6% dos casos. Já Verhamme¹⁴ et al utilizou uma nova droga, ainda não padronizada para essa finalidade, a staphylokinase (SY 162), nas doses de 0,15 mg, 0,30 mg e 0,45 mg, obtendo taxas de restauração da perviedade do cateter de 50% (0,15 mg) e de 88% (0,30 mg e 0,45 mg). Os resultados dos estudos selecionados estão descritos na Tabela 1.

2.3.5 Síntese dos Resultados

Dos 15 estudos incluídos na análise qualitativa, 14 foram agrupados para a realização da metanálise. A heterogeneidade encontrada entre os estudos foi alta (86,37%), portanto o modelo randômico foi escolhido para a análise estatística. O resultado da metanálise, quando considerado o conjunto das intervenções, mostrou uma frequência global de restauração da função do cateter de aproximadamente 84% (IC 76,51 a 90,41) (amostra total = 888 cateteres) (Figura 6a).

Quando realizada a metanálise por tipo de droga, os artigos foram divididos em três grupos: A (uroquinase), B (alteplase) e C (tenecteplase). A heterogeneidade encontrada entre os estudos na metanálise do grupo A foi alta (80,49%) e os resultados demonstraram uma taxa total de restauração da função do cateter de cerca de 84% (IC 71,10 a 93,89) (amostra total = 224 cateteres) (Figura 6b). Já a heterogeneidade entre os estudos do grupo B foi de 0%, indicando alta homogeneidade entre eles. Os resultados demonstraram uma taxa global de restauração da perviedade do cateter de cerca de 92% (IC 88,25 a 94,96) (amostra total = 249 cateteres) (Figura 6c). Na metanálise do grupo C, a heterogeneidade encontrada entre os estudos foi baixa (38,02%) e os resultados indicaram uma taxa de sucesso de, aproximadamente, 84% (IC 77,32 a 90,01) (amostra total = 234

cateteres) (Figura 6d).

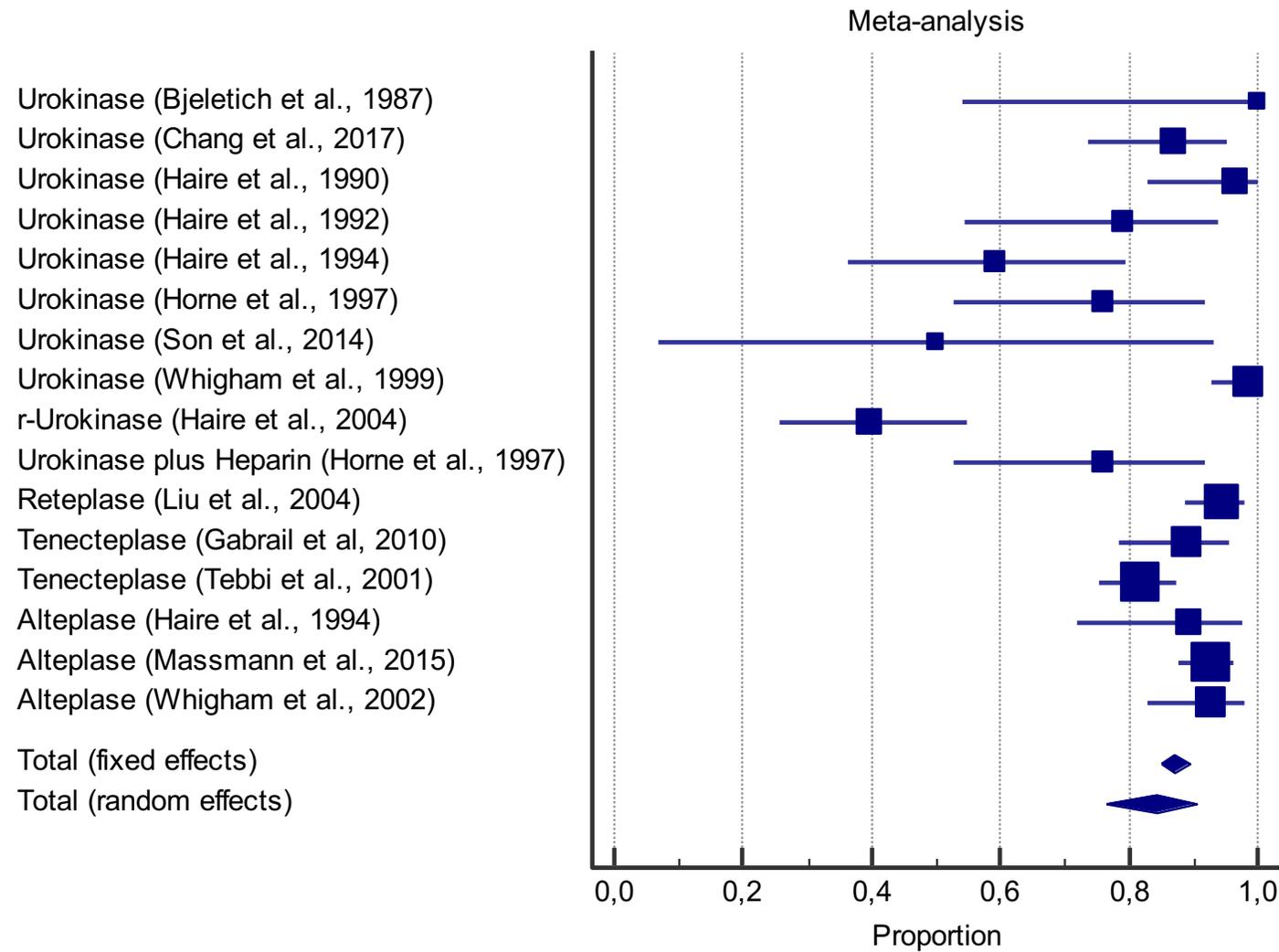
2.3.6 Risco de Viés entre os Estudos

Embora os artigos tenham diferentes delineamentos, o principal problema metodológico diz respeito à amostra. A maioria dos estudos incluídos, inclusive os ensaios clínicos, utilizaram amostras de conveniência, sem randomização dos participantes e ausência de grupo controle.

2.3.7 Confiança na evidência gerada

A qualidade da evidência gerada utilizando o *GRADE's Summary of Findings Table* variou de muito baixa a alta. Essa variação esteve ligada diretamente ao risco de viés e imprecisão apresentados pelos estudos incluídos, assim como pela heterogeneidade encontrada entre eles (Tabela 3).

A – Restauração da função do cateter considerando todas as intervenções. Amostra = 888 cateteres.

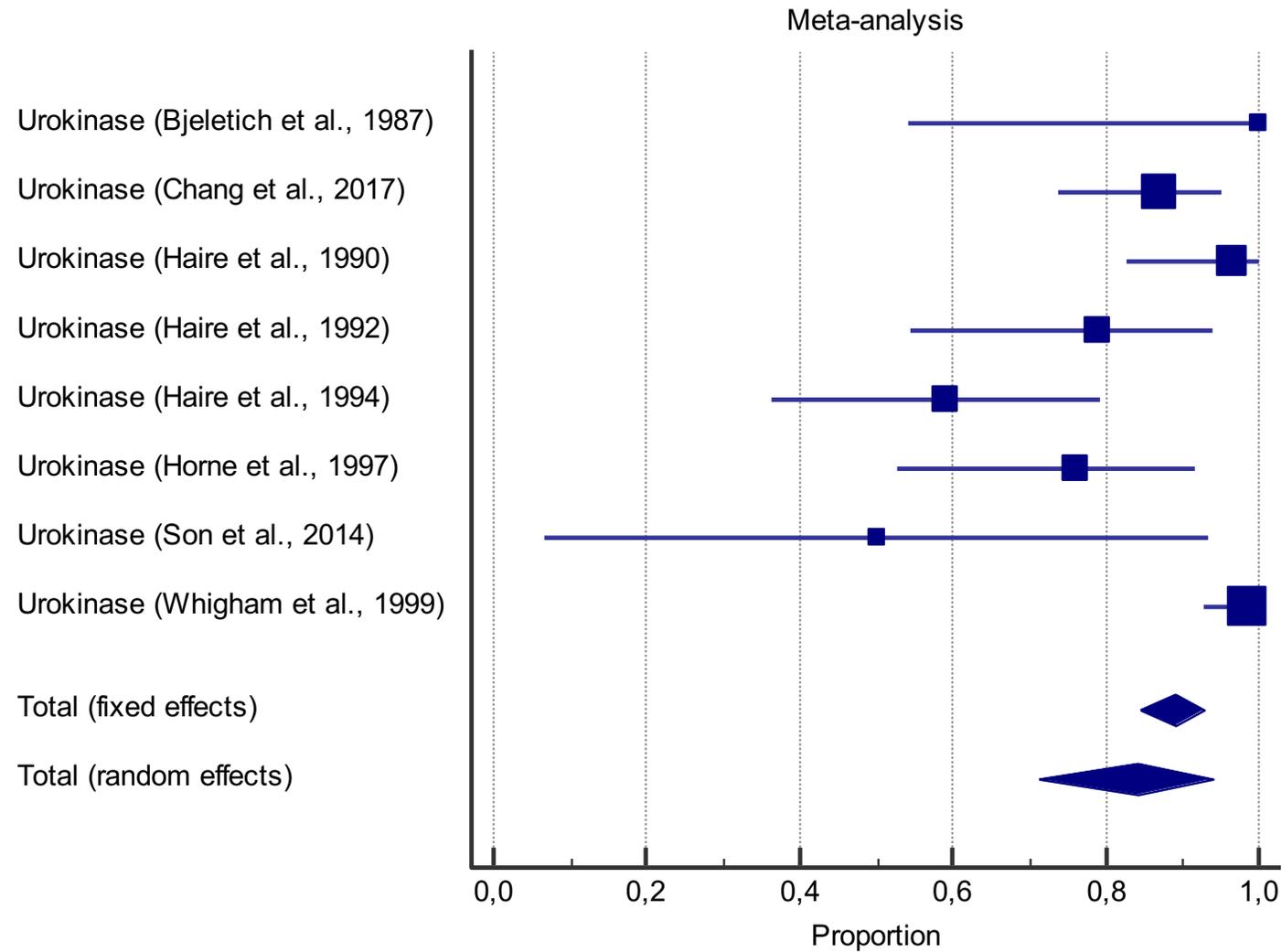


Estudo	Tamanho da amostra	Proporção (%)	95% IC
Uroquinase (Bjeletich et al., 1987)	6	100,000	54,074 a 100,000
Uroquinase (Chang et al., 2017)	46	86,957	73,743 a 95,059
Uroquinase (Haire et al., 1990)	30	96,667	82,783 a 99,916
Uroquinase (Haire et al., 1992)	19	78,947	54,435 a 93,948
Uroquinase (Haire et al., 1994)	22	59,091	36,355 a 79,291
Uroquinase (Horne et al., 1997)	21	76,190	52,834 a 91,782
Uroquinase (Son et al., 2014)	4	50,000	6,759 a 93,241
Uroquinase (Whigham et al., 1999)	76	98,684	92,886 a 99,967
r-Uroquinase (Haire et al., 2004)	48	39,583	25,770 a 54,730
Uroquinase mais Heparina (Horne et al., 1997)	21	76,190	52,834 a 91,782
Retepase (Liu et al., 2004)	112	94,643	88,704 a 98,009
Tenecteplase (Gabrail et al, 2010)	63	88,889	78,438 a 95,414
Tenecteplase (Tebbi et al., 2001)	171	81,871	75,266 a 87,338
Alteplase (Haire et al., 1994)	28	89,286	71,774 a 97,733
Alteplase (Massmann et al., 2015)	165	92,727	87,641 a 96,186
Alteplase (Whigham et al., 2002)	56	92,857	82,710 a 98,020
Total (efeito fixo)	888	87,150	84,792 a 89,263
Total (efeito randômico)	888	84,085	76,517 a 90,412

Teste de heterogeneidade

Q	110,0166
DF	15
Nível de significância	P < 0,0001
I ² (inconsistência)	86,37 %
95% IC para I ²	79,39 a 90,98

b – Restauração da função do cateter utilizando uroquinase. Amostra = 224 cateteres.

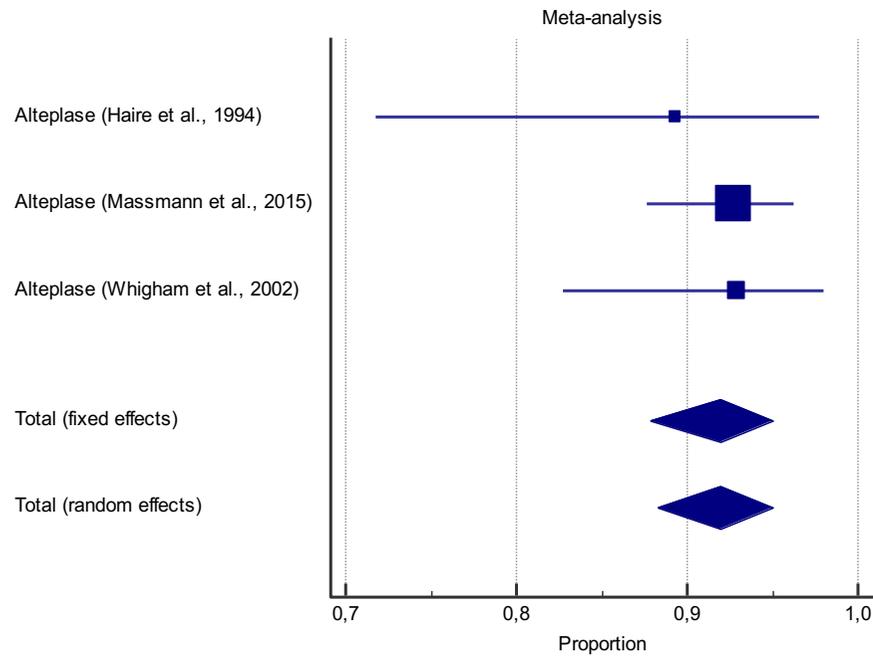


Estudo	Tamanho da amostra	Proporção (%)	95% IC
Uroquinase (Bjeletich et al., 1987)	6	100,000	54,074 a 100,000
Uroquinase (Chang et al., 2017)	46	86,957	73,743 a 95,059
Uroquinase (Haire et al., 1990)	30	96,667	82,783 a 99,916
Uroquinase (Haire et al., 1992)	19	78,947	54,435 a 93,948
Uroquinase (Haire et al., 1994)	22	59,091	36,355 a 79,291
Uroquinase (Horne et al., 1997)	21	76,190	52,834 a 91,782
Uroquinase (Son et al., 2014)	4	50,000	6,759 a 93,241
Uroquinase (Whigham et al., 1999)	76	98,684	92,886 a 99,967
Total (efeito fixo)	224	89,110	84,373 a 92,809
Total (efeito randômico)	224	84,210	71,105 a 93,890

Teste de heterogeneidade

Q	35,8802
DF	7
Nível de significância	P < 0,0001
I ² (inconsistência)	80,49 %
95% IC para I ²	62,32 a 89,90

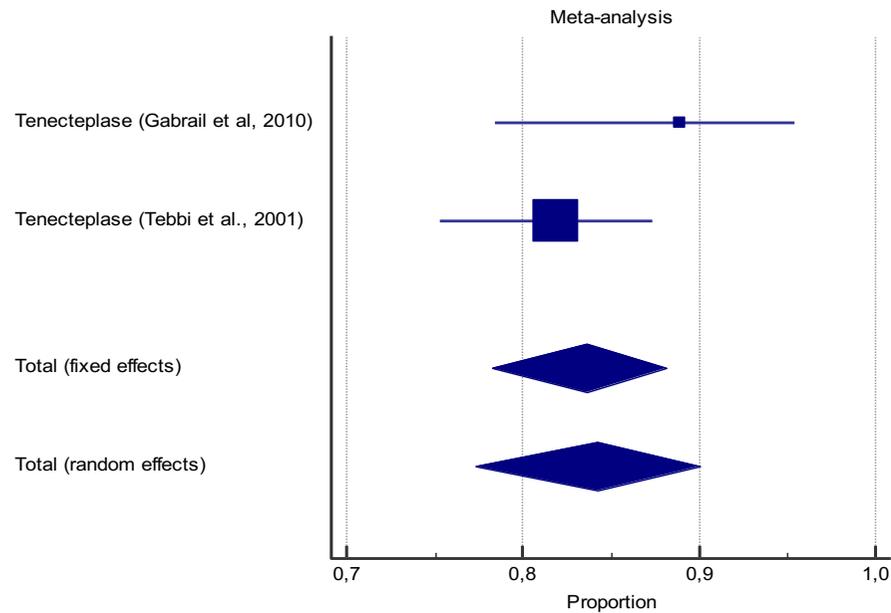
c – Restauração da função do cateter utilizando alteplase. Amostra = 249 cateteres.



Estudo	Tamanho da amostra	Proporção (%)	95% IC
Alteplase (Haire et al., 1994)	28	89,286	71,774 a 97,733
Alteplase (Massmann et al., 2015)	165	92,727	87,641 a 96,186
Alteplase (Whigham et al., 2002)	56	92,857	82,710 a 98,020
Total (efeito fixo)	249	91,925	87,846 a 94,974
Total (efeito randômico)	249	91,925	88,250 a 94,961

Teste de heterogeneidade

Q	0,5753
DF	2
Nível de significância	P = 0,7500
I ² (inconsistência)	0,00 %

95% IC para I² 0,00 a 88,34**d** – Restauração da função do cateter utilizando tenecteplase. Amostra = 234 cateteres.

Estudo	Tamanho da amostra	Proporção (%)	95% IC
Tenecteplase (Gabrail et al, 2010)	63	88,889	78,438 a 95,414
Tenecteplase (Tebbi et al., 2001)	171	81,871	75,266 a 87,338
Total (efeito fixo)	234	83,597	78,243 a 88,084
Total (efeito randômico)	234	84,191	77,326 a 90,014

Teste de heterogeneidade

Q	1,6135
DF	1
Nível de significância	P = 0,2040
I ² (inconsistência)	38,02 %
95% IC para I ²	0,00 a 0,00

Figura 6- Metanálise para restauração da função do cateter utilizando todas as intervenções (a), uroquinase (b), alteplase (c) e tenecteplase (d). Resultados dos dois tipos de metanálise: efeitos fixo e randômico.

Tabela 3 – GRADE's Summary of Findings Table.

Pergunta: Qual é a eficácia das intervenções utilizadas no tratamento da oclusão trombótica em CVC-LP em pacientes com câncer?

Avaliação da evidência gerada							Qualidade da evidência
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	
Restauração da função do cateter utilizando terapia trombolítica (todas as intervenções)							
14	ensaios clínicos e estudos observacionais	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	Não identificado	⊕○○○ MUITO BAIXA
Manutenção da perviedade do cateter após a trombólise							
7	ensaios clínicos e estudos observacionais	grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	Não identificado	⊕⊕○○ BAIXA
Restauração da função do cateter utilizando uroquinase							
8	ensaios clínicos e estudos observacionais	não grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA
Restauração da função do cateter utilizando alteplase							
3	ensaios clínicos	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Restauração da função do cateter utilizando tenecteplase							
2	ensaios clínicos	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA

Explicações:

- a. estudos apresentam risco de viés nos domínios viés de seleção (a maioria é não-randomizado) e no viés de performance e de detecção (ausência de cegamento e de grupo controle)
- b. grande heterogeneidade entre os estudos (maior que 70%)
- c. uso de doses diferentes e tempos variados entre as diferentes intervenções e para uma mesma intervenção

2.4 DISCUSSÃO

Agentes fibrinolíticos têm sido utilizados com sucesso por mais de duas décadas na restauração da função de cateteres ocluídos. Essa revisão sistemática investigou a evidência disponível sobre as intervenções utilizadas no tratamento de eventos obstrutivos em CVC-LP em pacientes com câncer. Entre as intervenções usadas para restaurar a função do cateter, a uroquinase foi a mais frequente, seguida pela alteplase.

Até 1999, a uroquinase (UK) era o único agente farmacológico aprovado para o tratamento de oclusão trombótica de cateteres venosos centrais. A dose aprovada pelo FDA para a desobstrução de cateter é de 5000 UI, a qual representa 1,6% da dose aprovada para o tratamento de tromboembolismo pulmonar em adultos³⁴. A UK se liga ao plasminogênio e o converte em uma enzima ativa, a plasmina, que ao ser exposta ao coágulo, provoca sua lise. Nessa revisão sistemática, estudos que utilizaram a UK, incluindo sua forma recombinante (r-UK) mostraram taxas de restauração da função do cateter entre 40% a 100%, ressaltando que os estudos que obtiveram maior sucesso foram conduzidos há mais de 20 anos. Essa condição pode ser explicada em parte pelo uso escasso de exames de imagem para o diagnóstico do tipo de oclusão que acometia os cateteres incluídos nesses estudos e para a avaliação do tipo de desobstrução obtida com a terapia instituída, muitas vezes sendo apenas uma resolução parcial do problema.

A alteplase (t-PA) é um análogo recombinante derivado do ativador de plasminogênio tecidual humano, secretado pelas células do endotélio vascular. Possui maior especificidade pela fibrina que a UK e meia-vida plasmática mais curta (UK 16 minutos, t-PA 5 minutos)³⁵. A dose aprovada pelo FDA para a desobstrução de cateteres é de 2 mg/2 mL, o que corresponde a 2% da dose utilizada no tratamento do tromboembolismo pulmonar em adultos, similar à proporção adotada para a dose de UK. A alteplase não é facilmente retirada dos coágulos, podendo manter seu efeito local por mais tempo, além de requerer uma dose total menor para uma restauração bem-sucedida da função do cateter³⁶. Nessa revisão, estudos que utilizaram a t-PA mostraram taxas de restauração da perviedade do cateter de 89% a 92,9%.

Outras formas recombinantes de ativadores de plasminogênio tecidual (APT) foram descritas nos artigos. Entretanto, seu uso para a trombólise em cateteres

ainda não foi aprovado, tratando-se de uso off-label. A reteplase é uma variante APT indicada no tratamento do infarto agudo do miocárdio em adultos. Possui menor afinidade pela fibrina que a alteplase e maior meia-vida plasmática (13-16 minutos). Estudos experimentais indicaram comportamentos diferentes da reteplase e da alteplase na presença de coágulos. Embora a alteplase se ligue fortemente à matriz de fibrina e se acumule na superfície do trombo, a reteplase exibe penetração no coágulo e ativação do plasminogênio em seu interior²⁹. A tenecteplase é uma forma recombinante de APT com mecanismo de ação similar ao da alteplase. É caracterizada por aumento na resistência ao inibidor de ativação do plasminogênio quando comparada à alteplase²³. Um único estudo²⁹ avaliou o uso da reteplase, encontrando uma taxa global de restauração da função do cateter de cerca de 95%. E dois estudos^{23,31} avaliaram o uso da tenecteplase, obtendo sucesso na restauração entre 80% e 90%.

A staphylokinase, agente fibrinolítico com alta especificidade à fibrina, é outra droga com uso off-label na restauração da perviedade do cateter. Como a infusão de staphylokinase em humanos está associada à resposta imunogênica, assim como ocorre com a estreptoquinase, diversas modificações moleculares foram desenvolvidas para diminuir a imunogenicidade dessa substância, preservando sua potência e especificidade à fibrina¹⁴. Um único estudo¹⁴ avaliou o uso da variante SY162 na restauração da perviedade de cateteres, encontrando uma taxa de sucesso entre 50% e 88%, dependendo da dose utilizada.

Em relação ao tempo de administração das drogas, foi encontrada grande heterogeneidade de condutas, dependendo da dose administrada. No caso da uroquinase, o tempo de permanência no cateter variou de 15 minutos a 24 horas. Já para a alteplase variou de duas horas a 24 horas e para os demais APT, de duas a quatro horas.

Em somente um estudo²⁷ houve relato de evento adverso possivelmente relacionado à droga (r-UK), sendo caracterizado como “eventos hemorrágicos menores”. Assim, pode-se inferir que a terapia trombolítica é potencialmente segura quando utilizada na restauração da perviedade de CVC-LP em pacientes com câncer.

Avaliando os dados obtidos de forma qualitativa, observa-se uma tendência de superioridade na eficácia das drogas pertencentes ao grupo de ativadores de plasminogênio tecidual em relação à uroquinase, que foi a droga com maior

frequência de uso entre os estudos incluídos. Entretanto, quando os dados são avaliados de forma quantitativa, a partir da metanálise, verifica-se uma proporção de restauração da função dos cateteres muito similar entre as drogas analisadas, com discreta superioridade da alteplase em relação às demais intervenções.

Assim, para melhor uso na prática clínica, devido à heterogeneidade na concentração das drogas estudadas, o tempo de administração da droga poderia ser um fator importante a ser considerado, já que um menor tempo de infusão otimiza o uso de recursos humanos e materiais, além de evitar retardos no tratamento e possíveis complicações.

Outro fator que pode ser determinante para o uso cotidiano dessas substâncias é a questão do custo associado à terapia trombolítica. Porém, um estudo³⁷ demonstrou que o uso de terapia trombolítica (com alteplase) na desobstrução de CVC-LP representa custo hospitalar significativamente menor que a troca do cateter. Esse estudo encontrou custo-benefício no uso da trombólise não só na redução do tempo de internação hospitalar, assim como na redução do uso de outros serviços como radiologia, laboratório, cuidados de enfermagem e recursos materiais em geral.

A análise quantitativa revelou uma alta heterogeneidade (80,49%) quando avaliado o grupo da uroquinase. Essa condição se explica pelos diferentes delineamentos dos estudos incluídos, diferentes concentrações e número de doses utilizadas, além de diferenças relacionadas aos tamanhos das amostras. A grande heterogeneidade encontrada nesse grupo impactou diretamente na avaliação da heterogeneidade, quando todas as intervenções foram consideradas; resultando em uma heterogeneidade ainda maior (86,37%).

A maioria dos estudos incluídos possuía risco de viés relacionado à população do estudo (ausência de randomização, cegamento e grupo controle) e devido à grande heterogeneidade entre as doses utilizadas e tempos de administração, a qualidade da evidência gerada não foi robusta. Outrossim, as evidências encontradas tendem a confirmar o sucesso da terapia trombolítica em geral. Entretanto, não há dados suficientes para uma padronização de droga, dose e tempo de administração ideais ou mais eficientes para a restauração da perviedade do cateter.

Algumas limitações metodológicas dessa revisão devem ser pontuadas. Foram excluídos estudos de referência que utilizaram a alteplase e a r-UK com

amostras grandes e representativas, que atendiam ao desfecho principal dessa revisão (restauração da perviedade do cateter). Pelo fato de incluírem tanto população adulta quanto pediátrica, além de diferentes tipos de cateteres (curta e longa permanência), não foi possível extrair de forma fidedigna os dados que atendessem aos critérios de inclusão estabelecidos.

Da mesma forma, por não encontrarmos estudos primários sobre o tratamento de eventos obstrutivos não trombóticos em CVC-LP, em pacientes com câncer, não é possível descrever com segurança quais intervenções podem ser utilizadas e o efeito das mesmas sobre a restauração da função do cateter.

Portanto, sugerimos a realização de estudos adicionais sobre o manejo de eventos obstrutivos, sejam de natureza trombótica ou não trombótica, em cateteres venosos centrais de longa permanência em pacientes com câncer, a fim de uniformizar e direcionar a prática clínica vigente.

2.5 CONCLUSÃO

Diante das evidências obtidas, as intervenções mais utilizadas para o tratamento da oclusão trombótica em CVC-LP, em pacientes com câncer, foram a uroquinase e a alteplase. O uso da terapia trombolítica parece ser seguro e, em relação à eficácia, houve superioridade relativa da alteplase em relação às demais drogas na restauração da função do cateter. Entretanto, não foi possível estabelecer concentração, número de doses e tempo de infusão ideais para uma restauração efetiva.

Em relação ao tratamento da oclusão de cateter do tipo não trombótica, em pacientes com câncer, não foram encontradas evidências sobre as intervenções utilizadas, elucidando-se assim importante lacuna a ser investigada.

Apêndice A - Estratégias de busca realizadas nas bases de dados CINAHL, COCHRANE CENTRAL, LILACS, PUBMED, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, GOOGLE SCHOLAR, PROQUEST e OpenGrey, em 18 de abril de 2017 (posteriormente, atualizada em 22 de janeiro de 2018).

CINAHL

PICO	Estratégia de busca	Resultados
	Busca (S1 and S2)	517
O	-	
C	-	
I	((("intervention" OR "interventions" OR "therapy" OR "therapies" OR "treatment" OR "treatments" OR "therapeutics" OR "therapeutic" OR "therapeutic thrombolysis" OR "fibrinolytic therapy" OR "fibrinolytic therapies" OR "thrombolytic therapies" OR "thrombolytic therapy" OR "tissue plasminogen activator" OR "alteplase" OR "tissue-type plasminogen activator" OR "tissue type plasminogen activator" OR "t-plasminogen activator" OR "t plasminogen activator" OR "activase" OR "actilyse" OR "urokinase-type plasminogen activator" OR "urokinase" OR "urokinase type plasminogen activator" OR "u-plasminogen activator" OR "u plasminogen activator" OR "u-pa" OR "urinary plasminogen activator" OR "kidney plasminogen activator" OR "streptokinase" OR "streptase" OR "streptodecase" OR "heparin" OR "unfractionated heparin" OR "heparinic acid" OR "liquaemin" OR "sodium heparin" OR "heparin sodium" OR "alpha-heparin" OR "alpha heparin" OR "ascorbic acid" OR "l-ascorbic acid" OR "l ascorbic acid" OR "vitamin c" OR "sodium chloride" OR "saline" OR "saline solution" OR "Hydrochloric Acid" OR "Hydrogen Chloride" OR "Muriatic Acid" OR "sodium hydroxide" OR "caustic soda" OR "ethyl alcohol" OR "ethanol" OR "sodium bicarbonate" OR "Carbonic acid monosodium salt" OR "Sodium hydrogen carbonate"))	
P	((("vascular access devices" OR "portacath" OR "vascular access device" OR "port catheters" OR "port catheter" OR "vascular access ports" OR "vascular access port" OR "port-a-cath" OR "port a cath" OR "portacath" OR "central venous catheters" OR "central venous catheter" OR "venous reservoirs" OR "venous reservoir" OR "vascular access ports" OR "vascular access port")) AND ((("obstruction" OR "obstructions" OR "occlusion" OR	

<p>"occlusions" OR "catheter occlusion" OR "central venous catheter occlusion" OR "thrombotic" OR "thrombotics" OR "thrombosis" OR "thromboses" OR "thrombose" OR "thrombus" OR "blood clot" OR "blood clots" OR "thrombosed" OR "fibrin" OR "fibrins" OR "fibrin clot" OR "fibrin clots" OR "non-thrombotic" OR "non-thrombotics" OR "drug precipitation" OR "chemical precipitation" OR "drug interactions" OR "lipid deposits" OR "fat emulsion" OR "mineral precipitation"))</p>		
Cochrane CENTRAL		
PICO	Estratégia de busca	Resultados
	#1 and #2	229
O	-	-
C	-	-
I	<p>(("intervention" OR "interventions" OR "therapy" OR "therapies" OR "treatment" OR "treatments" OR "therapeutics" OR "therapeutic" OR "therapeutic thrombolysis" OR "fibrinolytic therapy" OR "fibrinolytic therapies" OR "thrombolytic therapies" OR "thrombolytic therapy" OR "tissue plasminogen activator" OR "alteplase" OR "tissue-type plasminogen activator" OR "tissue type plasminogen activator" OR "t-plasminogen activator" OR "t plasminogen activator" OR "activase" OR "actilyse" OR "urokinase-type plasminogen activator" OR "urokinase" OR "urokinase type plasminogen activator" OR "u-plasminogen activator" OR "u plasminogen activator" OR "u-pa" OR "urinary plasminogen activator" OR "kidney plasminogen activator" OR "streptokinase" OR "streptase" OR "streptodecase" OR "heparin" OR "unfractionated heparin" OR "heparinic acid" OR "liquaemin" OR "sodium heparin" OR "heparin sodium" OR "alpha-heparin" OR "alpha heparin" OR "ascorbic acid" OR "l-ascorbic acid" OR "l ascorbic acid" OR "vitamin c" OR "sodium chloride" OR "saline" OR "saline solution" OR "Hydrochloric Acid" OR "Hydrogen Chloride" OR "Muriatic Acid" OR "sodium hydroxide" OR "caustic soda" OR "ethyl alcohol" OR "ethanol" OR "sodium bicarbonate" OR "Carbonic acid monosodium salt" OR "Sodium hydrogen carbonate")) in Title, Abstracts, Keywords in Trials (Word variations have been searched)</p>	

P	((("vascular access devices" OR "portacath" OR "vascular access device" OR "port catheters" OR "port catheter" OR "vascular access ports" OR "vascular access port" OR "port-a-cath" OR "port a cath" OR "portacath" OR "central venous catheters" OR "central venous catheter" OR "venous reservoirs" OR "venous reservoir" OR "vascular access ports" OR "vascular access port")) AND (("obstruction" OR "obstructions" OR "occlusion" OR "occlusions" OR "catheter occlusion" OR "central venous catheter occlusion" OR "thrombotic" OR "thrombotics" OR "thrombosis" OR "thromboses" OR "thrombose" OR "thrombus" OR "blood clot" OR "blood clots" OR "thrombosed" OR "fibrin" OR "fibrins" OR "fibrin clot" OR "fibrin clots" OR "non-thrombotic" OR "non-thrombotics" OR "drug precipitation" OR "chemical precipitation" OR "drug interactions" OR "lipid deposits" OR "fat emulsion" OR "mineral precipitation")) in Title, Abstracts and Keywords in Trials (Word variations have been searched)
---	---

GOOGLE Scholar

	Estratégia de busca	Resultados
All the words	"catheter obstruction" AND "thrombotic OR non-thrombotic"	
Without the word	"child"	12
Strategy	"catheter obstruction" AND "thrombotic OR non-thrombotic" -"child"	

LILACS

PICO	Estratégia de busca	Resultados
P	("Catheters, Indwelling" OR "Catéteres de Permanencia" OR "Cateteres de Demora" OR "Catheters" OR "Catéteres" OR "Cateteres") AND ("Catheter Obstruction" OR "Obstrucción del Catéter" OR "Obstrução do Cateter")	
I	-	1
C	-	
O	"Thrombolytic Therapy" OR "Terapia Trombolítica" OR "Terapia Fibrinolítica" OR "Trombólise Terapêutica" OR "Non-thrombotic occlusion" OR "oclusão não-trombótica")	
(tw:(("Catheters, Indwelling" OR "Catéteres de Permanencia" OR "Cateteres de Demora" OR "Catheters" OR "Catéteres" OR "Cateteres") AND ("Catheter Obstruction" OR "Obstrucción del Catéter" OR "Obstrução do Cateter"))) AND (tw:(("Thrombolytic Therapy" OR "Terapia Trombolítica" OR "Terapia Fibrinolítica" OR "Trombólise Terapêutica" OR "Non-thrombotic occlusion" OR "oclusão não-trombótica")))		

PUBMED

PICO	Estratégia de busca	Resultados
	(#1 AND #2)	4.640
O	-	
C	-	
I	<p>(((("therapy" OR "therapies" OR "treatment" OR "treatments" OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics" OR "therapeutic" OR "therapeutic thrombolysis" OR "fibrinolytic therapy" OR "fibrinolytic therapies" OR "thrombolytic therapies" OR "thrombolytic therapy") OR ("intervention" OR "interventions")) OR (("tissue plasminogen activator"[MeSH Terms] OR "tissue plasminogen activator"[All Fields] OR "alteplase"[All Fields] OR "Tissue-Type Plasminogen Activator" OR "Tissue Type Plasminogen Activator" OR "T-Plasminogen Activator" OR "T Plasminogen Activator" OR "Activase" OR "Actilyse" OR "tenecteplase"[All Fields] OR "TNKase" OR "Metalyse" OR "reteplase" OR "Rapilysin" OR "Retavase" OR "Alfimeprase") OR ("urokinase-type plasminogen activator"[MeSH Terms] OR "urokinase-type plasminogen activator"[All Fields] OR "urokinase"[All Fields] OR "Urokinase Type Plasminogen Activator" OR "U-Plasminogen Activator" OR "U Plasminogen Activator" OR "U-PA" OR "Urinary Plasminogen Activator" OR "Kidney Plasminogen Activator") OR ("streptokinase"[MeSH Terms] OR "streptokinase"[All Fields] OR "Streptase" OR "Streptodectase") OR ("heparin"[MeSH Terms] OR "heparin"[All Fields] OR "Unfractionated Heparin" OR "Heparinic Acid" OR "Liquaemin" OR "Sodium Heparin" OR "Heparin Sodium" OR "alpha-Heparin" OR "alpha Heparin") OR ("ascorbic acid"[MeSH Terms] OR "ascorbic acid"[All Fields] OR "L-Ascorbic Acid" OR "L Ascorbic Acid" OR "Vitamin C") OR ("sodium chloride"[MeSH Terms] OR "sodium chloride"[All Fields] OR "saline"[All Fields] OR "Saline Solution") OR ("Hydrochloric Acid"[MeSH Terms] OR "Hydrogen Chloride" OR "Muriatic Acid") OR ("sodium hydroxide"[MeSH Terms] OR "caustic soda") OR ("ethyl alcohol" OR "ethanol"[MeSH Terms]) OR ("sodium bicarbonate" OR "sodium bicarbonate"[MeSH Terms] OR "Carbonic acid monosodium salt" OR "Sodium hydrogen carbonate")))) Sort by: Relevance</p> <p>(((("vascular access devices"[MeSH Terms] OR "vascular access devices" OR "portacath" OR "Vascular Access Device" OR "Port Catheters" OR "Port Catheter" OR "Vascular Access Ports" OR "Vascular Access Port" OR "Port-A-Cath" OR "Port A Cath" OR "PortACath" OR "central venous catheters"[MeSH Terms] OR "central venous catheters" OR "central venous catheter" OR "Venous Reservoirs" OR "Venous Reservoir" OR "Vascular Access Ports" OR "Vascular Access Port")) AND (("obstruction" OR "obstructions" OR "occlusion" OR "occlusions" OR "catheter occlusion" OR "central venous catheter occlusion" OR "thrombotic" OR "thrombotics" OR "thrombosis"[MeSH</p>	13.985.784
P		4.841

Terms] OR "thrombosis" OR "thromboses" OR "thrombose" OR "thrombus" OR "blood clot" OR "blood clots" OR "thrombosed" OR "fibrin"[MeSH Terms] OR "fibrin" OR "fibrins" OR "fibrin clot" OR "fibrin clots" OR "non-thrombotic" OR "non-thrombotics" OR "drug precipitation" OR "chemical precipitation" OR "drug interactions" OR "lipid deposits" OR "fat emulsion" OR "mineral precipitation")) Sort by: Relevance

ProQuest Thesis and Dissertations

Estratégia de busca	Resultados
("vascular access devices") AND ("obstructions" OR "occlusion") AND ("fibrinolytic therapy" OR "thrombolytic therapy" OR "non-thrombotic")	3

OpenGrey

Estratégia de busca	Resultados
("vascular access devices") AND ("obstructions" OR "occlusion") AND ("fibrinolytic therapy" OR "thrombolytic therapy" OR "non-thrombotic")	0

SCOPUS

Campo de busca	Termos	Resultados
	#1 AND #2 AND #3	2.803

#3
 TITLE-ABS-
 KEY ("intervention" OR "interventions" OR "therapy" OR "therapies" OR "treatment" OR "treatments" OR "therapeutics" OR "therapeutic" OR "therapeutic thrombolysis" OR "fibrinolytic therapy" OR "fibrinolytic therapies" OR "thrombolytic therapies" OR "thrombolytic therapy" OR "tissue plasminogen activator" OR "alteplase" OR "Tissue-Type Plasminogen Activator" OR "Tissue Type Plasminogen Activator" OR "T-Plasminogen Activator" OR "T Plasminogen Activator" OR "Activase" OR "Actilyse" OR "urokinase-type plasminogen activator" OR "urokinase" OR "Urokinase Type Plasminogen Activator" OR "U-Plasminogen Activator" OR "U Plasminogen Activator" OR "U-PA" OR "Urinary Plasminogen Activator" OR "Kidney Plasminogen

Activator" OR "streptokinase" OR "Streptase" OR "Streptodectase" OR "heparin" OR "Unfractionated Heparin" OR "Heparinic Acid" OR "Liquaemin" OR "Sodium Heparin" OR "Heparin Sodium" OR "alpha-Heparin" OR "alpha Heparin" OR "ascorbic acid" OR "L-Ascorbic Acid" OR "L Ascorbic Acid" OR "Vitamin C" OR "sodium chloride" OR "saline" OR "Saline Solution" OR "Hydrochloric Acid" OR "Hydrogen Chloride" OR "Muriatic Acid" OR "sodium hydroxide" OR "caustic soda" OR "ethyl alcohol" OR "ethanol" OR "sodium bicarbonate" OR "Carbonic acid monosodium salt" OR "Sodium hydrogen carbonate")

- #2 TITLE-ABS-KEY ("obstruction" OR "obstructions" OR "occlusion" OR "occlusions" OR "catheter occlusion" OR "central venous catheter occlusion" OR "thrombotic" OR "thrombotics" OR "thrombosis" OR "thromboses" OR "thrombose" OR "thrombus" OR "blood clot" OR "blood clots" OR "thrombosed" OR "fibrin" OR "fibrins" OR "fibrin clot" OR "fibrin clots" OR "non-thrombotic" OR "non-thrombotics" OR "drug precipitation" OR "chemical precipitation" OR "drug interactions" OR "lipid deposits" OR "fat emulsion" OR "mineral precipitation")
- #1 TITLE-ABS-KEY ("vascular access devices" OR "portacath" OR "Vascular Access Device" OR "Port Catheters" OR "Port Catheter" OR "Vascular Access Ports" OR "Vascular Access Port" OR "Port-A-Cath" OR "Port A Cath" OR "PortACath" OR "central venous catheters" OR "central venous catheter" OR "Venous Reservoirs" OR "Venous Reservoir" OR "Vascular Access Ports" OR "Vascular Access Port")

WEB OF SCIENCE

PICO	Estratégia de busca	Resultados
	#1 AND #2 AND #3	
	Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Tempo estipulado=Todos os anos	1.471
#3	Tópico: ("intervention" OR "interventions" OR "therapy" OR "therapies" OR "treatment" OR "treatments" OR "therapeutics" OR "therapeutic" OR "therapeutic thrombolysis" OR "fibrinolytic therapy" OR "fibrinolytic therapies" OR "thrombolytic therapies" OR "thrombolytic therapy" OR "tissue plasminogen activator" OR "alteplase" OR "Tissue-Type Plasminogen Activator" OR "Tissue Type Plasminogen Activator" OR "T-Plasminogen Activator" OR "T Plasminogen Activator" OR "Activase" OR "Actilyse" OR "urokinase-type plasminogen activator" OR "urokinase" OR "Urokinase Type Plasminogen Activator" OR "U-Plasminogen Activator" OR "U Plasminogen Activator" OR "U-PA" OR "Urinary Plasminogen Activator" OR "Kidney Plasminogen Activator" OR "streptokinase" OR "Streptase" OR "Streptodectase")	

OR "heparin" OR "Unfractionated Heparin" OR "Heparinic Acid" OR "Liquaemin" OR "Sodium Heparin" OR "Heparin Sodium" OR "alpha-Heparin" OR "alpha Heparin" OR "ascorbic acid" OR "L-Ascorbic Acid" OR "L Ascorbic Acid" OR "Vitamin C" OR "sodium chloride" OR "saline" OR "Saline Solution" OR "Hydrochloric Acid" OR "Hydrogen Chloride" OR "Muriatic Acid" OR "sodium hydroxide" OR "caustic soda" OR "ethyl alcohol" OR "ethanol" OR "sodium bicarbonate" OR "Carbonic acid monosodium salt" OR "Sodium hydrogen carbonate")

Índices: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI. Tempo estipulado: Todos os anos.

#2 Tópico: ("obstruction" OR "obstructions" OR "occlusion" OR "occlusions" OR "catheter occlusion" OR "central venous catheter occlusion" OR "thrombotic" OR "thrombotics" OR "thrombosis" OR "thromboses" OR "thrombose" OR "thrombus" OR "blood clot" OR "blood clots" OR "thrombosed" OR "fibrin" OR "fibrins" OR "fibrin clot" OR "fibrin clots" OR "non-thrombotic" OR "non-thrombotics" OR "drug precipitation" OR "chemical precipitation" OR "drug interactions" OR "lipid deposits" OR "fat emulsion" OR "mineral precipitation")

Índices: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI. Tempo estipulado: Todos os anos.

#1 Tópico: ("vascular access devices" OR "portacath" OR "Vascular Access Device" OR "Port Catheters" OR "Port Catheter" OR "Vascular Access Ports" OR "Vascular Access Port" OR "Port-A-Cath" OR "Port A Cath" OR "PortACath" OR "central venous catheters" OR "central venous catheter" OR "Venous Reservoirs" OR "Venous Reservoir" OR "Vascular Access Ports" OR "Vascular Access Port")

Índices: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI. Tempo estipulado: Todos os anos

Apêndice B - Artigos excluídos e razões para a exclusão (n=72)

Autor, Ano	Razão para a exclusão
Agazzi et al, 2003	1
Alkatheri, 2013	5
Altunel et al, 2004	1
Andris et al, 2009	1
Ast et al, 2014	1
Atkinson et al, 1990	2
Backeljauw et al, 1991	1
Bader et al, 2007	10
Bansal et al, 2008	3
Berger, 2000	4
Berry et al, 2013	1
Borg et al, 1993	8
Brock-Cascanet, 1999	1
Brown et al, 1989	1
Crain et al, 1998	1
Cunningham et al, 1993	1
Davis et al, 2000	7
Dedrick et al, 2004	5
Deitcher et al, 2002	2
Deitcher et al, 2004	2
Deitcher et al, 2005	1
Duffy et al, 1989	1
Ernst et al, 2014	3
Faga et al, 2016	1
Fink et al, 2003	1
Formulary, 2001	1
Fraschini et al, 1987	5
Gilligan et al, 1979	1
Hadaway, 2000	1
Haire et al, 1991	7
Haire et al, 1993	6
Haire, 2001	1
Hitz et al, 2012	4
Horne III 2004	1
Hurtubise et al, 1980	8
Infusion Nurses Society, 1998	1
Isaac, 2000	7
Juvé, 2003	7
Kleta et al, 1998	2
Knelson et al, 1995	4
Lenhart, 2000	4
Mayo, 1998	1
Moll et al, 2006	7
Moreno et al, 1998	1
Moureau et al, 1999	1

Moureau et al, 2005	7
Moureau, 2002	1
Muguet et al, 2012	1
Näslund et al, 1992	1
Owens, 2002	1
Plohal et al, 2017	8
Ponec et al, 2001	7
Robinson et al, 1982	1
Rubin, 1983	1
Sando et al, 1997	10
Scott et al, 2000	1
Semba et al, 2000	1
Semba et al, 2002	6
Shatsky, 1996	1
Shulman et al, 1988	1
Simcock, 2001	1
Simonson et al, 1989	1
Smith, 2008	1
Stokes et al, 1989	2
Suarez et al, 1989	2
Svoboda et al, 2004	2
Tilford et al, 2001	1
Werlin et al, 1995	2
Wiernikowski et al, 2000	5
Williams et al, 1993	10
Wiseman, 1997	1
Zajko et al, 1983	8

1-Revisões de literatura, cartas ao editor, relatos e series de casos, protocolos (n=38), 2-Estudos com população pediátrica/população mista (n=8), 3-Estudos com desfechos diferentes da restauração da restauração do cateter (n=2), 4-Estudos de prevenção de oclusão trombótica de cateter ou de intervenção cirúrgica para tratamento da oclusão trombótica de cateter (n=4), 5-Estudos que não abordam o tratamento da oclusão de cateter (n=4), 6-Estudos com dados duplicados (n=2), 7-Estudos com cateter venoso central de curta permanência, cateter de hemodiálise, cateter venoso central de inserção periférica (PICC), cateter para aférese, cateter arterial, ou diferentes tipos de cateter em um mesmo estudo (n=7), 8-Estudos com dados incompletos sobre a população e/ou tipo de cateter utilizados (n=4), 9-Estudos não desenvolvidos em pacientes com câncer (n=3)

Referências

1. Agazzi A, Laszlo D, Orsi F, Biffi R, Martinelli G. Local thrombolytic therapy in cancer patients with central venous catheter occlusion in urgent need of antitumor treatment: A single institution experience. *J Thromb Thrombolysis*. 2003;15(2):109-111. <http://doi.org/10.1023/B:THRO.00000003324.54575.1f>
2. Alkatheri A. Stability of recombinant tissue plasminogen activator at -30 °C over one year. *Pharmaceuticals*. 2013;6:25-31. <http://doi.org/10.3390/ph6010025>

3. Altunel E, Oran I, Parildar M, Memis A. The role of the interventional radiologist in central venous catheter dysfunction. *Tani Girisim Radyol.* 2004;10(1):69-77.
4. Andris DA, Krzywda EA. Central venous catheter occlusion: successful management strategies. *Medsurg Nurs.* 1999; 8(4):229-36.
5. Ast D, Ast T. Nonthrombotic complications related to central vascular access devices. *J Infus Nurs;* 2014;37(5):349-358. <http://doi.org/10.1097/NAN.0000000000000063>
6. Atkinson JB, Bagnall HA, Gomperts E. Investigational use of tissue plasminogen activator (t-PA) for occluded central venous catheters. *JPEN.* 1990;14(3):310-1. <http://doi.org/10.1177/0148607190014003310>
7. Backeljauw PF, Moodie DS, Murphy Jr DJ. High-dose urokinase therapy for the lysis of a central venous catheter-related thrombus in a young patient with Hodgkin's disease. *Clin Pediatr (Phila).* 1991;30(5):274-7. <http://doi.org/10.1177/000992289103000501>
8. Bader SG, Balke P, Jonkers-Schuitema CF, Tas TA, Sauerwein HP. Evaluation of 6 years use of sodium hydroxide solution to clear partially occluded central venous catheters. *Clin Nutr.* 2007;26(1):141-144. <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2006.09.008>
9. Bansal A, Binkert CA, Robinson MK, Shulman LN, Pellerin L, Davison B. Impact of Quality Management Monitoring and Intervention on Central Venous Catheter Dysfunction in the Outpatient Chemotherapy Infusion Setting. *JVIR.* 2008;19(8):1171-1175. <http://doi.org/10.1016/j.jvir.2008.04.026>
10. Berger L. The effects of positive pressure devices on catheter occlusions. *JVAD.* 2000;5(4):31-33. <http://doi.org/10.2309/108300800775891481>
11. Berry LR, See R, Clause R-F, Cameron BH, Ratcliffe M, Chan AK. Effect of ethanol locks on occlusion of central venous catheters used for administration of total parenteral nutrition. *J Thromb Haemost.* 2013;11:386-386. <http://doi.org/10.1111/jth.12284>
12. ter Borg F, Timmer J, de Kam SS, Sauerwein HP. Use of sodium hydroxide solution to clear partially occluded vascular access ports. *JPEN.* 1993;17(3):289-291. <http://doi.org/10.1177/0148607193017003289>
13. Brock-Cascanet PH. Treating occluded VADs in the home setting. *Infusion.* 1999;5(4):18-27.
14. Brown LH, Wantroba I, Simonson G. Reestablishing patency in an occluded central venous access device. *Crit Care Nurse.* 1989;9(5):114-121.

15. Crain MR, Horton MG, Mewissen MW. Fibrin sheaths complicating central venous catheters. *AJR*. 1998;171(2):341-6. <http://doi.org/10.2214/ajr.171.2.9694448>
16. Cunningham RS, Bonam-Crawford D. The role of fibrinolytic agents in the management of thrombotic complications associated with vascular access devices. *Nurs Clin North Am*. 1993;28(4):899-909.
17. Davis SN, Vermeulen L, Banton J, Schwartz BS, Williams EC. Activity and dosage of alteplase dilution for clearing occlusions of venous access devices. *Am J Health-Syst Pharm*. 2000;57:1039-45.
18. Dedrick SC, Ramirez-Rico J. Potency and stability of frozen urokinase solutions in syringes. *Am J Health-Syst Pharm*. 2004;61(15):1586-9.
19. Deitcher SR, Fesen MR, Kiproff PM et al. 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(1):317-324. <http://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.1.317>
20. 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. *JVIR*. 2004;15(6):575-579. <http://doi.org/10.1097/01.RVI.0000124950.24134.19>
21. Deitcher SR, Toombs CF. Non-clinical and clinical characterization of a novel acting thrombolytic: Alfimeprase. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2005;34:215-220. <http://doi.org/10.1159/000092427>
22. Duffy LF, Kerzner B, Gebus V, Dice J. Treatment of central venous catheter occlusions with hydrochloric acid. *J Pediatr*. 1989;114(6):1002-4. [http://doi.org/10.1016/S0022-3476\(89\)80449-4](http://doi.org/10.1016/S0022-3476(89)80449-4)
23. Ernst FR, Chen E, Lipkin C. Comparison of hospital length of stay, costs, and readmissions of alteplase versus catheter replacement among patients with occluded central venous catheters. *J Hosp Med*. 2014;9(8):490-6. <http://doi.org/10.1002/jhm.2208>
24. Faga M, Wolfe B. Vascular access in hospitalized patients. *Hosp Med Clin*. 2016;5(1):1-16. <http://doi.org/10.1016/j.ehmc.2015.08.002>
25. Fink JM, Capozzi DL, Shermock KM, Militello MA, Hutson TE, Kalaycio ME, et al. Alteplase for central catheter clearance: 1 mg/mL versus 2 mg/mL. *Annals of Pharmacotherapy*. 2003;38:351-2. <http://doi.org/10.1345/aph.1D004>

26. New applications for thrombolytics: alteplase in the periphery. *Formulary*. 2001;36(11):4-15.
27. Frascini G, Jadeja J, Lawson M, Holmes FA, Carrasco HC, Wallace S. Local infusion of urokinase for the lysis of thrombosis associated with permanent central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol*. 1987;5(4):672-678. <http://doi.org/10.1200/JCO.1987.5.4.672>
28. Gilligan JE, Phillips PJ, Wong CH, Kimber RJ. Streptokinase and blocked central venous catheter. *Lancet*. 1979;2(8153):1189. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(79\)92416-4](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(79)92416-4)
29. Hadaway LC. I.V. rounds. Managing vascular access device occlusions, part 1. *Nursing*. 2000;30(7):20.
30. Haire WD, Lieberman RP, Schmit-Pokorny K, Kessinger A. Urokinase infusion restores function of thrombotically-occluded inferior vena cava apheresis catheters refractory to bolus urokinase therapy. *Transfus Sci*. 1991;12(4):311-316. [http://doi.org/10.1016/0955-3886\(91\)90112-G](http://doi.org/10.1016/0955-3886(91)90112-G)
31. Haire WD, Atkinson JB, Stephens LC, Kotulak GD. Urokinase (UK) vs recombinant tissue plasminogen activator (R-TPA) in thrombosed central venous catheters (CVCs): a double-blind randomized controlled clinical trial. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 1993;12:431.
32. Haire WD. Techniques in dosing for thrombolysis of occluded central venous catheters. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2001;4(2):127-30. [http://doi.org/10.1016/S1089-2516\(01\)90008-3](http://doi.org/10.1016/S1089-2516(01)90008-3)
33. Hitz F, Klingbiel D, Omlin A, Riniker S, Zerz A, Cerny T. Athrombogenic coating of long-term venous catheter for cancer patients: a prospective, randomised, double-blind trial. *Ann Hematol*. 2012;91(4):613-620. <http://doi.org/10.1007/s00277-011-1343-8>
34. Horne III MK. Thrombolytics for occluded catheters. *Crit Care Med*. 2004;32(10):2146-2147. <http://doi.org/10.1097/01.CCM.0000142905.76171.B6>
35. Hurtubise MR, Bottino JC, Lawson M, McCredie KB. Restoring patency of occluded central venous catheters. *Arch Surg*. 1980;115(2):212-3. <http://doi.org/10.1001/archsurg.1980.01380020078018>
36. Infusion Nurses Society. Special issue: interventions in the management of vascular access device patency. *J Intraven Nurs*. 1998;21(5S):S101-65.

37. Isaac BF. Efficacy of cryopreserved recombinant alteplase for declotting thrombosed central catheters. *Annals of Pharmacotherapy*. 2000;34(4):533-534. <http://doi.org/10.1345/aph.19298>
38. Juvé ME. Intravenous catheter declotting: same outcomes with lower dose urokinase?. *J Infus Nurs*. 2003;26(4):245-251.
39. Kleta R, Schleef J, Jürgens H. Tissue plasminogen activator and obstructed central venous catheters. *Med Pediatr Oncol*. 1998;30:376.
40. Knelson MH, Hudson ER, Suhocki PV, Payne CS, Sallee DS, Newman GE. Functional Restoration of Occluded Central Venous Catheters: New Interventional Techniques. *JVIR*. 1995;6(4):623-627. [http://doi.org/10.1016/S1051-0443\(95\)71148-4](http://doi.org/10.1016/S1051-0443(95)71148-4)
41. Lenhart C. Prevention vs. treatment of VAD occlusions. *JVAD*. 2000;5(4):34-35. <http://doi.org/10.2309/108300800775891508>
42. Moll S, Kenyon P, Bertoli L, De 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 Oncol*. 2006;24(19):3056-60. <http://doi.org/10.1200/JCO.2006.05.8438>
43. Moreno JM, Valero MA, Gomis P, León-Sanz M. Central venous catheter occlusion in home parenteral nutrition patients. *Clin Nutr*. 1998;17(1):35-36. [http://doi.org/10.1016/S0261-5614\(98\)80041-1](http://doi.org/10.1016/S0261-5614(98)80041-1)
44. Mayo DJ. Administering urokinase for catheter clearance. *Nursing*. 1998;28(12):50-52.
45. Moureau NL, McKinnon BT, Douglas CM. Multidisciplinary Management of Thrombotic Catheter Occlusions in Vascular Access Devices. *JVAD*. 1999;4(2):22-29. <http://doi.org/10.2309/108300899775970827>
46. Moureau NL. I.V. rounds. Using alteplase to clear occlusions. *Nursing*. 2002;32(1):73.
47. Moureau N, Mlodzik L, Pool SM. The use of alteplase for treatment of occluded central venous catheters in home care. *JAVA*. 2005;10(3):123-129. <http://doi.org/10.2309/java.10-3-7>
48. Muguet S, Couraud S, Perrot E, Claer I, Souquet PJ. Clearing obstructed totally implantable central venous access ports: An efficient protocol using a second needle. *Support Care Cancer*. 2012;20(11):2859-2864. <http://doi.org/10.1007/s00520-012-1412-0>

49. Näslund E, Wadström C, Backman L. Long term home parenteral nutrition using a subcutaneous venous access. *Clin Nutr.* 1992;11(2):93-96. [http://doi.org/10.1016/0261-5614\(92\)90017-K](http://doi.org/10.1016/0261-5614(92)90017-K)
50. Owens L. Reteplase for clearance of occluded venous catheter. *Am J Health-Syst Pharm.* 2002; 59:1638-40.
51. Plohal A, Schiller K. Efficacy of reducing alteplase dose to restore patency in nonhemodialysis central vascular access devices. *J Infus Nurs.* 2017;40(2):112-5. <http://doi.org/10.1097/NAN.0000000000000209>
52. Ponec D, Irwin D, Haire WD, Hill PA, Li X, Mc Cluskey ER, et al. 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. *JVIR.* 2001;12(8):951-5. [http://doi.org/10.1016/S1051-0443\(07\)61575-9](http://doi.org/10.1016/S1051-0443(07)61575-9)
53. Robinson LA, Wright BT. Central venous catheter occlusion caused by body-heat-mediated calcium phosphate precipitation. *Am J Hosp Pharm.* 1982;39(1):120-121.
54. Rubin RN. Local installation of small doses of streptokinase for treatment of thrombotic occlusions of long-term access catheters. *J Clin Oncol.* 1983;1(9):572-3. <http://doi.org/10.1200/JCO.1983.1.9.572>
55. Sando K, Fujii M, Tanaka K, Chen K, Yoshida H, liboshi Y, et al. Lock method using sodium hydroxide solution to clear occluded central venous access devices. *Clin Nutr.* 1997;16(4):185-188. [http://doi.org/10.1016/S0261-5614\(97\)80004-0](http://doi.org/10.1016/S0261-5614(97)80004-0)
56. Scott WL, Kondratovich M. Central venous catheter tip placement and catheter occlusion. *Am J Surg.* 2000;180(1):78-9. [http://doi.org/10.1016/S0002-9610\(00\)00483-9](http://doi.org/10.1016/S0002-9610(00)00483-9)
57. Semba CP, Bakal CW, Calis KA, Grubbs GE, Hunter DW, Matalon TA. Alteplase as an alternative to urokinase. *JVIR.* 2000;11(3):279-287. [http://doi.org/10.1016/S1051-0443\(07\)61418-3](http://doi.org/10.1016/S1051-0443(07)61418-3)
58. Semba CP, Deitcher SR, Li X, Resnansky L, Tu T, McCluskey ER. Treatment of occluded central venous catheter with alteplase: results in 1,064 patients. *JVIR.* 2002;13(12):1199-1205. [http://doi.org/10.1016/S1051-0443\(07\)61965-4](http://doi.org/10.1016/S1051-0443(07)61965-4)
59. Shatsky F. Central venous catheter occlusion. *JPEN.* 1996;20(5):380. <http://doi.org/10.1177/0148607196020005380>

60. Shulman RJ, Reed T, Pitre D, Laine L. Use of hydrochloric acid to clear obstructed central venous catheters. *JPEN*. 1988;12(5):509-510. <http://doi.org/10.1177/0148607188012005509>
61. Simcock L. Managing occlusion in central venous catheters. *Nurs Times*. 2001;97(21):36-8.
62. Simonson G, Brown LH, Wantroba I. Reestablishing patency in the occluded implanted central venous access device (VAD) - part 2. *Crit Care Nurse*. 1989;9(9):13-21.
63. Smith LH. Alteplase for the management of occluded central venous access devices: safety considerations. *Clin J Oncol Nurs*. 2008;12(1):155-157. <http://doi.org/10.1188/08.CJON.155-157>
64. Stokes DC, Rao BN, Mirro Jr J, Mackert PW, Austin B, Colten M. Early detection and simplified management of obstructed Hickman and Broviac catheters. *J Pediatr Surg*. 1989;24(3):257-62. [http://doi.org/10.1016/S0022-3468\(89\)80007-7](http://doi.org/10.1016/S0022-3468(89)80007-7)
65. Suarez CR, Ow EP, Lambert GH, Anderson CL, Purewal NS. Urokinase therapy for a central venous catheter thrombus. *Am J Hematol*. 1989;31(4):269-272. <http://doi.org/10.1002/ajh.2830310411>
66. Svoboda P, Barton RP, Barbarash OL, Butylin AA, Jacobs BR, Lata J, et al. Recombinant urokinase is safe and effective in restoring patency to occluded central venous access devices: a multiple-center, international trial. *Crit Care Med*. 2004;32(10):1990-1996. <http://doi.org/10.1097/01.CCM.0000142706.01717.EB>
67. Tilford JA, Haire WD. Management of thrombotic catheter dysfunction. *Home Health Care Consultant*. 2001;8(7):18-22.
68. Werlin SL, Lausten T, Jessen S, Toy L, Norton A, Dallman L, et al. Treatment of central venous catheter occlusions with ethanol and hydrochloric acid. *JPEN*. 1995;19(5):416-418. <http://doi.org/10.1177/0148607195019005416>
69. Wiernikowski JT, Crowther M, Clase CM, Ingram A, Andrew M, Chan AKC, et al. Stability and sterility of recombinant tissue plasminogen activator at -30°C. *Lancet*. 2000;355(9222):2221-2. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02411-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02411-9)
70. Williams NMA, Wales S, Scott NA, Irving MH. The incidence and management of catheter occlusion in patients on home parenteral nutrition. *Clin Nutr*. 1993;12(6):344-349. [http://doi.org/10.1016/0261-5614\(93\)90030-8](http://doi.org/10.1016/0261-5614(93)90030-8)
71. Wiseman KC. Dilution of urokinase used to treat thrombus formation in central venous catheters. *ANNA J*. 1997;24(4):457-8.

72. Zajko AB, Reilly Jr JJ, Bron KM, Desai R, Steed DL. Low-dose streptokinase for occluded Hickman catheters. *AJR*. 1983;141(6):1311-1312. <http://doi.org/10.2214/ajr.141.6.1311>

3 INTERVENÇÕES PARA TRATAR A OCLUSÃO TROMBÓTICA EM CATETERES VENOSOS CENTRAIS DE LONGA PERMANÊNCIA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM CÂNCER: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE²

3.1 INTRODUÇÃO

Cateteres venosos centrais (CVC) têm sido utilizados há mais de três décadas na oncologia pediátrica e são considerados dispositivos essenciais para o manejo apropriado de crianças com câncer, sendo comumente instalados para administração de medicamentos, coleta de amostras de sangue e suporte nutricional^{5,38-39}. Entretanto, esses dispositivos estão associados com uma variedade de complicações, incluindo oclusões⁴⁰.

Pode ocorrer como resultado da formação de trombos ou por causas não-trombóticas, como mal posicionamento do cateter ou precipitação intraluminal de medicamentos. As disfunções mais frequentes em cateteres pediátricos são os trombos murais, trombos intraluminais e na ponta do CVC ou trombos causados por bainhas de fibrina⁴. A oclusão do CVC pode resultar em incapacidade de aspirar sangue e/ou infundir substâncias².

Estudos relatam que a oclusão trombótica do CVC é uma das complicações mais frequentes, ocorrendo em 20% a 40% dos cateteres implantados em crianças⁴¹. A oclusão de um CVC pode levar à infecção, tromboembolismo, síndrome pós-flebítica, disfunção do cateter, ou propagação do trombo, resultando em trombose venosa profunda^{39,42}.

A troca ou retirada de um CVC ocluído em uma criança doente pode levar à interrupção da terapia, uso de sedação/anestesia geral, intervenções cirúrgicas repetidas e aumento expressivo dos custos associados ao prolongamento do tratamento e procedimentos adicionais⁴³. O tratamento da oclusão de um CVC é menos oneroso e mais rápido que a remoção cirúrgica e troca do cateter, com redução dos riscos de eventos adversos ao paciente⁴⁴.

A terapia fibrinolítica vem sendo utilizada há mais de 20 anos no tratamento da oclusão de CVC. O sistema fibrinolítico em crianças é um sistema dinâmico,

² Os dados contidos nesse capítulo fazem parte do artigo "Interventions for occluded central venous catheter in pediatric cancer patient: a meta-analysis" submetido à revista "Pediatrics".

idade-dependente, com características únicas que influenciam acentuadamente a resposta a agentes trombolíticos⁴⁵. Ademais, os mecanismos fisiopatológicos da trombose em crianças são diferentes quando comparados aos ocorridos em adultos. Apesar disso, geralmente, os protocolos de administração de agentes trombolíticos para a restauração da função de cateteres disfuncionais em crianças com câncer são empíricos, extrapolados dos guidelines para adultos, e as terapias trombolíticas diferem em relação ao tipo de droga utilizada, suas dosagens e duração dos tratamentos^{4,45}.

Uma revisão sistemática (RS)¹⁵ que avalia as intervenções para restauração da perviedade de CVC ocluídos já foi publicada anteriormente. Entretanto, essa revisão utilizou um número reduzido de estudos, sendo todos ensaios clínicos randomizados, abordando de forma generalizada o manejo da oclusão trombótica, sem levar em consideração o tipo de cateter, a idade ou a condição clínica do paciente. Ademais, novas tecnologias e estudos foram desenvolvidos desde sua publicação, sendo necessário sua atualização.

Assim, o objetivo dessa RS foi identificar as intervenções utilizadas no tratamento de eventos trombóticos em cateteres venosos centrais de longa permanência (CVC-LP) em pacientes pediátricos com câncer.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Protocolo e Registro

Essa RS foi escrita de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) Checklist*¹⁶. O protocolo foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews*⁴⁶ (PROSPERO) sob o número CRD42018083555.

3.2.2 Pergunta PICO

A questão norteadora dessa RS foi baseada na estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação e *Outcome/Desfecho*): “Quais são as diferentes intervenções (I) usadas para restaurar a perviedade do cateter (O) em pacientes pediátricos com câncer com cateteres venosos centrais de longa permanência obstruídos (P)?”

3.2.3 Critérios de Elegibilidade

3.2.3.1 Critérios de Inclusão

Foram selecionados artigos cujos estudos fossem ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, ou estudos observacionais desenvolvidos em pacientes com câncer (crianças e adolescentes [idade inferior a 18 anos]), portadores de CVC-LP (tunelizados ou totalmente implantados) ocluídos. Intervenções para tratar eventos trombóticos incluíram substâncias farmacológicas e não-farmacológicas. A recuperação da perviedade do cateter foi considerada como a habilidade de infundir pelo menos três (3) mililitros de solução salina e aspirar um (1) mililitro de sangue. Não houve restrições, na busca, relativas ao idioma ou período de publicação.

3.2.3.2 Critérios de Exclusão

Os estudos foram excluídos em duas fases. Na fase 1 (leitura de títulos e resumos) foram aplicados os seguintes critérios de exclusão: 1) estudos com portadores (crianças, adolescentes, adultos e idosos) de cateteres venosos centrais de curta permanência, cateteres de hemodiálise, cateter venoso central de inserção periférica (PICC), cateter para aférese, cateter umbilical ou cateter arterial, ou diferentes tipos de cateter no mesmo estudo; 2) estudos em adultos ou com população mista, onde não seja possível a extração fidedigna dos dados; 3) estudos que avaliaram intervenções para a prevenção de eventos trombóticos; 4) revisões de literatura, cartas ao editor, relatos e séries de casos e protocolos.

Na fase 2 (leitura de texto completo) foram aplicados critérios de exclusão adicionais: 5) estudos com desfechos diferentes da restauração da perviedade do cateter; 6) estudos com dados duplicados; 7) estudos não desenvolvidos em pacientes com câncer; 8) estudos com dados incompletos sobre a população ou o tipo de cateter utilizados.

3.2.3.3 Fontes de Informação

Foram desenvolvidas estratégias de busca individuais e detalhadas para cada base de dados: CINAHL, Cochrane CENTRAL, LILACS, Livivo, PubMed, Scopus e Web of Science. A busca na literatura cinzenta foi realizada usando o Google Scholar, Open Grey e ProQuest Thesis and Dissertations. A busca foi realizada em

16 de fevereiro de 2018. As referências citadas nos estudos incluídos também foram checadas. Ademais, foram encaminhados e-mails para experts no tema afim de receber indicações de estudos relevantes para a revisão.

3.2.3.4 **Busca**

Truncamentos e combinações de palavras foram selecionados e adaptados para a busca em cada base de dados (Apêndice C). O gerenciamento de todas as referências foi feito com um software especializado (EndNote X7, Thomson Reuters, New York, USA) e as duplicatas foram removidas.

3.2.3.5 **Seleção dos Estudos**

A seleção foi executada em duas fases. Na fase 1, dois revisores (A.C.C.C., N.N.P.V) avaliaram, de forma independente, os títulos e resumos de todas as referências obtidas a partir das buscas nas bases de dados. As referências que não atenderam aos critérios de inclusão foram descartadas. Na fase 2, os mesmos revisores aplicaram os critérios de inclusão na avaliação do texto completo dos artigos. A lista de referências dos estudos selecionados também foi avaliada criticamente por ambos os examinadores (A.C.C.C., N.N.P.V). Qualquer discordância ocorrida na primeira ou segunda fase foi resolvida por meio de discussão e acordo mútuo entre os autores. Quando não foi possível chegar a um consenso, o terceiro revisor (C.I.V.) foi chamado para que a decisão final fosse alcançada.

3.2.3.6 **Processo de Coleta de Dados**

Dois revisores (A.C.C.C., N.N.P.V) de forma independente coletaram os dados dos estudos selecionados. O terceiro revisor (C.I.V.) verificou as informações colhidas. Para todos os artigos incluídos, os seguintes dados foram coletados: características dos estudos (autor, ano, país de publicação e tipo de estudo), características da amostra (tamanho amostral, tipo de cateter e número de CVC ocluídos), características da intervenção (tipo de droga, dose, tempo de infusão, tempo de seguimento), características do desfecho (eficácia [restauração da perviedade do cateter] e segurança), e conclusão principal. Quando algum dado apresentou-se incompleto ou não pôde ser extrapolado, foram realizadas tentativas de contato com os autores, por e-mail, para obtenção dos dados necessários.

3.2.3.7 Risco de Viés dos Estudos Individuais

A metodologia dos estudos selecionados foi avaliada usando o *Methodological Index for Non-randomized studies* (MINORS)¹⁹ para os ensaios clínicos não-randomizados e estudos observacionais. Dois revisores (A.C.C.C., N.N.P.V) avaliaram, de forma independente, a qualidade de cada artigo incluído. Para o julgamento do risco de viés, os itens foram pontuados com “0” (não relatado), “1” (relatado, mas de forma inadequada) ou “2” (relatado de forma adequada). A pontuação final ideal seria de 16 para os estudos não comparativos e de 24 para os estudos comparativos. Divergências entre os revisores foram resolvidas por meio da avaliação do terceiro revisor (C.I.V.).

3.2.3.8 Sumário das Medidas

Os desfechos de eficácia foram expressos por meio de frequência percentual, representando os casos de restauração da função do cateter, em todos os estudos incluídos.

3.2.3.9 Síntese dos Resultados

A partir dos dados obtidos, após avaliação da heterogeneidade entre os estudos, a realização da metanálise foi planejada utilizando o software estatístico MedCalc versão 14.8.1 (MedCalc Software, Ostend, Belgium). A heterogeneidade foi calculada com o I^2 (teste estatístico de inconsistência), seguindo o *Cochrane Guidelines*²⁰ e um valor acima de 50% foi considerado um indicador de heterogeneidade substancial entre os estudos, indicando que o efeito randômico deveria ser utilizado. Quando o I^2 é menor que 50%, o efeito fixo é recomendado. O MedCalc proporciona a análise tanto pelo efeito fixo quanto randômico, então o modelo foi escolhido de acordo com o I^2 . O nível de significância estatística utilizado foi de 5%.

3.2.3.10 Confiança na Qualidade da Evidência Gerada

O nível de qualidade da evidência gerada foi analisado utilizando o *"Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation"* (GRADE)²¹. A *Summary of Findings table* foi produzida com o software GRADEpro (McMaster University, Hamilton, Canada).

3.3 RESULTADOS

3.3.1 Seleção dos Estudos

Na fase 1, 3601 artigos foram identificados a partir da busca em todas as bases de dados. Após a remoção das duplicatas, 2936 estudos foram submetidos à leitura de títulos e resumo. A busca na literatura cinzenta identificou 239 artigos, entretanto nenhum deles atendeu aos critérios de inclusão estabelecidos. A partir da lista de referências dos estudos incluídos, 23 artigos adicionais foram selecionados para a fase 2. Após três tentativas consecutivas de contato por e-mail, em um período de um mês, não obtivemos respostas dos experts; assim, nenhum artigo foi incluído a partir desse tipo de busca. Subsequentemente, 49 artigos foram submetidos à leitura de texto completo e 39 foram excluídos (Apêndice D). Ao final, apenas dez estudos atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos na análise qualitativa e nove estudos na análise quantitativa (metanálise). O fluxograma do processo de identificação, inclusão e exclusão dos estudos está descrito na Figura 7.

3.3.2 Características dos Estudos

Dos 10 estudos selecionados, seis são ensaios clínicos^{43,47-48,51-52,55} e quatro são estudos observacionais, sendo que três foram conduzidos com avaliação dos prontuários clínicos dos pacientes^{49-50,53} e um estudo era do tipo coorte⁵⁴. O número de CVC-LP utilizados nos estudos variou de 4⁴⁷ a 160⁴³, em um total de 451 cateteres em 747 pacientes incluídos. Entre os CVC-LP utilizados, 218 (48,3%) era tunelizados e 233 (51,7%) eram totalmente implantados, com diferentes tipos de oclusão: oclusão parcial (quatro estudos), parcial ou oclusão completa (seis estudos). A principal finalidade para o uso do cateter venoso central foi a infusão de quimioterapia. Na maioria dos estudos não havia descrição sobre o tipo de câncer apresentado pela população (347 pacientes, 46,4%); entre os estudos em que havia esse dado, o tipo de câncer com maior prevalência foi a leucemia (66, 8,8%).

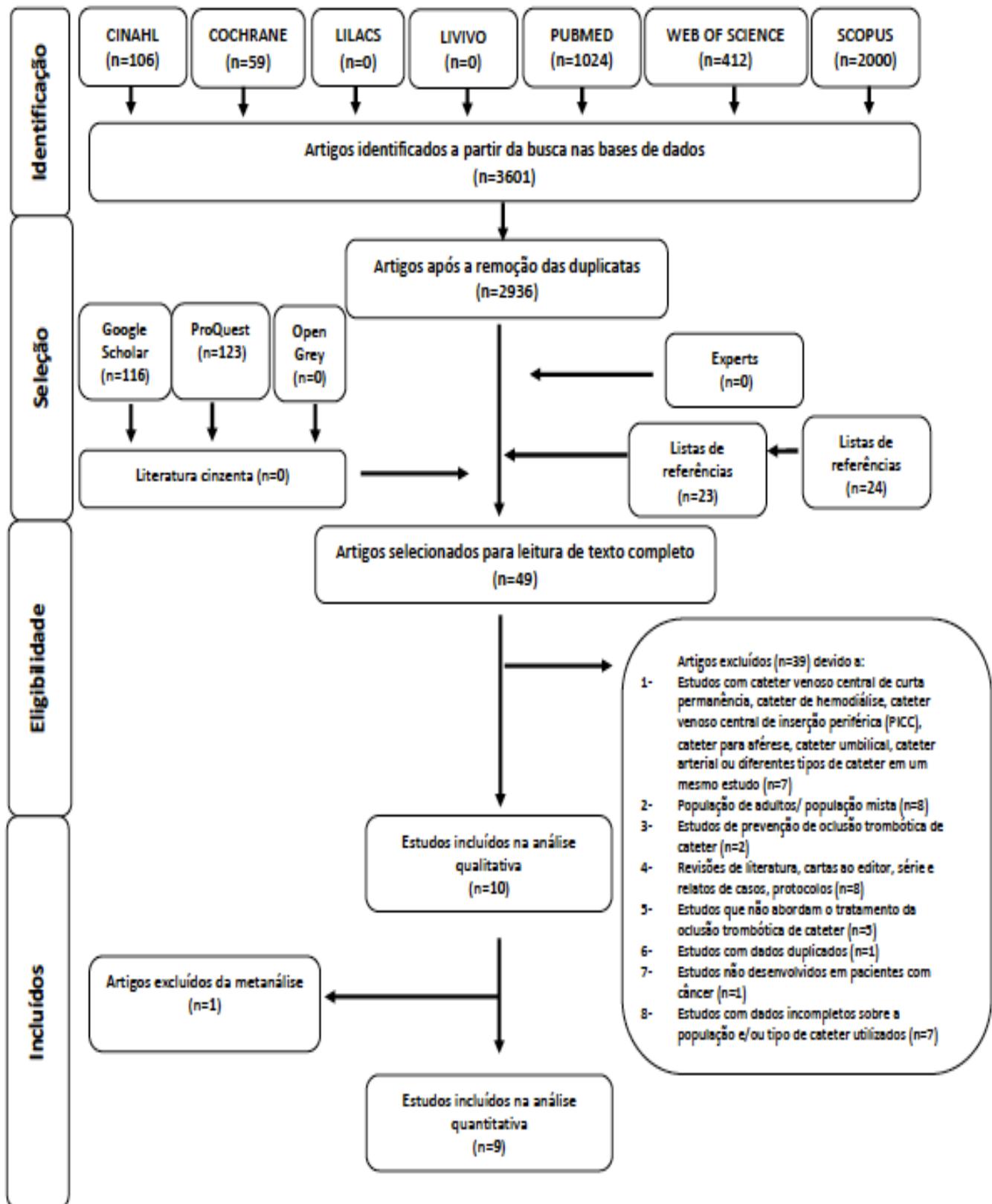


Figura 7- Fluxograma de busca de artigos na literatura e critérios de seleção (adaptado do PRISMA)

As drogas usadas na restauração da perviedade do cateter foram a alteplase (t-PA, n=6)^{43,47,49-51,53}, a uroquinase (UK, n=3)^{48,52,55} e a estreptoquinase (SK, n=1)⁵⁴.

Todos os estudos avaliaram a eficácia dos trombolíticos sem grupo controle. Apenas um estudo⁵² utilizou a mesma droga (UK) em três grupos diferentes com dois regimes de infusão.

O objetivo dos estudos incluídos foi avaliar a eficácia e segurança das drogas trombolíticas na restauração da função do cateter, em diferentes doses e diferentes tempos de infusão. A taxa de restauração da perviedade do cateter variou de 50%⁵⁴ a 97,5%⁵¹, com tempo de administração entre 30 minutos^{43,49-50,52} a 48 horas⁴⁸. Em dois artigos^{43,49} houve relato de eventos adversos relacionados a alteplase, como sepse, ruptura do cateter e discrasia sanguínea. Não houve descrição de outros eventos adversos nos demais estudos. O sumário das características descritivas dos estudos incluídos está disposto na Tabela 1.

3.3.3 Risco de viés dos Estudos Incluídos

Três estudos^{47,51,55} foram classificados como tendo alto risco de viés, porque obtiveram oito pontos ou menos (50% do total da pontuação); já outros três estudos^{43,52,54} foram classificados como de baixo risco de viés, porque obtiveram entre 13 e 18 pontos. A Figura 8 apresenta maiores informações sobre os critérios utilizados no MINORS¹⁹.

Tabela 4 – Sumário das características descritivas dos estudos incluídos (n=10) (continua)

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS		CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA		CARACTERÍSTICAS DA INTERVENÇÃO			CARACTERÍSTICAS DO DESFECHO		CONCLUSÃO
Autor, Ano; País	Desenho do estudo	Tamanho da amostra n (# de CVC ocluídos)	Tipo de cateter (n)	Tipo de droga (dose)	Tempo de infusão (em horas)	Tempo de seguimento	Eficácia	Segurança	
Atkinson et al, 1990; EUA	ECNR	25 (4)	CTI (1) e CT (3) refratários ao tratamento com um bolus inicial de 10.000 UI de UK	Alteplase (2 mg/ 2 mL) – até 2 doses	4	-	Taxa total de restauração da função do cateter = 75% (3/4)	Não foram encontradas anormalidades nos fatores de coagulação ou complicações hemorrágicas neste grupo de pacientes.	Alteplase tende a ser um agente trombolítico seguro e efetivo no tratamento de CVC ocluídos.
Bagnall et al, 1989; EUA	ECNR	58 (12)	CTI (2) e CT (10) refratários ao tratamento com duas doses de UK (5000 UI/mL e 10000 UI/ 2 mL)	Uroquinase – infusão contínua (200 UI/Kg por lúmen, por hora) – até 2 infusões	24 48	-	Taxa global de restauração da função do cateter = 91,7% (11/12)	Não foram observadas complicações hemorrágicas, nem reações febris durante a terapia.	A uroquinase em baixa dose parece ser segura e efetiva na restauração de cateteres venosos centrais ocluídos em crianças.
Blaney et al, 2006; EUA	ECNR	310 (160)	CTI (160)	Alteplase (2 mg/ 2 mL para crianças com peso ≥ 30 kg; ou 110% do volume estimado do lúmen do CVC para crianças com peso < 30 kg [não exceder 2 mL]) – até 2 doses	0,5 2 2,5 4	48-96 h	Restauração da função do cateter: -com 0,5 h = 55,6% (89/160) -com 2 h = 75,6% (121/160) -após a segunda dose (2,5 h) = 79,4% (127/160) -após a segunda dose (4 h) = 83,1% (133/160)	No total, nove eventos adversos graves foram relatados em oito pacientes, sendo que dois deles foram considerados pelo pesquisador como relacionados à alteplase (um caso de sepse e um caso de ruptura de cateter). Nenhum paciente apresentou HIC.	A administração da alteplase é segura e efetiva para a restauração da função de CVC em pacientes pediátricos.

Tabela 4 – Sumário das características descritivas dos estudos incluídos (continuação)

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS		CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA		CARACTERÍSTICAS DA INTERVENÇÃO			CARACTERÍSTICAS DO DESFECHO		CONCLUSÃO
Autor, Ano; País	Desenho do estudo	Tamanho da amostra n (# de CVC ocluídos)	Tipo de cateter (n)	Tipo de droga (dose)	Tempo de infusão (em horas)	Tempo de seguimento	Eficácia	Segurança	
Chesler et al, 2002; EUA	Estudo observacional retrospectivo (revisão dos prontuários médicos dos pacientes e dos registros da farmácia clínica)	42 (42)	CT (40) CTI (2)	Alteplase (0,5 mg/ 1 mL) – até 2 doses	0,5 1	30 dias	Taxa de restauração total da função do cateter = 88,1% (37/42)	Reações adversas mínimas relacionadas à alteplase foram observadas. Não houve eventos alérgicos, anormalidades nos tempos de protrombina ou tromboplastina parcial, ou nos níveis de fibrinogênio, nem aumento de eventos hemorrágicos nas primeiras 48 h após a infusão, exceto por um paciente.	A alteplase na dose de 0,5 mg, não ajustada conforme o volume do lúmen do CVC, é segura e efetiva em crianças pequenas com câncer.
Fisher et al, 2004; EUA	Estudo observacional retrospectivo (revisão dos prontuários médicos dos pacientes)	22 (14)	CT (9) CTI (5)	Alteplase (1 mg/ 1 mL) – até 2 doses	0,5 a 3	24 h	Restauração da função do cateter após uma ou duas doses = 92,8% (13/14)	Nenhum evento adverso foi observado após a infusão da alteplase.	A alteplase foi segura e efetiva na restauração da perviedade de CVC ocluídos em crianças.
Iqbal et al, 2002; Arábia Saudita	ECNR	40 (40)	CT (3) CTI (37)	Alteplase (1 mg/mL para crianças com peso > 10 kg e 0,5 mg/ 0,5 mL para crianças com peso < 10 kg) – até 2 doses	1 a 2	-	Restauração da função do cateter após uma ou duas doses = 97,5% (39/40)	Não foram observados eventos adversos.	A alteplase criopreservada parece ser segura e efetiva na dose utilizada no estudo (1 mg/ 1 mL) para restaurar a perviedade de cateteres venosos centrais ocluídos em pacientes pediátricos com câncer.

Tabela 4 – Sumário das características descritivas dos estudos incluídos (continuação)

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS		CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA		CARACTERÍSTICAS DA INTERVENÇÃO			CARACTERÍSTICAS DO DESFECHO		CONCLUSÃO
Autor, Ano; País	Desenho do estudo	Tamanho da amostra n (# de CVC ocluídos)	Tipo de cateter (n)	Tipo de droga (dose)	Tempo de infusão (em horas)	Tempo de seguimento	Eficácia	Segurança	
Molinari et al, 2004; Itália	ECNR	84 (84)	CT (84)	Uroquinase Intraluminal (UK-IL) (5000 UI/mL ou 25.000 UI/mL) UK Sistêmica em baixa dose (UK-S) (1000 UI/kg/h) – até 4 infusões	0,5 (UK-IL) 3 (UK-S)	20 dias	Restauração da função do cateter: -UK-IL (5000 UI/mL) = 89,4% (42/47) -UK-IL (25.000 UI/mL) = 97% (33/34) p=0,393 -UK-S = 77,8% (7/9)	Nenhum episódio de sangramento foi relatado.	A dose de 5000 UI de UK-IL foi tão efetiva quanto a de 25.000 UI para resolver a oclusão de CVC tunelizados e o tratamento sistêmico com uroquinase pode resgatar uma proporção significativa de CVC refratários ao tratamento com UK-IL ou que estão aparentemente com oclusão do tipo completa.
Peng et al, 2011; Austrália	Estudo observacional retrospectivo (revisão de prontuários médicos dos pacientes)	89 (62)	CT (36) CTI (26)	Alteplase (0,5 mg/ 2mL ou 0,5 mg/ 2 mL ou 2 mg/ 2mL ou 2 mg/ 3 mL, de acordo com o protocolo utilizado na prática clínica) – até 2 doses	< 2 2 to 4 > 4	48 h	Restauração da função do cateter após a primeira dose = 66,1% (41/62) Restauração da função do cateter após a segunda dose = 75,8% (47/62)	Não houve casos de HIC, eventos embólicos ou mortes nas primeiras 48 h de tratamento, que tenham sido atribuídas à infusão da alteplase.	A alteplase é segura e efetiva no tratamento de CVC ocluídos, porém é menos efetiva em CTI (ports). O tratamento de CVC ocluídos pode estender o uso do cateter por meses ou anos, prevenindo custos e procedimentos traumáticos relacionados à troca do cateter.
Tobiansky et al, 1997; Austrália	Estudo de Coorte	63 (12)	CT e CTI (8)	Estreptoquinase (5000 UI/ mL)	6	Até a remoção do cateter ou até a morte do paciente	Restauração da função do cateter = 50% (4/8)	Não avaliada.	Nesse estudo, a estreptoquinase foi utilizada somente em pacientes com câncer, com sucesso em metade dos casos. Ademais, a perviidade foi mantida por 136 dias, em média (variando de 43 a 261 dias).

Tabela 4 – Sumário das características descritivas dos estudos incluídos (conclusão)

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS		CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA		CARACTERÍSTICAS DA INTERVENÇÃO			CARACTERÍSTICAS DO DESFECHO		CONCLUSÃO
Autor, Ano; País	Desenho do estudo	Tamanho da amostra n (# de CVC ocluídos)	Tipo de cateter (n)	Tipo de droga (dose)	Tempo de infusão (em horas)	Tempo de seguimento	Eficácia	Segurança	
Winthrop et al, 1984; Canadá	ECNR	14 (21)	CT (21)	Uroquinase (5000 UI/ 2 mL)	2	-	Restauração da função do cateter = 66,7% (14/21)	Não houve casos de sangramento ou reações alérgicas.	A uroquinase pode ser utilizada de forma segura e efetiva para a restauração da perviedade de cateteres em pacientes pediátricos.

U = unidade(s); UI = unidade internacional(s); mL = mililitros; mg = miligramas; kg = quilograma(s); h = hora(s); CVC(s) = cateter venoso central(s); CT = cateter tunelizado; CTI = cateter totalmente implantado; UK = uroquinase; HIC = hemorragia intracraniana; ECNR = ensaio clínico não-randomizado.

	A clearly stated aim	Inclusion of consecutive patients	Prospective collection of data	Endpoints appropriate to the aim of the study	Unbiased assessment of the study endpoint	Follow-up period appropriate to the aim of the study	Loss to follow-up less than 5%	Prospective calculation of the study size
Atkinson et al 1990	?	?	+	?	-	-	+	?
Bagnall et al 1989	+	+	+	?	-	?	+	?
Blaney et al 2006	+	+	+	+	-	+	?	+
Chesler et al 2002	+	?	?	+	-	+	+	-
Fisher et al 2004	+	?	?	+	-	+	+	-
Iqbal et al 2002	+	?	?	?	-	-	-	?
Molinari et al 2004	+	+	+	+	-	+	+	?
Peng et al 2011	+	?	?	+	-	+	?	-
Tobiansky et al 1997	+	+	+	+	-	+	+	?
Winthrop et al 1984	?	-	?	?	-	-	-	-

+ Relatado de forma adequada;
 ? Relatado de forma inadequada;
 - Não relatado

Figura 8- Critérios para a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos utilizando o MINORS

3.3.4 Resultados por Estudo Incluído

A maioria dos estudos incluídos utilizou a alteplase para a restauração da função do cateter ocluído. Atkinson⁴⁷ foi o estudo com o menor número de cateteres avaliados e usou a droga na dose padrão de 2 mg, em até duas doses, alcançando uma taxa de sucesso de 75%. É importante ressaltar que os CVC utilizados já haviam sido tratados com uma dose de 10.000 UI de UK, sem sucesso. Blaney⁴³ foi o estudo que avaliou o maior número de cateteres, utilizando a mesma dose de alteplase do estudo anterior, obtendo uma taxa global de restauração de 83,1%.

Chesler⁴⁹ alcançou uma taxa alta de sucesso (88,1%), utilizando uma dose mínima de alteplase (0,5 mg). Assim como Fisher⁵⁰, que utilizou uma dose baixa de t-PA (1 mg), obtendo uma taxa de restauração da função do CVC ainda maior (92,8%). Iqbal⁵¹ usou doses entre 0,5 mg e 1 mg, de acordo com o peso do paciente, alcançando a maior taxa de sucesso entre os estudos incluídos (97,5%). Peng⁵³ utilizou a alteplase em doses que variavam de 0,5 mg a 2 mg, conseguindo uma taxa de restauração global de 75,8%.

Bagnall⁴⁸ usou a uroquinase na dose de 200 UI/kg/h em infusão contínua prolongada, com uma taxa de restauração de 91,7%. Os cateteres utilizados nesse estudo haviam sido tratados previamente com bolus consecutivos de UK de 5000 UI e de 10.000 UI, sem sucesso.

Molinari⁵² usou a uroquinase em três diferentes doses e em dois regimes de infusão. CVC parcialmente ocluídos foram divididos em dois grupos, um com a administração da UK na dose de 5000 UI e outro com 25.000 UI. Os CVC com oclusão completa, ou com oclusão refratária aos tratamentos anteriormente descritos, receberam a UK na dose de 1000 UI/kg/h em infusão estendida. As taxas de restauração da função do cateter encontradas nos grupos estudados foi de 89,4%, 97% e 77,8%, respectivamente.

Winthrop⁵⁵ é o estudo com maior tempo de publicação (1984) e utilizou a UK na dose de 5000 UI, obtendo uma taxa de sucesso de 66,7%. Tobiansky⁵⁴ foi o único estudo a usar a estreptoquinase para a trombólise do cateter. A dose utilizada foi de 5000 UI, em bolus, alcançando a menor taxa de restauração entre os estudos incluídos (50%).

3.3.5 Síntese dos Resultados

Entre os dez estudos incluídos, nove foram agrupados para a realização de metanálise. A heterogeneidade encontrada entre os estudos foi significativa (62,86%, IC 23,59-81,95), assim o modelo randômico foi escolhido para a análise estatística. O resultado da metanálise, quando consideradas todas as intervenções, mostrou uma restauração total da função do CVC de aproximadamente 82% (amostra total=393 cateteres) (Figura 9a).

Quando a metanálise por tipo de droga foi realizada, os estudos foram divididos em dois grupos: A (alteplase) e B (uroquinase). A heterogeneidade entre os estudos do grupo A foi substancial (59,86%, IC 1,41-83,65) e os resultados demonstraram uma taxa de sucesso global de cerca de 85% (amostra total=322 cateteres) (Figura 9b). A heterogeneidade encontrada entre os estudos do grupo B foi de 61,32% (IC 0,00-91,03), indicando alta heterogeneidade entre eles. Os resultados da metanálise mostraram uma frequência de restauração da perviedade do cateter de aproximadamente 77% (amostra total=33 cateteres), menor que as encontradas nas outras análises (Figura 9c).

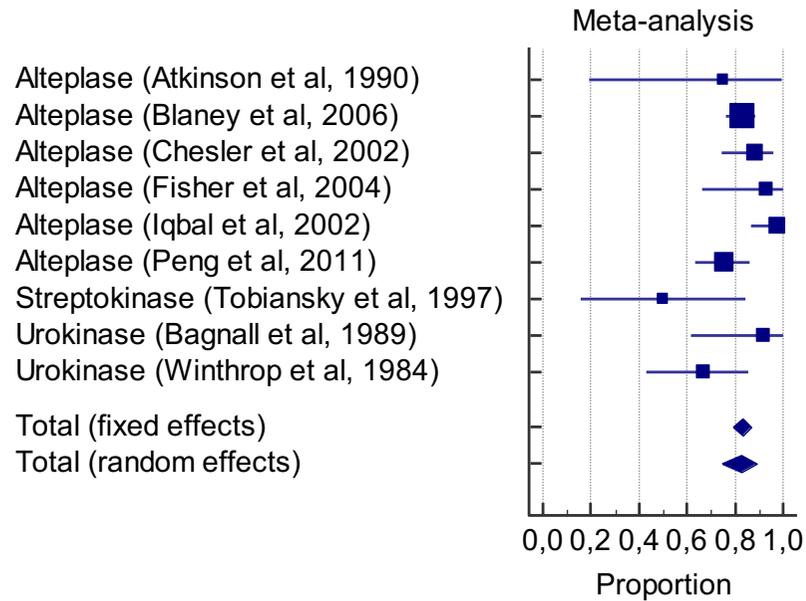
3.3.6 Risco de Viés entre os Estudos

Embora os artigos tenham diferentes delineamentos, o principal problema metodológico está relacionado à população estudada. Todos os estudos incluídos, incluindo os ensaios clínicos, utilizaram amostras de conveniência, sem randomização dos participantes e ausência de grupo controle.

3.3.7 Confiança na Evidência Gerada

A qualidade da evidência avaliada com a GRADE's *Summary of Findings Table* variou de muito baixa a baixa. Essa variação esteve diretamente relacionada com o risco de viés apresentando pelos estudos incluídos, assim como pela heterogeneidade encontrada entre eles (Tabela 5).

a- Restauração da função do cateter considerando todas as intervenções. Amostra = 363 cateteres.

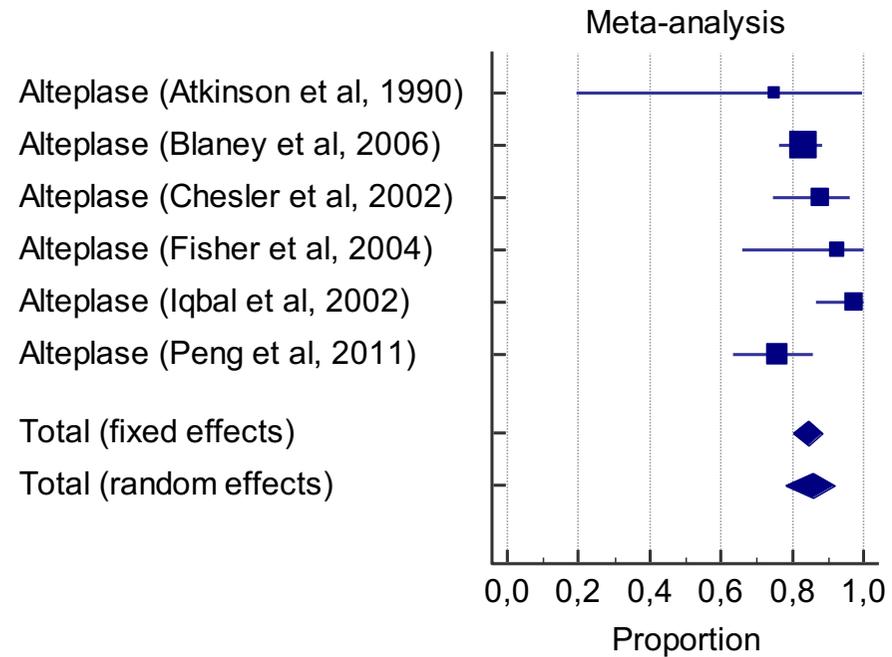


Estudo	Tamanho da amostra	Proporção (%)	95% IC
Alteplase (Atkinson et al, 1990)	4	75,000	19,412 a 99,369
Alteplase (Blaney et al, 2006)	160	83,125	76,406 a 88,575
Alteplase (Chesler et al, 2002)	42	88,095	74,368 a 96,019
Alteplase (Fisher et al, 2004)	14	92,857	66,132 a 99,819
Alteplase (Iqbal et al, 2002)	40	97,500	86,841 a 99,937
Alteplase (Peng et al, 2011)	62	75,806	63,255 a 85,781
Estreptoquinase (Tobiansky et al, 1997)	8	50,000	15,701 a 84,299
Uroquinase (Bagnall et al, 1989)	12	91,667	61,520 a 99,789
Uroquinase (Winthrop et al, 1984)	21	66,667	43,032 a 85,412
Total (efeito fixo)	363	83,092	78,888 a 86,759
Total (efeito randômico)	363	82,393	74,317 a 89,217

Teste de heterogeneidade

Q	21,5424
DF	8
Nível de significância	P = 0,0058
I ² (inconsistência)	62,86%
95% IC para I ²	23,59 a 81,95

b- Restauração da função do cateter utilizando a alteplase. Amostra = 322 cateteres.

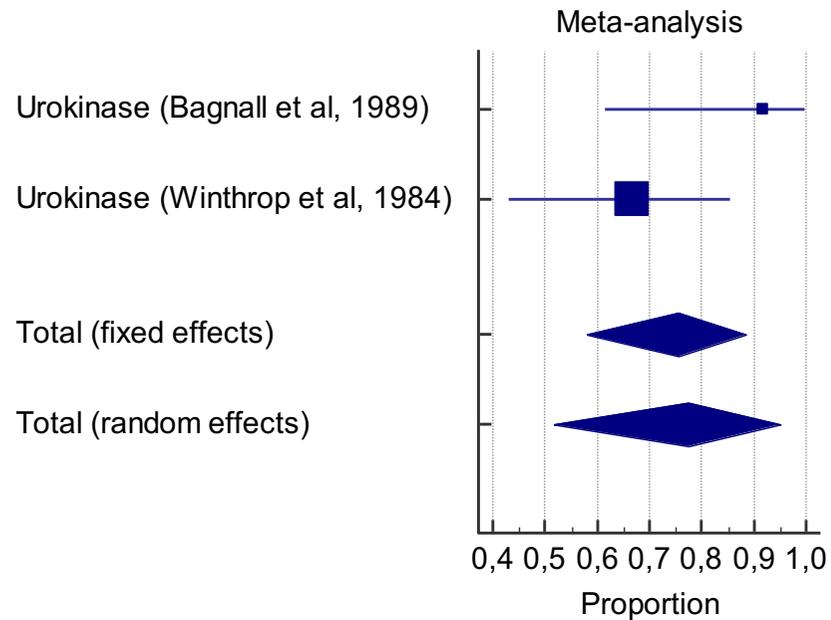


Estudo	Tamanho da amostra	Proporção (%)	95% IC
Alteplase (Atkinson et al, 1990)	4	75,000	19,412 a 99,369
Alteplase (Blaney et al, 2006)	160	83,125	76,406 a 88,575
Alteplase (Chesler et al, 2002)	42	88,095	74,368 a 96,019
Alteplase (Fisher et al, 2004)	14	92,857	66,132 a 99,819
Alteplase (Iqbal et al, 2002)	40	97,500	86,841 a 99,937
Alteplase (Peng et al, 2011)	62	75,806	63,255 a 85,781
Total (efeito fixo)	322	84,569	80,197 a 88,303
Total (efeito randômico)	322	85,771	78,087 a 92,018

Teste de heterogeneidade

Q	12,4552
DF	5
Nível de significância	P = 0,0291
I ² (inconsistência)	59,86%
95% IC para I ²	1,41 a 83,65

c- Restauração da função do cateter utilizando uroquinase. Amostra = 33 cateteres.



Estudo	Tamanho da amostra	Proporção (%)	95% IC
Urokinase (Bagnall et al, 1989)	12	91,667	61,520 a 99,789
Urokinase (Winthrop et al, 1984)	21	66,667	43,032 a 85,412
Total (efeito fixo)	33	75,412	57,964 a 88,335
Total (efeito randômico)	33	77,296	51,448 a 95,135

Teste para heterogeneidade

Q	2,5856
DF	1
Nível de significância	P = 0,1078
I ² (inconsistência)	61,32%
95% IC para I ²	0,00 to 91,03

Figura 9- Metanálise para restauração da função do cateter utilizando todas as intervenções (a), alteplase (b) e uroquinase (c). Resultados dos dois tipos de metanálise: efeitos fixo e randômico.

Tabela 5- GRADE's Summary of Findings Table

Pergunta: Qual é a eficácia das intervenções utilizadas para tratar a oclusão trombotica em CVC-LP em pacientes pediátricos com câncer?

Avaliação da evidência gerada							Qualidade da evidência
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	
Restauração da função do cateter utilizando a terapia trombolítica (todas as intervenções)							
9	Ensaio clínico e estudos observacionais	grave ^a	grave ^b	Não grave	grave ^c	Não identificado	⊕○○○ MUITO BAIXA
Restauração da função do cateter utilizando a alteplase							
6	Ensaio clínico e estudos observacionais	grave ^a	grave ^d	Não grave	Não grave	Não identificado	⊕⊕○○ BAIXA
Restauração da função do cateter utilizando a uroquinase							
2	Ensaio clínico e estudos observacionais	grave ^a	grave ^e	Não grave	Não grave	Não identificado	⊕⊕○○ BAIXA

Explicações:

- a. Todos os estudos são não-randomizados, com ausência de cegamento e de grupo controle
- b. $I^2=62,86\%$
- c. Uso de diferentes doses e diferentes tempos de infusão
- d. $I^2=59,86\%$
- e. $I^2=61,32\%$

3.4 DISCUSSÃO

Eventos trombóticos são problemas significativos e com alta frequência em crianças com câncer e que utilizam CVC. Apesar disso, protocolos para o manejo da oclusão de CVC-LP e trombose relacionada ao cateter não estão definidos e disponíveis para a população pediátrica. Entretanto, agentes trombolíticos com uso estabelecido no tratamento de complicações trombóticas de CVC são adotados como primeira opção para a restauração da perviedade de cateteres ocluídos⁴.

Essa revisão sistemática (RS) investigou as evidências disponíveis sobre as intervenções utilizadas no tratamento de eventos obstrutivos trombóticos em CVC-LP em pacientes pediátricos com câncer. Entre as intervenções utilizadas para restaurar a função do cateter, a alteplase foi a mais frequente, seguida pela uroquinase; sendo que intervenções não-farmacológicas não foram identificadas.

A alteplase (t-PA) é um ativador de plasminogênio tecidual e é considerada como a primeira opção no tratamento não-invasivo da oclusão trombótica de CVC. O benefício da alteplase é a alta especificidade pela fibrina, baixa imunogenicidade e meia-vida sistêmica curta (5 minutos). É uma protease que, em contato com o material fibrinoso, converte o plasminogênio em plasmina, promovendo trombólise⁵⁶.

O uso da alteplase na restauração da função do cateter com oclusão trombótica foi aprovado em setembro de 2001 pela FDA, após dois ensaios clínicos^{35,57}, mas a população utilizada nesses estudos consistia predominantemente de pacientes adultos, emergindo a necessidade de um estudo fase IV que elucidasse melhor a segurança e eficácia da droga na população pediátrica. Os resultados dessa pesquisa⁴³ corroboraram os achados dos estudos anteriores acerca da segurança e eficácia da alteplase na restauração da função do CVC também em crianças, independente de idade, peso ou tipo de cateter utilizado.

A dose de alteplase utilizada para a restauração da perviedade do cateter depende do peso do paciente e do volume de preenchimento (priming) do lúmen ocluído. A dose recomendada pela FDA^{35,57}, pelo fabricante⁵⁸ e pelo *American College of Chest Physicians (ACCP)*⁵⁹ é a administração de até duas doses de 2 mg (2 mL) para pacientes com peso a partir de 30 kg, e até duas doses de 1 mg/1mL para pacientes com peso inferior a 30 kg, sendo que a dose deve ser de até 110% do volume do lúmen ocluído, não excedendo 2 mL. Entretanto, nessa RS, diferenças

na dose utilizada foram observadas, variando de 0,5 mg/0,5 mL a 2 mg/3mL, com diferentes padronizações em relação ao peso da criança, divergindo das recomendações descritas anteriormente.

São encontradas na literatura algumas divergências sobre o tempo de infusão da droga, porém o que é recomendado pela FDA e pelo fabricante é que a alteplase permaneça no interior do dispositivo vascular por 30 minutos; se não houver restauração da função nesse período, são adicionados 90 minutos ao tempo inicial, com um tempo total de 120 minutos para a primeira dose. Se a oclusão do CVC persistir, uma segunda dose intraluminal deve ser administrada por igual período de tempo, estendendo a infusão para 240 minutos⁶⁰. Com algumas pequenas variações, a maioria dos estudos com alteplase, incluídos nessa RS, a utilizaram de acordo com os intervalos de tempo recomendados.

A eficácia da alteplase na restauração da função do CVC, após a administração de duas doses, variou de 78% a 85% nos estudos conduzidos nas últimas duas décadas⁶⁰. Nessa RS, as taxas de sucesso encontradas oscilaram entre 75% e 97%, com doses e tempos de infusão variados entre os estudos incluídos.

A alteplase foi geralmente bem tolerada nos ensaios clínicos desenvolvidos na população pediátrica, com relatos de baixa incidência de eventos adversos, como sepse, sangramentos leves (gastrointestinal, hematomas), febre e trombose venosa⁶⁰. Entre os estudos incluídos nessa revisão, foram relatadas reações adversas relacionadas à droga consideradas sérias; são elas: um caso de sepse e um caso de ruptura de cateter. Especial atenção deve ser dada à sepse, devido à correlação positiva observada entre o uso da alteplase para o tratamento de cateteres ocluídos e o desenvolvimento de infecção de corrente sanguínea associada ao CVC⁶¹. Essa associação provavelmente ocorre devido ao potencial do trombo conter biofilme, transformando a alteplase em um veículo de disseminação microbiana quando infundida no cateter ocluído⁶¹.

Embora variações nas doses e tempos de infusão tenham sido encontradas, os estudos consideram o uso da alteplase seguro e efetivo na restauração da perviedade de CVC ocluídos. Entretanto, deve-se considerar o risco de sangramento associado com a terapia trombolítica, especialmente quando a droga é utilizada em crianças abaixo de dois anos e com baixo peso (menor que 10 kg), já que existem poucos estudos realizados com essas populações. O risco de trombose do cateter e

suas complicações associadas são significativamente maiores em crianças menores e com baixo peso. O risco elevado está associado ao relativo maior tamanho do cateter comparado ao pequeno lúmen de seus vasos, níveis plasmáticos reduzidos de plasminogênio e antitrombina III e baixo fluxo do cateter quando comparado ao inserido em crianças maiores⁶². Ademais, há um risco de infusão sistêmica da alteplase nesse grupo devido ao priming reduzido dos cateteres pediátricos.

Até 1999, a uroquinase era utilizada mundialmente nos centros pediátricos para o tratamento da oclusão trombótica. Entretanto, em janeiro desse mesmo ano, a FDA retirou a droga do mercado devido à suspeita de transmissão de agentes infecciosos associado ao uso da UK⁶³. A uroquinase é um tipo de ativador de plasminogênio que também converte o plasminogênio plasmático em plasmina, com uma meia-vida de cerca de 12 minutos. Embora a UK derivada de células humanas tenha sido retirada do mercado na década de 90, essa forma ainda está disponível para o uso na Europa; tendo sido substituída pela forma recombinante derivada de células não-humanas na América do Norte, em consonância com as recomendações da FDA⁴⁵.

Estudos têm relatado o uso da UK em diferentes doses, tanto para a administração intraluminal (bolus) quanto para a infusão sistêmica estendida, com tempos de infusão variados⁴. As recomendações da Associação Italiana de Oncologia e Hematologia Pediátrica (AIOHP) indicaram o uso da UK para o tratamento da oclusão trombótica de CVC na dose de 5000 UI/mL, em bolus, com infusão de 15-60 minutos (recomendação IIB). No caso de oclusão persistente, refratária à trombólise intraluminal e na ausência de trombose venosa relacionada ao cateter, indica-se a infusão sistêmica de UK na dose de 1000 UI/kg/h por 3 horas, podendo ser repetida e estendida até 12 horas, ou na dose de 200 UI/kg/h por até 24 horas (recomendação IIB)⁴. Entre os estudos incluídos nessa RS, a maioria das doses utilizadas estavam de acordo com a literatura. Para a infusão intraluminal, variou entre 5000 UI/mL, com eficácia de 66,7% a 89,4%, e 25.000 UI/mL com eficácia de 97%, sem diferença estatística entre os grupos estudados ($p=0,393$). No caso da infusão sistêmica, as doses variaram entre 200 UI/kg/mL, com eficácia de 91,7%, e 1000 UI/kg/mL, com eficácia de 77,8%; ressaltando que os cateteres utilizados nesses estudos (infusão sistêmica) já haviam sido previamente tratados com UK em bolus.

Um estudo⁶³ conduzido em diversos centros pediátricos de oncologia/hematologia relatou baixa incidência de complicações associadas ao uso da UK (9%). Reações alérgicas, febre e tremores, geração de micro êmbolos e eventos hemorrágicos leves foram descritos. De acordo com o fabricante, o uso da uroquinase está contraindicado em pacientes com tumores no sistema nervoso central, devido a risco de hemorragia intracraniana⁶³. Entretanto, nenhum relato sobre essa restrição de uso ou sobre a ocorrência de eventos hemorrágicos graves foi encontrado nos estudos incluídos nessa revisão. Ademais, nenhum evento adverso relacionado à droga foi relatado nos estudos dessa RS.

Estudos conduzidos na década de 90 descreveram que alguns cateteres ocluídos podem ter sido submetidos a múltiplos tratamentos com UK⁶³. Consequentemente, esse tratamento parcial da oclusão trombótica pode ter gerado lise inadequada do trombo e formação de biofilme infeccioso, aumentando assim o risco de infecção de corrente sanguínea associada ao CVC e complicações associadas⁶³. Complicações infecciosas relacionadas ao uso da UK não foram relatadas nos estudos dessa RS.

A estreptoquinase, um agente trombolítico produzido pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo C, é um polipeptídeo de cadeia única que reage com o plasminogênio circulante, convertendo-o em plasmina e formando complexos SK-plasmina. Esse complexo tem uma atividade trombolítica superior quando comparado à plasmina, não sendo inativado pela antiplasmina alfa₂ e pela macroglobulina alfa₂. A SK possui meia-vida de 18 a 30 minutos, com um efeito de lise associado de 82 a 184 minutos⁴⁵. A droga foi amplamente utilizada entre as décadas de 70 e 80; entretanto, induz à formação de anticorpos que levam à resistência ao tratamento, além do desenvolvimento de reações alérgicas, como febre, hipotensão, urticária e broncoespasmo, após infusões repetidas⁴⁵. Portanto, a SK não é considerada uma boa alternativa para o tratamento da oclusão trombótica de CVC, seja na população adulta ou pediátrica, devido aos alertas emitidos pela FDA sobre o grave risco de anafilaxia com risco de morte, associados à droga⁶². O único estudo com estreptoquinase, incluído nessa RS, obteve uma taxa de sucesso de 50%; entretanto, não houve avaliação e seguimento da população quanto à ocorrência de eventos adversos relacionados à droga.

A partir da avaliação dos dados obtidos na análise qualitativa, taxas similares de restauração da função do CVC foram observadas entre os estudos que utilizaram

a alteplase e os que utilizaram a uroquinase, com um decréscimo evidente na eficácia quando a estreptoquinase foi usada. Entretanto, quando os dados foram avaliados a partir da metanálise, houve uma discreta superioridade da alteplase, droga mais utilizada nos estudos incluídos, em relação a UK.

A despeito da alta heterogeneidade de doses utilizadas entre os trombolíticos estudados, o tempo de administração dessas drogas deve ser um fator a ser considerado na prática clínica, uma vez que um tempo de infusão menor otimiza o uso de recursos humanos e materiais, além de minimizar atrasos no tratamento, custos e complicações associadas.

A segurança é um fator fundamental, especialmente na população pediátrica. Embora os estudos incluídos nessa RS, assim como na literatura em geral, considerarem a terapia trombolítica segura para a restauração da perviedade de cateteres ocluídos, maior vigilância e protocolos de seguimento devem ser instituídos quando essas drogas são utilizadas em crianças. A ausência de protocolos clínicos bem estabelecidos, concentrações variadas das drogas, as quais nem sempre estão adequadas ao peso da criança ou ao priming do CVC ocluído, a escassez de estudos desenvolvidos em populações mais vulneráveis (baixo peso e muito jovens) induzem a um maior risco de eventos adversos, especialmente eventos hemorrágicos, associados à terapia trombolítica.

Outro importante fator que deve ser considerado no uso dos trombolíticos na prática clínica é o seu custo-efetividade. Apesar da eficácia e da segurança demonstradas na população pediátrica, o custo das drogas pode ser um impedimento ao seu uso em alguns centros. No caso da alteplase, a droga mais utilizada nessa população, apesar de seu custo elevado, um estudo³⁷ demonstrou que seu uso na restauração da função de CVC-LP ocluídos representa redução significativa dos custos hospitalares quando comparado à troca ou retirada do cateter. Esse estudo demonstrou custo-benefício no uso da alteplase, não só na redução do tempo de hospitalização, mas também na redução do uso de outros serviços como radiologia, laboratório, cuidados de enfermagem e recursos materiais em geral³⁷. No caso da uroquinase, um estudo⁶⁴ mostrou que seu uso na população pediátrica foi bastante custo-efetivo, com uma alta taxa de restauração da função do CVC (98%), com custos estimados para a administração da droga de aproximadamente 54 dólares, enquanto os custos estimados para a troca do cateter foram de cerca de 1200 dólares⁶⁴.

Como limitação dessa revisão ressalta-se a exclusão de estudos de referência com populações grandes e representativas, assim como com o uso de outros trombolíticos não descritos nessa RS, os quais atendiam ao desfecho principal do nosso estudo (restauração da função de CVC ocluídos). Entretanto, alguns desses estudos apresentavam população mista, outros trabalharam com diferentes tipos de cateteres (curta e longa duração), não sendo possível extrair de forma fidedigna os dados necessários para atender aos critérios de inclusão dessa RS. Ademais, alguns artigos que utilizaram a população e/ou os cateteres de nosso interesse não descreveram seus resultados de forma que os dados necessários à realização das análises qualitativa e quantitativa pudessem ser extraídos. Mesmo após contato com os autores, por e-mail, não foi possível agregar esses dados à revisão.

Todos os estudos incluídos possuíam risco de viés relacionado à população estudada (ausência de randomização, de cegamento e de grupo controle) e devido à grande heterogeneidade encontrada entre as doses e tempos de infusão utilizados, a qualidade da evidência gerada não foi substancial. Assim, a evidência encontrada tende a reiterar o sucesso da terapia trombolítica na população estudada, com uma discreta superioridade da alteplase em relação à uroquinase. Contudo, não há dados suficientes para a construção de protocolos robustos com a droga, concentração e tempo de infusão mais adequados para a restauração da função de cateteres ocluídos, a fim de padronizar e guiar a prática clínica.

3.5 CONCLUSÃO

Diante das evidências obtidas, as intervenções mais comuns utilizadas para o tratamento da oclusão trombótica de cateter em pacientes pediátricos com câncer foram a alteplase e a uroquinase. Os estudos incluídos nessa revisão sistemática demonstraram que a trombólise é efetiva e potencialmente segura nessa população, com uma pequena superioridade da alteplase, quando comparada à uroquinase, na restauração da perviedade do cateter.

Embora a terapia trombolítica seja utilizada há várias décadas na população pediátrica para a restauração da função de cateteres, não foi possível obter subsídios suficientes para padronizar protocolos clínicos para essa terapia.

Apêndice C - Estratégias de busca realizadas nas bases de dados CINAHL, COCHRANE CENTRAL, LILACS, Livivo, PUBMED, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, GOOGLE SCHOLAR, PROQUEST e OpenGrey, em 16 de fevereiro de 2018.

CINAHL		
	Estratégia de busca	Resultados
	Busca (S1 AND S2 AND S3)	106
S3	((("child" OR "children" OR "infant" OR "infants" OR "pediatrics" OR "pediatric population" OR "adolescent" OR "adolescents" OR "adolescence" OR "youth" OR "youths" OR "teen" OR "teens" OR "teenager" OR "teenagers"))	340.811
S2	(((((("tissue plasminogen activator" OR "alteplase" OR "Tissue-Type Plasminogen Activator" OR "Tissue Type Plasminogen Activator" OR "T-Plasminogen Activator" OR "T Plasminogen Activator" OR "Activase" OR "Actilyse" OR "Lysatec rt-PA" OR "Lysatec rt PA" OR "Lysatec rtPA" OR "tenecteplase" OR "TNKase" OR "Metalyse" OR "reteplase" OR "Rapilysin" OR "Retavase" OR "Alfimeprase")))) OR ((("urokinase-type plasminogen activator" OR "urokinase" OR "Urokinase Type Plasminogen Activator" OR "U-Plasminogen Activator" OR "U Plasminogen Activator" OR "U-PA" OR "Urinary Plasminogen Activator" OR "Kidney Plasminogen Activator")))) OR ((("streptokinase" OR "Streptase" OR "Streptodecase")))) OR ((("heparin" OR "Unfractionated Heparin" OR "Heparinic Acid" OR "Liquaemin" OR "Sodium Heparin" OR "Heparin Sodium" OR "alpha-Heparin" OR "alpha Heparin")))) OR ((("sodium chloride" OR "saline" OR "Saline Solution")))) OR ((("therapy" OR "therapies" OR "treatment" OR "treatments" OR "therapeutics" OR "therapeutic" OR "therapeutic thrombolysis" OR "therapeutic thrombolyses" OR "fibrinolytic therapy" OR "fibrinolytic therapies" OR "thrombolytic therapies" OR "thrombolytic therapy")))) OR ((("intervention" OR "interventions"))	638.442
S1	((("vascular access devices" OR "portacath" OR "Vascular Access Device" OR "Port Catheters" OR "Port Catheter" OR "Vascular Access Ports" OR "Vascular Access Port" OR "Port-A-Cath" OR "Port A Cath" OR "PortACath" OR "central venous catheters" OR "central venous catheter" OR "Venous Reservoirs" OR "Venous Reservoir" OR "Vascular Access Ports" OR "Vascular Access Port")))) AND ((("obstruction" OR "obstructions" OR "occlusion" OR "occlusions" OR "thrombotic" OR "thrombotics" OR "thrombosis" OR "thromboses" OR "thrombose" OR "thrombus" OR "blood clot" OR "blood clots" OR "thrombosed" OR "fibrin" OR "fibrins" OR "fibrin clot" OR "fibrin clots"))	378

Cochrane CENTRAL

	Estratégia de busca	Resultados
	#1 AND #2 AND #3	59
#3	((("child" OR "children" OR "infant" OR "infants" OR "pediatrics" OR "pediatric population" OR "adolescent" OR "adolescents" OR "adolescence" OR "youth" OR "youths" OR "teen" OR "teens" OR "teenager" OR "teenagers")) in Title, Abstracts, Keywords in Trials (Word variations have been searched)	216.256
#2	(((((("tissue plasminogen activator" OR "alteplase" OR "Tissue-Type Plasminogen Activator" OR "Tissue Type Plasminogen Activator" OR "T-Plasminogen Activator" OR "T Plasminogen Activator" OR "Activase" OR "Actilyse" OR "Lysatec rt-PA" OR "Lysatec rt PA" OR "Lysatec rtPA" OR "tenecteplase" OR "TNKase" OR "Metalyse" OR "reteplase" OR "Rapilysin" OR "Retavase" OR "Alfimeprase")))) OR ((("urokinase-type plasminogen activator" OR "urokinase" OR "Urokinase Type Plasminogen Activator" OR "U-Plasminogen Activator" OR "U Plasminogen Activator" OR "U-PA" OR "Urinary Plasminogen Activator" OR "Kidney Plasminogen Activator")))) OR ((("streptokinase" OR "Streptase" OR "Streptodecase")))) OR ((("heparin" OR "Unfractionated Heparin" OR "Heparinic Acid" OR "Liquaemin" OR "Sodium Heparin" OR "Heparin Sodium" OR "alpha-Heparin" OR "alpha Heparin")))) OR ((("sodium chloride" OR "saline" OR "Saline Solution")))) OR ((("therapy" OR "therapies" OR "treatment" OR "treatments" OR "therapeutics" OR "therapeutic" OR "therapeutic thrombolysis" OR "therapeutic thrombolyses" OR "fibrinolytic therapy" OR "fibrinolytic therapies" OR "thrombolytic therapies" OR "thrombolytic therapy")))) OR ((("intervention" OR "interventions")) in Title, Abstracts, Keywords in Trials (Word variations have been searched)	834.274
#1	((("vascular access devices" OR "portacath" OR "Vascular Access Device" OR "Port Catheters" OR "Port Catheter" OR "Vascular Access Ports" OR "Vascular Access Port" OR "Port-A-Cath" OR "Port A Cath" OR "PortACath" OR "central venous catheters" OR "central venous catheter" OR "Venous Reservoirs" OR "Venous Reservoir" OR "Vascular Access Ports" OR "Vascular Access Port")))) AND ((("obstruction" OR "obstructions" OR "occlusion" OR "occlusions" OR "thrombotic" OR "thrombotics" OR "thrombosis" OR "thromboses" OR "thrombose" OR "thrombus" OR "blood clot" OR "blood clots" OR "thrombosed" OR "fibrin" OR "fibrins" OR "fibrin clot" OR "fibrin clots")) in Title, Abstracts and Keywords in Trials (Word variations have been searched)	380

GOOGLE Scholar

	Estratégia de busca	Resultados
All the words Strategy	"catheter obstruction" AND "thrombotic" AND "child" "catheter obstruction" AND "thrombotic" AND "child"	117

LILACS

	Estratégia de busca	Resultados
#4	("child" OR "children" OR "pediatrics" OR "adolescent" OR "adolescents" OR "criança" OR "adolescente" OR "niño" OR "adolescente" OR "pediátrico")	
#3	("Thrombolytic Therapy" OR "Terapia Trombolítica" OR "Terapia Fibrinolítica" OR "Trombólise Terapêutica")	0
#2	("Catheter Obstruction" OR "Obstrucción del Catéter" OR "Obstrução do Cateter")	
#1	("Catheters, Indwelling" OR "Catheters" OR "Catéteres" OR "Cateteres")	
(tw:(("Catheters, Indwelling" OR "Catheters" OR "Catéteres" OR "Cateteres") AND ("Catheter Obstruction" OR "Obstrucción del Catéter" OR "Obstrução do Cateter")) AND (tw:(("Thrombolytic Therapy" OR "Terapia Trombolítica" OR "Terapia Fibrinolítica" OR "Trombólise Terapêutica") AND (tw:(("child" OR "children" OR "pediatrics" OR "adolescent" OR "adolescents" OR "criança" OR "adolescente" OR "niño" OR "adolescente" OR "pediátrico"))		

LIVIVO

	Estratégia de busca	Resultados
	"catheter obstruction" AND "thrombotic" AND "child"	0

PUBMED

	Estratégia de busca	Resultados
	(#1 AND #2 AND #3)	1.024
#3	<p>(((((("tissue plasminogen activator"[MeSH Terms] OR "tissue plasminogen activator"[All Fields] OR "alteplase"[All Fields] OR "Tissue-Type Plasminogen Activator" OR "Tissue Type Plasminogen Activator" OR "T-Plasminogen Activator" OR "T Plasminogen Activator" OR "Activase" OR "Actilyse" OR "Lysatec rt-PA" OR "Lysatec rt PA" OR "Lysatec rtPA" OR "tenecteplase"[All Fields] OR "TNKase" OR "Metalyse" OR "reteplase" OR "Rapilysin" OR "Retavase" OR "Alfimeprase")))) OR ((("urokinase-type plasminogen activator"[MeSH Terms] OR "urokinase-type plasminogen activator"[All Fields] OR "urokinase"[All Fields] OR "Urokinase Type Plasminogen Activator" OR "U-Plasminogen Activator" OR "U Plasminogen Activator" OR "U-PA" OR "Urinary Plasminogen Activator" OR "Kidney Plasminogen Activator")))) OR ((("streptokinase"[MeSH Terms] OR "streptokinase"[All Fields] OR "Streptase" OR "Streptodecase")))) OR ((("heparin"[MeSH Terms] OR "heparin"[All Fields] OR "Unfractionated Heparin" OR "Heparinic Acid" OR "Liquaemin" OR "Sodium Heparin" OR "Heparin Sodium" OR "alpha-Heparin" OR "alpha Heparin")))) OR ((("sodium chloride"[MeSH Terms] OR "sodium chloride"[All Fields] OR "saline"[All Fields] OR "Saline Solution")))) OR ((("therapy" OR "therapies" OR "treatment" OR "treatments" OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics" OR "therapeutic" OR "therapeutic thrombolysis" OR "therapeutic thrombolyses" OR "fibrinolytic therapy" OR "fibrinolytic therapies" OR "thrombolytic therapies" OR "thrombolytic therapy")))) OR ((("intervention" OR "interventions")))) Sort by: Relevance</p>	13.809.226
#2	<p>((("child"[MeSH Terms] OR "children" OR "infant"[MeSH Terms] OR "infants" OR "pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatric population" OR "adolescent"[MeSH Terms] OR "adolescents" OR "adolescence" OR "youth" OR "youths" OR "teen" OR "teens" OR "teenager" OR "teenagers")) Sort by: Relevance (((("vascular access devices"[MeSH Terms] OR "vascular access devices"[All Fields] OR "portacath"[All Fields] OR "Vascular Access Device" OR "Port Catheters" OR "Port Catheter" OR "Vascular Access Ports" OR "Vascular Access Port" OR "Port-A-Cath" OR "Port A Cath" OR "PortACath" OR "central venous catheters"[MeSH Terms] OR "central venous catheters"[All Fields] OR "central venous catheter"[All Fields]) OR "Venous Reservoirs" OR "Venous Reservoir" OR "Vascular Access Ports" OR "Vascular Access Port")))) AND ((("obstruction" OR "obstructions" OR "occlusion" OR "occlusions" OR "thrombotic" OR "thrombotics" OR "thrombosis"[MeSH Terms] OR "thrombosis" OR "thromboses" OR "thrombose" OR "thrombus" OR "blood clot" OR "blood clots" OR "thrombosed" OR "fibrin"[MeSH Terms] OR "fibrin" OR "fibrins" OR "fibrin clot" OR "fibrin clots")))) Sort by: Relevance</p>	3.734.936
#1	<p>((("obstruction" OR "obstructions" OR "occlusion" OR "occlusions" OR "thrombotic" OR "thrombotics" OR "thrombosis"[MeSH Terms] OR "thrombosis" OR "thromboses" OR "thrombose" OR "thrombus" OR "blood clot" OR "blood clots" OR "thrombosed" OR "fibrin"[MeSH Terms] OR "fibrin" OR "fibrins" OR "fibrin clot" OR "fibrin clots")))) Sort by: Relevance</p>	3.981

ProQuest Thesis and Dissertations

Estratégia de busca	Resultados
("central venous catheters") AND ("obstructions" OR "occlusion") AND ("fibrinolytic therapy" OR "thrombolytic therapy") AND ("child")	123

OpenGrey

Estratégia de busca	Resultados
("central venous catheters") AND ("obstructions" OR "occlusion") AND ("fibrinolytic therapy" OR "thrombolytic therapy") AND ("child")	0

SCOPUS

Estratégia de busca	Resultados
#1 AND #2 AND #3	2.000
#3 TITLE-ABS-KEY (((((((("tissue plasminogen activator" OR "alteplase" OR "Tissue-Type Plasminogen Activator" OR "Tissue Type Plasminogen Activator" OR "T-Plasminogen Activator" OR "T Plasminogen Activator" OR "Activase" OR "Actilyse" OR "Lysatec rt-PA" OR "Lysatec rt PA" OR "Lysatec rtPA" OR "tenecteplase" OR "TNKase" OR "Metalyse" OR "reteplase" OR "Rapilysin" OR "Retavase" OR "Alfimeprase")))) OR ((("urokinase-type plasminogen activator" OR "urokinase" OR "Urokinase Type Plasminogen Activator" OR "U-Plasminogen Activator" OR "U Plasminogen Activator" OR "U-PA" OR "Urinary Plasminogen Activator" OR "Kidney Plasminogen Activator")))) OR ((("streptokinase" OR "Streptase" OR "Streptodectase")))) OR ((("heparin" OR "Unfractionated Heparin" OR "Heparinic Acid" OR "Liquaemin" OR "Sodium Heparin" OR "Heparin Sodium" OR "alpha-Heparin" OR "alpha Heparin")))) OR ((("sodium chloride" OR "saline" OR "Saline Solution")))) OR ((("therapy" OR "therapies" OR "treatment" OR "treatments" OR "therapeutics" OR "therapeutic" OR "therapeutic thrombolysis" OR "therapeutic thrombolyses" OR "fibrinolytic therapy" OR "fibrinolytic therapies" OR "thrombolytic therapies" OR "thrombolytic therapy")))) OR ((("intervention" OR "interventions")))	10.258.000

#2	TITLE-ABS-KEY (("child" OR "children" OR "infant" OR "infants" OR "pediatrics" OR "pediatric population" OR "adolescent" OR "adolescents" OR "adolescence" OR "youth" OR "youths" OR "teen" OR "teens" OR "teenager" OR "teenagers"))	3.863.268
#1	TITLE-ABS-KEY (((("vascular access devices" OR "portacath" OR "Vascular Access Device" OR "Port Catheters" OR "Port Catheter" OR "Vascular Access Ports" OR "Vascular Access Port" OR "Port-A-Cath" OR "Port A Cath" OR "PortACath" OR "central venous catheters" OR "central venous catheter" OR "Venous Reservoirs" OR "Venous Reservoir" OR "Vascular Access Ports" OR "Vascular Access Port")) AND (("obstruction" OR "obstructions" OR "occlusion" OR "occlusions" OR "thrombotic" OR "thrombotics" OR "thrombosis" OR "thromboses" OR "thrombose" OR "thrombus" OR "blood clot" OR "blood clots" OR "thrombosed" OR "fibrin" OR "fibrins" OR "fibrin clot" OR "fibrin clots"))	7.839

WEB OF SCIENCE

	Estratégia de busca	Resultados
	#1 AND #2 AND #3	412
	Indexes: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI. Timespan: All years.	
#3	Topic: (((((((("tissue plasminogen activator" OR "alteplase" OR "Tissue-Type Plasminogen Activator" OR "Tissue Type Plasminogen Activator" OR "T-Plasminogen Activator" OR "T Plasminogen Activator" OR "Activase" OR "Actilyse" OR "Lysatec rt-PA" OR "Lysatec rt PA" OR "Lysatec rtPA" OR "tenecteplase" OR "TNKase" OR "Metalyse" OR "reteplase" OR "Rapilysin" OR "Retavase" OR "Alfimeprase")))) OR ((("urokinase-type plasminogen activator" OR "urokinase" OR "Urokinase Type Plasminogen Activator" OR "U-Plasminogen Activator" OR "U Plasminogen Activator" OR "U-PA" OR "Urinary Plasminogen Activator" OR "Kidney Plasminogen Activator")))) OR ((("streptokinase" OR "Streptase" OR "Streptodecase")))) OR ((("heparin" OR "Unfractionated Heparin" OR "Heparinic Acid" OR "Liquaemin" OR "Sodium Heparin" OR "Heparin Sodium" OR "alpha-Heparin" OR "alpha Heparin")))) OR ((("sodium chloride" OR "saline" OR "Saline Solution")))) OR ((("therapy" OR "therapies" OR "treatment" OR "treatments" OR "therapeutics" OR "therapeutic" OR "therapeutic thrombolysis" OR "therapeutic thrombolyses" OR "fibrinolytic therapy" OR "fibrinolytic therapies" OR "thrombolytic therapies" OR "thrombolytic therapy")))) OR ((("intervention" OR "interventions")))	6.550.488
	Indexes: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI. Timespan: All years.	

- #2 Topic: (("child" OR "children" OR "infant" OR "infants" OR "pediatrics" OR "pediatric population" OR "adolescent" OR "adolescents" OR "adolescence" OR "youth" OR "youths" OR "teen" OR "teens" OR "teenager" OR "teenagers")) 1.962.111
Indexes: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI. Timespan: All years.
- #1 Topic: (((("vascular access devices" OR "portacath" OR "Vascular Access Device" OR "Port Catheters" OR "Port Catheter" OR "Vascular Access Ports" OR "Vascular Access Port" OR "Port-A-Cath" OR "Port A Cath" OR "PortACath" OR "central venous catheters" OR "central venous catheter" OR "Venous Reservoirs" OR "Venous Reservoir" OR "Vascular Access Ports" OR "Vascular Access Port")))) AND (("obstruction" OR "obstructions" OR "occlusion" OR "occlusions" OR "thrombotic" OR "thrombotics" OR "thrombosis" OR "thromboses" OR "thrombose" OR "thrombus" OR "blood clot" OR "blood clots" OR "thrombosed" OR "fibrin" OR "fibrins" OR "fibrin clot" OR "fibrin clots")) 2.596
Indexes: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI. Timespan: All years.
-

Apêndice D - Artigos excluídos e razões para a exclusão (n=39)

Autor, Ano	Razão para exclusão
Bagnall-Reeb, Jones, Dillon & Corless, 2002	3
Barzaghi et al, 1995	3
Biagi et al, 1997	5
Browne, Newall, Campbell, Savoia & Monagle, 1997	4
Bussièeres, Therrien, David, Leclair & Harel, 2001	1
Choi et al, 2001	1
Deitcher et al, 2002	6
Deitcher et al, 2004	2
Gabrail et al, 2010	8
Gilarde, Chung, Vidal & Falkos, 2006	8
Gilligan, Philips, Wong & Kimber, 1979	4
Goossens, Stas & Moons, 2012	2
Haire & Lieberman, 1992	2
Haire et al, 2004	1
Harris & Maguire, 1999	1
Holcombe, Forloines-Lynn & Garmhausen, 1992	4
Jacobs, Haygood & Hingl, 2001	8
Kellam, Frazee & Kanarek, 1987	1
Kellerman, Chan & Jarvis, 1998	4
Kleta, Schleef & Jürgens, 1998	4
Leititis, 1991	4
Molinari, Castagnola, Mazzola, Piacentino & Fratino, 2001	5
Monturo, Dickerson & Mullen, 1990	2
Ponec et al, 2001	2
Pritchard, Culham & Rogers, 1985	2
Ragsdale, Oliver, Thompson & Evans, 2014	8
Ruud et al, 2003	5
Semba et al, 2002	2
Shen et al, 2003	8

Smith, 2008	4
Soylu, Brandão & Kyong-Soon, 2010	7
Stammers, Connolly, Brandão, Zupanec & Gupta, 2016	5
Svoboda et al, 2004	8
Tebbi et al, 2011	8
Terril, Lemons & Goldsby, 2003	1
van Ommen, 2018	4
Wachs, 1990	1
Wang et al, 2003	5
Whigham et al, 1999	2

1-Estudos com cateter venoso central de curta permanência, cateter de hemodiálise, cateter venoso central de inserção periférica (PICC), cateter para aférese, cateter umbilical, cateter arterial ou diferentes tipos de cateter em um mesmo estudo (n=7), 2-Estudos com população de adultos ou população mista (n=8), 3-Estudos de prevenção de oclusão trombótica de cateter (n=2), 4-Revisões de literatura, cartas ao editor, série e relatos de caso, protocolos (n=8), 5-Estudos que não abordam o tratamento da oclusão trombótica de cateter (n=5), 6-Estudos com dados duplicados (n=1), 7-Estudos não desenvolvidos em pacientes com câncer (n=1), 8-Estudos com dados incompletos sobre a população e/ou tipo de cateter utilizados (n=7)

Referências

1. Bagnall-Reeb H, Jones GR, Dillon P, Corless R. Urokinase for prevention of central venous catheter occlusions and infections: results of the Children's Cancer Group study. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2002;19(2), 48-49. <https://doi.org/10.1177/104345420201900204>
2. Barzaghi A, Dell'Orto MG, Rovelli A, Rizzari C, Colombini A, Uderzo C. Central venous catheter clots: incidence, clinical significance and catheter care in patients with hematologic malignancies. *Pediatr Hematol Oncol.* 1995;12(3), 243-250. <https://doi.org/10.3109/08880019509029565>
3. Biagi E, Arrigo C, Dell'Orto MG, Balduzzi A, Pezzini C, Rovelli A, et al. Mechanical and infective central venous catheter-related complications: a prospective non-randomized study using Hickman and Groshong catheters in children with hematological malignancies. *Support Care Cancer.* 1997;5(3), 228-233. <https://doi.org/10.1007/s005200050065>

4. Browne M, Newall F, Campbell J, Savoia HF, Monagle P. Thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator (tPA), analysis of safety and outcome in children. *J Thromb Haemost.* 1997;(SV), P1488.
5. Bussi eres JF, Therrien R, David M, Leclair JP, Harel F. Efficacy of urokinase and alteplase to reopen occluded central venous catheters in children. *J Pharm Technol.* 2001;17(3), 95-98. <https://doi.org/10.1177/875512250101700304>
6. Choi M, Massicotte MP, Marzinotto V, Chjan AKC, Holmes JL, Andrew M. The use of alteplase to restore patency of central venous lines in pediatric patients: a cohort study. *J Pediatr.* 2001;139(1), 152–156. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.115019>
7. 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 catheters: results of the cardiovascular thrombolytic to open occluded lines trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(1), 317-324. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.1.317>
8. Deitcher SR, Fraschini G, Himmelfarb J, Schuman E, Smith TJ, Schulz GA. Dose-ranging trial with a recombinant urokinase (urokinase alfa) for occluded central venous catheters in oncology patients. *JVIR.* 2004;15(6), 575-579. <https://doi.org/10.1097/01.RVI.0000124950.24134.19>
9. Gabrail N, Sandler E, Charu V, Anas N, Lim E, Blaney M, et al. TROPICS1: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of tenecteplase for restoration of function in dysfunctional central venous catheters. *JVIR.* 2010;21(12), 1852-8. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2010.09.002>
10. Gilarde JA, Chung AM, Vidal R, Falkos S. Efficacy and economic evaluation of a volume-based Cathflo Activase Protocol versus a fixed-dose Alteplase Protocol for catheter occlusions in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2006;11, 237-244. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-11.4.237>
11. Gilligan JE, Phillips PJ, Wong CH, Kimber RJ. Streptokinase and blocked central venous catheter. *Lancet.* 1979;2(8153), 1189. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(79\)92416-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(79)92416-4)
12. Goossens GA, Stas M, Moons P. Management of functional complications of totally implantable venous access devices by an advanced practice nursing team: 5 years of clinical experience. *Eur J Oncol Nurs.* 2012;16(5), 465-71. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2011.11.006>

13. Haire WD, Lieberman RP. Thrombosed central venous catheters: restoring function with 6-hour urokinase infusion after failure of bolus urokinase. *JPEN*. 1992;16(2), 129-32. <https://doi.org/10.1177/0148607192016002129>
14. 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 Haemos*. 2004;92(3), 575-82. <http://doi.org/10.1160/TH03-11-0686>
15. Harris JL, Maguire D. Developing a protocol to prevent and treat pediatric central venous catheter occlusions. *J Intraven Nur*. 1999;22(4), 194-8.
16. Holcombe BJ, Forloines-Lynn S, Garmhausen LW. Restoring patency of long-term central venous access devices. *J Intraven Nurs*. 1992;15, 36-41.
17. Jacobs BR, Haygood M, Hingl J. Recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of central venous catheter occlusion in children. *J Pediatr*. 2001;139(4), 593-6. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.118195>
18. Kellam B, Frazee D, Kanarek KS. Clot lysis for thrombosed central venous catheters in pediatric patients. *J Perinatol*. 1987;7(3), 242-4.
19. Kellerman S, Chan J, Jarvis W. Use of urokinase in pediatric hematology/oncology patients. *Am J Infect Control*. 1998;26(5), 502-6. [https://doi.org/10.1016/S0196-6553\(98\)70023-9](https://doi.org/10.1016/S0196-6553(98)70023-9)
20. Kleta R, Schleaf J, Jürgens H. Tissue plasminogen activator and obstructed central venous catheters. *Med Pediatr Oncol*. 1998;30, 376. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-911X\(199806\)30:6<376::AID-MPO17>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-911X(199806)30:6<376::AID-MPO17>3.0.CO;2-G)
21. Leititis JU. Treatment of obstruction and thrombosis due to central venous catheterization. *Klin Padiatr*. 1991;203(6), 420-3. <http://doi.org/10.1055/s-2007-1025466>
22. Molinari AC, Castagnola E, Mazzola C, Piacentino M, Fratino G. Thromboembolic complications related to indwelling central venous catheters in children with oncological/hematological diseases: a retrospective study of 362 catheters. *Support Care Cancer*. 2001;9(7), 539-544. <https://doi.org/10.1007/s005200100237>
23. Monturo CA, Dickerson RN, Mullen JL. Efficacy of thrombolytic therapy for occlusion of long-term catheters. *JPEN*. 1990;14, 312-4. <https://doi.org/10.1177/0148607190014003312>
24. Ponec D, Irwin D, Haire WD, Hill PA, Li X, McCluskey ER, et al. 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. *JVIR*. 2001;12(8), 951-5. [https://doi.org/10.1016/S1051-0443\(07\)61575-9](https://doi.org/10.1016/S1051-0443(07)61575-9)

25. Pritchard SL, Culham JA, Rogers PC. Low-dose fibrinolytic therapy in infants. *J Pediatr*. 1985;106, 594-8. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(85\)80078-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(85)80078-0)

26. Ragsdale CE, Oliver MR, Thompson AJ, Evans MC. Alteplase infusion versus dwell for clearance of partially occluded central venous catheters in critically ill pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(6), e253-60. <http://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000125>

27. Ruud E, Holmstrøm H, Aagenaes I, Hafsaahl G, Handeland M, Kyte A, et al. Successful thrombolysis by prolonged low-dose alteplase in catheter-directed infusion. *Acta Paediatr*. 2003; 92(8), 973-6. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2003.tb00634.x>

28. Semba CP, Deitcher SR, Li X, Resnansky L, Tu T, McCluskey ER. Treatment of occluded central venous catheter with alteplase: results in 1,064 patients. *JVIR*. 2002;13(12), 1199-1205. [https://doi.org/10.1016/S1051-0443\(07\)61965-4](https://doi.org/10.1016/S1051-0443(07)61965-4)

29. Shen V, Li X, Murdock M, Resnansky L, McCluskey ER, Semba CP, et al. Recombinant tissue plasminogen activator (alteplase) for restoration of function to occluded central venous catheters in pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25(1), 38-45. <http://doi.org/10.1097/00043426-200301000-00009>

30. Smith LH. Alteplase for the management of occluded central venous access devices: safety considerations. *Clin J Oncol Nurs*. 2008;12(1), 155-157. <http://doi.org/10.1188/08.CJON.155-157>

31. Soyulu H, Brandão LR, Kyong-Soon L. Efficacy of local instillation of recombinant tissue plasminogen activator for restoring occluded central venous catheters in neonates. *J Pediatr*. 2010;156(2), 197-201. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.09.007>

32. Stammers D, Connolly B, Brandão LR, Zupanec S, Gupta S. Evaluation of the need for chest X-rays in the management of asymptomatic, intraluminal vascular access device occlusion in childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;00, 1-5. <https://doi.org/10.1002/pbc.26378>

33. Svoboda P, Barton RP, Barbarash OL, Butylin AA, Jacobs BR, Lata J, et al. Recombinant urokinase is safe and effective in restoring patency to occluded central

venous access devices: a multiple-center, international trial. *Crit Care Med*; 2004;32(10), 1990-1996. <http://doi.org/10.1097/01.CCM.0000142706.01717.EB>

34. Tebbi C, Costanzi J, Shulman R, Dreisbach L, Jacobs BR, Blaney M, et al. A phase III, open-label, single-arm study of tenecteplase for restoration of function in dysfunctional central venous catheters. *JVIR*. 2011;22(8), 1117-1123. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2011.02.034>

35. Terrill KR, Lemons RS, Goldsby RE. Safety, dose, and timing of reteplase in treating occluded central venous catheters in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25(11), 864-7. <http://doi.org/10.1097/00043426-200311000-00008>

36. van Ommen CH. Antithrombotic treatment in neonates and children. *Minerva Pediatr*; 2018;70(1), 67-78. <http://doi.org/10.23736/S0026-4946.17.05131-3>

37. Wachs T. Urokinase administration in pediatric patients with occluded central venous catheters. *J Intraven Nurs*. 1990;13(2), 100-2.

38. Wang M, Hays T, Balasa V, Bagatell R, Gruppo R, Grabowski EF, et al. Low-dose tissue plasminogen activator thrombolysis in children. *J Pediatr Hematol/Oncol*. 2003;25, 379-86.

39. Whigham CJ, Greenbaum MC, Fisher RG, Goodman CJ, Thornby JI, Thomas JW. Incidence and management of catheter occlusion in implantable arm ports: results in 391 patients. *JVIR*. 1999;10, 767-774. [http://doi.org/10.1016/S1051-0443\(99\)70112-0](http://doi.org/10.1016/S1051-0443(99)70112-0)

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Cateteres venosos centrais de longa permanência têm uma importância fundamental no tratamento de pacientes com câncer, independente da faixa etária, proporcionando maior segurança ao cuidado e maior qualidade de vida ao paciente. Dentre as complicações associadas ao uso dos cateteres venosos, os eventos obstrutivos possuem uma incidência significativa, sendo que a oclusão trombótica é responsável pela maior proporção dos casos. No mundo, o uso da terapia trombolítica é considerada como a primeira opção de tratamento para restaurar a função dos cateteres com oclusão trombótica, embora ainda não haja regulamentação no Brasil dessa terapia na restauração da função de cateteres ocluídos.

A partir das evidências obtidas nas revisões sistemáticas desenvolvidas, os trombolíticos mais utilizados para o tratamento da oclusão trombótica em pacientes com câncer foram a alteplase e a uroquinase, sendo que a uroquinase apresentou maior frequência de uso nos estudos desenvolvidos na população adulta, enquanto a alteplase, na população pediátrica.

Quanto à eficácia das drogas utilizadas, em ambas as populações, houve superioridade da alteplase em relação às demais. Quanto à segurança, não foram relatados eventos adversos graves relacionados à terapia trombolítica nos estudos desenvolvidos em adultos. Já em crianças, houve relato, em somente um estudo, de dois casos (sepse e ruptura do cateter) de eventos adversos graves relacionados ao uso da alteplase. Ressalta-se também a escassez de estudos desenvolvidos em crianças mais jovens e com baixo peso.

Apesar do custo elevado, quando se pensa isoladamente na dose das drogas utilizadas, a terapia trombolítica apresenta custo-efetividade no tratamento da oclusão trombótica em cateteres ocluídos, em comparação à troca/ remoção do cateter disfuncional. Ademais, as evidências tendem a considerar que a terapia trombolítica é eficaz e potencialmente segura com essa finalidade, em todas as populações.

Apesar dos dados favoráveis ao uso da terapia trombolítica no manejo da oclusão trombótica de cateteres em pacientes com câncer, não foi possível reunir

informações suficientes e confiáveis sobre droga, concentração e tempo de infusão para a confecção de protocolos adequados à prática clínica, segundo a faixa etária afetada.

Em relação ao tratamento da oclusão não-trombótica em cateteres venosos de longa permanência em pacientes com câncer, não foram encontradas evidências nessa população especificamente, apresentando uma lacuna a ser investigada.

Assim, sugere-se a realização de estudos primários em pacientes com câncer acerca do manejo da oclusão não-trombótica e do uso da terapia trombolítica em populações mais vulneráveis (crianças menores de dois anos e com baixo peso [abaixo de 10 kg]), a fim de que uma assistência mais segura e mais qualificada possa ser prestada.

5 REFERÊNCIAS

1. Williams A. Catheter occlusion in home infusion. *J Infus Nurs.* 2018;41(1):52-57. <https://doi.org/10.1097/NAN.0000000000000259>
2. Baskin JL, Reiss U, Wilimas JA, Metzger ML, Ribeiro RC, Pui CH, et al. Thrombolytic therapy for central venous catheter occlusion. *Haematologica.* 2012;97(5):641-650. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.050492>
3. Coady K, Ali M, Sidloff D, Kenningham RR, Ahmed S. A comparison of infections and complications in central venous catheters in adults with solid tumors. *J Vasc Access.* 2015;16(1):38-41. <https://www.doi.org/10.5301/jva.5000300>
4. Giordano P, Saracco P, Grassi M, Luciani M, Banov L, Carraro F, et al. Recommendations for the use of long-term central venous catheter (CVC) in children with hemato-oncological disorders: management of CVC-related occlusion and CVC-related thrombosis. On behalf of the coagulation defects working group and the supportive therapy working group of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Ann Hematol.* 2015;94(11):1765-1776. <https://doi.org/10.1007/s00277-015-2481-1>
5. Anttila VJ. Central venous catheter care for children with cancer should focus on early infections. *Acta Paediatr.* 2018;8:1-2. <http://doi.org/10.1111/apa.14548>
6. Muguet S, Couraud S, Perrot E, Claer I, Souquet PJ. Clearing obstructed totally implantable central venous access ports: an efficient protocol using a second needle. *Support Care Cancer.* 2012;20:2859-2864.
7. Tolar B, Gould JR. The timing and sequence of multiple device-related complications in patients with long-term indwelling catheters. *Cancer.* 1996; 78: 1308-313. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19960915\)78:6<1308::AID-CNCR20>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19960915)78:6<1308::AID-CNCR20>3.0.CO;2-3)
8. 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;374:159-169. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60220-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60220-8)
9. Dridi M, Mejri N, Labidi S, Afrit M, El Benna H, Miled KB, et al. Implantable port thrombosis in cancer patients: a monocentric experience. *Cancer Biol Med.* 2016;13(3):384-88. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0057>

10. Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E. Cancer-associated thrombosis: an overview. *Clin Med Insights Oncol.* 2014;8:129-137. <http://doi.org/10.4137/CMO.S18991>
11. Chang DH, Mammadov K, Hickethier T, Borggrefe J, Hellmich M, Maintz D, et al. Fibrin sheaths in central venous port catheters: treatment with low-dose, single injection of urokinase on an outpatient basis. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:111-115. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S125130>
12. Massmann A, Jagoda P, Kranzhoefer N, Buecker A. Local low-dose thrombolysis for safe and effective treatment of venous port-catheter thrombosis. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(5):1593-7. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4129-0>
13. Moll S, Kenyon P, Bertoli L, De Maio J, Homesley H, Deitcher SR. Phase II trial of alfinemprase, a novel-acting fibrin degradation agent, for occluded central venous access devices. *J Clin Oncol.* 2006;24(19):3056-60. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.05.8438>
14. Verhamme P, Goossens G, Maleux G, Collen D, Stas M. A dose-finding clinical trial of staphylokinase SY162 in patients with long-term venous access catheter thrombotic occlusion. *J Thromb Thrombolysis.* 2007;24(1):1-5. <https://doi.org/10.1007/s11239-006-0006-4>
15. van Miert C, Hill R, Jones L. Interventions for restoring patency of occluded central venous catheter lumens. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2012, Issue 4; Art. No.: CD007119. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007119.pub2>
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses: the PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
17. Costa ACC, Ribeiro JM, Vasques CI, Reis PED, De Luca Canto G, Porporatti AL. Interventions for treatment of thrombotic occlusion in long-term central venous catheters: a systematic review. PROSPERO. 2017: CRD42017074256. http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42017074256
18. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ* 2011;343:d5928. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
19. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological Index for non-randomized studies (MINORS): Development and Validation of a new

- instrument. *ANZ J. Surg.* 2003;73:712-716. <https://doi.org/10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x>
20. Higgins J, Green S (2011) *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. <http://handbook.cochrane.org>
21. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G. *GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations: the GRADE Working Group.* 2013. <http://guidelinedevelopment.org/handbook>
22. Bjeletich J. Dec clotting central venous catheters with urokinase in the home by nurse clinicians. *NITA.* 1987;10(6):428-30.
23. Gabrail N, Sandler E, Charu V, Anas N, Lim E, Blaney M, et al. TROPICS1: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of tenecteplase for restoration of function in dysfunctional central venous catheters. *JVIR.* 2010;21(12):1852-8. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2010.09.002>
24. Haire WD, Lieberman RP, Lund GB, Edney J, Wieczorek BM. Obstructed central venous catheters: restoring function with a 12-hour infusion of low-dose urokinase. *Cancer.* 1990;66(11):2279-85. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19901201\)66:11<2279::AID-CNCR2820661105>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19901201)66:11<2279::AID-CNCR2820661105>3.0.CO;2-O)
25. Haire WD, Lieberman RP. Thrombosed central venous catheters: restoring function with 6-hour urokinase infusion after failure of bolus urokinase. *JPEN.* 1992;16(2):129-132. <https://doi.org/10.1177/0148607192016002129>
26. 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(4):543-7.
27. 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;92(3):575-82. <https://doi.org/10.1160/TH03-11-0686>
28. Horne MK 3rd, Mayo DJ. Low-dose urokinase infusions to treat fibrinous obstruction of venous access devices in cancer patients. *J Clin Oncol.* 1997;15(7):2709-14. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.7.2709>
29. Liu CY, Jain V, Shields AF, Heilbrun LK. Efficacy and safety of reteplase for central venous catheter occlusion in patients with cancer. *JVIR.* 2004;15:39-44. <https://doi.org/10.1097/01.RVI.0000106385.63463.EC>

30. Son JT, Min SY, Kim JI, Choi PW, Heo TG, Lee MS, Kim CN, Kim HY, Yi SY, Lee HR, Roh YN. Thrombolytic therapy using urokinase for management of central venous catheter thrombosis. *Vasc Spec Int*. 2014;30(4):144–150. <https://doi.org/10.5758/vsi.2014.30.4.144>
31. Tebbi C, Costanzi J, Shulman R, Dreisbach L, Jacobs BR, Blaney M, et al. A phase III, open-label, single-arm study of tenecteplase for restoration of function in dysfunctional central venous catheters. *JVIR*. 2011;22(8):1117-1123. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2011.02.034>
32. Whigham CJ, Greenbaum MC, Fisher RG, Goodman CJ, Thornby JI, Thomas JW. Incidence and management of catheter occlusion in implantable arm ports: results in 391 patients. *JVIR*. 1999;10:767-774. [https://doi.org/10.1016/S1051-0443\(99\)70112-0](https://doi.org/10.1016/S1051-0443(99)70112-0)
33. Whigham CJ, Lindsey JI, Goodman CJ, Fisher RG. Venous port salvage utilizing low dose tPA. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2002;25(6):513-6. <https://doi.org/10.1007/s00270-002-2615-4>
34. Deitcher SR, Fraschini G, Himmelfarb J, Schuman E, Smith TJ, Schulz GA. Dose-ranging trial with a recombinant urokinase (urokinase alfa) for occluded central venous catheters in oncology patients. *JVIR*. 2004;15(6):575-579. <https://doi.org/10.1097/01.RVI.0000124950.24134.19>
35. Ponc D, Irwin D, Haire WD, Hill PA, Li X, McCluskey ER, et al. 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. *JVIR*. 2001;12(8):951-5. [https://doi.org/10.1016/S1051-0443\(07\)61575-9](https://doi.org/10.1016/S1051-0443(07)61575-9)
36. Haire WD. Techniques in dosing for thrombolysis of occluded central venous catheters. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2001;4(2):127-130. [https://doi.org/10.1016/S1089-2516\(01\)90008-3](https://doi.org/10.1016/S1089-2516(01)90008-3)
37. Ernst FR, Chen E, Lipkin C, Tayama D, Amin AN. Comparison of hospital length of stay, costs, and readmissions of alteplase versus catheter replacement among patients with occluded central venous catheter. *J Hosp Med*. 2014;9(8):490-6. <https://doi.org/10.1002/jhm.2208>
38. Camp-Sorrel D. State of the science of oncology vascular access devices. *Semin Oncol Nurs*. 2010; 26(2): 80-87. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2010.02.001>

39. Galloway M. Insertion and placement of central catheters in the oncology patient. *Semin Oncol Nurs.* 2010;26(2):102-12. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2010.02.004>
40. Pektas A, Kara A, Gurgey A. Cohort Study: Central venous catheter-related complications in children with hematological diseases at a single-center. *Turk J Haematol.* 2015;32(2), 144-51. <http://doi.org/10.4274/tjh.2013.0403>
41. Fratino G, Molinari AC, Mazzola C, Giacchino M, Saracco P, Bertocchi E, et al. A prospective study on indwelling central venous catheter related complications in children with broviac or clampless valved catheter. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24(8):657-661. <http://doi.org/10.1097/00043426-200211000-00011>
42. Jacobs BR, Haygood M, Hingl J. Recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of central venous catheter occlusion in children. *J Pediatr.* 2001;139(4):593-6. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.118195>
43. 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 Radiol.* 2006;17(11Pt1):1745-51. <https://doi.org/10.1097/01.RVI.0000241542.71063.83>
44. Gilarde JA, Chung AM, Vidal R, Falkos S. Efficacy and economic evaluation of a volume-based Cathflo Activase protocol versus a fixed-dose alteplase protocol for catheter occlusions in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2006;11(4):237-44. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-11.4.237>
45. Albisetti M. Thrombolytic therapy in children. *Thromb Res.* 2006;118(1):95-105. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2004.12.018>
46. Costa ACC, Vieira NNP, Vasques CI, Ferreira EB, Guerra ENS, Reis PED. Interventions for treatment of thrombotic occlusion in long-term central venous catheters in pediatric cancer population: a systematic review. PROSPERO. 2018: CRD42018083555. URL http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018083555
47. Atkinson JB, Bagnall HA, Gomperts E. Investigational use of tissue plasminogen activator (t-PA) for occluded central venous catheters. *JPEN.* 1990;14(3):310-1. <https://doi.org/10.1177/0148607190014003310>
48. Bagnall HA, Gomperts E, Atkinson JB. Continuous infusion of low-dose urokinase in the treatment of central venous catheter thrombosis in infants and children. *Pediatrics.* 1989;83(6):963-6.

49. Chesler L, Feusner JH. Use of tissue plasminogen activator (rt-PA) in young children with cancer and dysfunctional central venous catheters. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24(8):653-6. <http://doi.org/10.1097/00043426-200211000-00010>
50. Fisher AA, Deffenbaugh C, Poole RL, Garcia M, Kerner JA Jr. The use of alteplase for restoring patency to occluded central venous access devices in infants and children. *J Infus Nurs.* 2004;27(3):171-4. <http://doi.org/10.1097/00129804-200405000-00006>
51. Iqbal Y, Al-Katheri A, Al-Sedairy R, Al-Omari A, Abdullah MF, Crankson S. Cryopreserved Recombinant Tissue Plasminogen Activator for the restoration of occluded central venous access devices in pediatric oncology patients. *Ann Saudi Med.* 2002;22(5-6):300-2. <http://doi.org/10.5144/0256-4947.2002.300>
52. Molinari AC, Haupt R, Saracco P, Di Marco M, Castagnola E, Fratino G. Urokinase for restoring patency of malfunctioning or blocked central venous catheters in children with hemato-oncological diseases. *Support Care Cancer.* 2004;12(12):840-3. <https://doi.org/10.1007/s00520-004-0616-3>
53. Peng C, Monagle P, Nepal F. Clinical outcomes of management of CVAD occlusions. *Arch Dis Child.* 2011;96(9):885-7. <https://doi.org/10.1136/adc.2010.194969>
54. Tobiansky R, Lui K, Dalton DM, Shaw P, Martin H, Isaacs D. Complications of central venous access devices in children with and without cancer. *J Paediatr Child Health.* 1997;33(6):509-14. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.1997.tb01660.x>
55. Winthrop AL, Wesson DE. Urokinase in the treatment of occluded central venous catheters in children. *J Pediatr Surg.* 1984;19(5):536-8. [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(84\)80098-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(84)80098-6)
56. Ragsdale CE, Oliver MR, Thompson AJ, Evans MC. Alteplase infusion versus dwell for clearance of partially occluded central venous catheters in critically ill pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15(6):e253-60. <http://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000125>
57. 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 catheters: results of the cardiovascular thrombolytic to open occluded lines trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(1):317-324. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.1.317>
58. Package insert. Cathflo Activase (alteplase). South San Francisco, CA: Genentech, August 2001.

59. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (9th ed). *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e737S-e801S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2308>
60. Anderson DM, Pesaturo KA, Casavant J, Ramsey EZ. Alteplase for the treatment of catheter occlusion in pediatric patients. *Ann Pharmacother*. 2013;47(3):405-9. <https://doi.org/10.1345/aph.1Q483>
61. Rowan CM, Miller KE, Beardsley AL, Ahmed SS, Rojas LA, Hedlund TL, et al. Alteplase use for malfunctioning central venous catheters correlates with catheter-associated bloodstream infections. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(3):306-9. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e318271f48a>
62. Shen V, Li X, Murdock M, Resnansky L, McCluskey ER, Semba CP, et al. Recombinant tissue plasminogen activator (alteplase) for restoration of function to occluded central venous catheters in pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25(1):38-45. <https://doi.org/10.1097/00043426-200301000-00009>
63. Kellerman S, Chan J, Jarvis W. Use of urokinase in pediatric hematology/oncology patients. *Am J Infect Control*. 1998;26(5):502-6. [https://doi.org/10.1016/S0196-6553\(98\)70023-9](https://doi.org/10.1016/S0196-6553(98)70023-9)
64. Wachs T. Urokinase administration in pediatric patients with occluded central venous catheters. *J Intraven Nurs*. 1990;13(2):100-2.