UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA- UNESP

"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

AVALIAÇÃO E MANEJO DA OCLUSÃO TROMBÓTICA DE CATETERES DE LONGA PERMANÊNCIA DOS PACIENTES EM HEMODIÁLISE

Marcela Lara Mendes Amaral

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista – UNESP, para obtenção do título de Mestre

Botucatu
2013

Marcela Lara Mendes Amaral

AVALIAÇÃO E MANEJO DA OCLUSÃO TROMBÓTICA DE CATETERES DE LONGA PERMANÊNCIA DOS PACIENTES EM HEMODIÁLISE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista – UNESP, para obtenção do título de Mestre

Orientadora: Profa. Dra . Daniela Ponce

Botucatu

2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE - CRB 8/5651

Amaral, Marcela Lara Mendes.
Avaliação e manejo da oclusão trombótica de cateteres de longa permanência em pacientes de hemodiálise. : abordagem das complicações mecânicas relacionadas aos cateteres de longa permanência dos pacientes em hemodiálise / Marcela Lara Mendes Amaral. - Botucatu, 2013

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Daniela Ponce
Coorientador: André Luis Balbi
Capes: 40101134

1. Hemodiálise - Complicações e sequelas. 2. Trombose. 3. Cateteres. 4. Pacientes.

Palavras-chave: Cateteres de longa permanencia; Hemodialise; Oclusão trombotica; Pacientes.

Obrigado a todas as pessoas que contribuíram para meu sucesso e para meu crescimento como pessoa. Sou o resultado da confiança e da força de cada um de vocês.

Augusto Branco

Dedico...

Ao meu filho Gabriel,

Que me acompanhou desde o inicio do mestrado. E ao vir ao mundo me trouxe alegria e carinho. Mostrando-me o verdadeiro significado de amor de mãe, Te amo.....

Ao meu esposo Eric,

Por ser tão importante na minha vida. Sempre a meu lado, me pondo para cima e me fazendo acreditar que posso mais que imagino. Devido a seu companheirismo, amizade, paciência, compreensão, apoio, alegria e amor, este trabalho pôde ser concretizado. Obrigada por ter feito do meu sonho o nosso sonho! Te amo.....

Aos meus pais, Neide e Vandir,

Por tudo que vocês me deram e me ensinaram , pelo amor incondicional, pelo carinho e afeto. Não encontro palavras que consigam te agradecer, simplesmente fico completamente envolvida por um enorme sentimento: gratidão. Muito obrigada.....

A Neusa,

Pela dedicação e cuidados comigo, sendo sempre uma grande amiga e companheira para todas as ocasiões, obrigada.....

As minhas irmãs, Cristiane e Elaine,

Pela força, estímulo e credibilidade em todos os passos de minha vida, desde os mais tenros... Amo muito vocês.

A minha sogra Meire e cunhados Paty e Leo,

Por fazerem parte da minha família, por estarem ao meu lado nos momentos alegres e também nos mais difíceis. Muito obrigada por tudo.

A todos os meus sobrinhos Felipe, Gabriela, Guilherme, Júlia,Lucas, Rafaela, em especial a Daniela,

Que está sempre presente em minha vida torcendo pelas minhas vitórias, obrigada a todos.

Ao meu Cachorro Negão,

Por seu amor incondicional, que não espera recompensas, apenas carinho e atenção.

Agradecimentos especiais

À Profª. Dra. Daniela Ponce, minha orientadora e amiga, que com carinho, aceitou a tarefa de me orientar. Sem a sua paciência e dedicação certamente não teria conseguido ordenar as idéias que borbulhavam na minha cabeça. A você devo essa dissertação. Minha eterna gratidão e respeito.

À Drª Trycia Nunes Silva pelo auxílio na coleta de dados e pelo empenho com os pacientes renais crônicos do Hospital Estadual de Bauru. Desejo muito sucesso a você, sempre.

Aos pacientes de ambos os serviços de hemodiálise- HC-UNESP de Botucatu e Hospital Estadual de Bauru, razão motivadora do meu empenho e trabalho. Espero poder sempre contribuir nessa difícil jornada que é o tratamento dialítico, nem que seja com uma palavra amiga ou um sorriso...

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. André Luis Balbi, um exemplo de profissional. Obrigada por todas as sugestões dadas no decorrer do trabalho.

Aos docentes Dr. Pasqual Barretti e Dr. Marcone por participarem da minha qualificação e terem contribuído para a melhoria do meu projeto de pesquisa com experiência e sabedoria.

Aos Enfermeiros da Unidade de Diálise, Edwa, Lau, Estela, Daniela, Mariele,Érica, Rafael,Elisabete e Viviane, minha admiração a esses profissionais que se dedicam intensamente aos pacientes do HC -FMB, com compromisso e respeito.

Às amigas Bianca Ballarin Albino, Edwa Maria Bucuvic e Mariele Gobbo, pelos risos e lágrimas compartilhada. Muito obrigada por vocês fazerem parte da minha história de vida.

A todos os funcionários dos serviços de hemodiálise do HC-UNESP Botucatu e do Hospital Estadual de Bauru, pela dedicação e carinho aos pacientes renais crônicos.

Sumário

Capítulo I- Revisão da Literatura

Abordagem das complicações mecânicas relacionadas aos cateteres de longa permanência dos pacientes em hemodiálise..... 10

1. Panorama da doença renal 10

2. O cateter venoso central como acesso para hemodiálise 11

3. As complicações relacionadas ao cateter venoso central como acesso para hemodiálise..... 13

4. Medidas de tratamento da oclusão trombótica de cateteres de longa permanência em pacientes de hemodiálise 15

5. Estudos clínicos e revisões sistemáticas do tratamento de oclusão trombótica..... 17

6.Referências Bibliográficas..... 21

Capítulo II- Artigo Científico

Avaliação e manejo das complicações mecânicas relacionados aos cateteres de longa permanência em pacientes de hemodiálise 25

Resumo..... 25

Abstract 27

1.Introdução..... 29

2.Metodologia..... 31

2.1 Pacientes 31

2.2 Diagnóstico e tratamento das complicações mecânicas relacionadas ao cateter 32

2.3 Análise Estatística 33

3. Resultados 33

4. Discussão 41

5. Referências Bibliográficas..... 45

Anexo 1 48

Protocolo CEP 4026-2011..... 49

Capítulo III- Resultados Parciais Publicados

Effective use of Alteplase for occluded Tunneled Venous Catheter in Hemodialysis Patient..... 50

Capítulo I- Revisão da literatura

Abordagem das complicações mecânicas relacionadas aos cateteres de longa permanência dos pacientes em hemodiálise

1. Panorama da doença renal crônica

A doença renal crônica (DRC) é frequente e consiste em perda progressiva e irreversível da função dos rins[1,2]. Atualmente é considerada um sério problema de saúde pública mundial, com perspectiva de aumento substancial no número de pacientes tratados com diálise e transplante renal. De acordo com Lugon e cols[3] o mundo está enfrentando uma epidemia da DRC e o número desses pacientes está crescendo com maior potencial nos países em desenvolvimento.

Nos Estados Unidos (EUA), estima-se uma elevação de 470.000 pessoas em 2004 para mais de 2,2 milhões em 2030[4], enquanto no Brasil, de acordo com o censo realizado anualmente pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), em 2004 o número total de pacientes em diálise era 59.153 e em 2012, aumentou para 97.586, ou seja, 475 pacientes por milhão de população[5].

Existem vários fatores que influenciam o desenvolvimento da DRC, sendo a hipertensão arterial e o diabetes mellitus os mais importantes[1,6]

Atualmente, *The National Kidney Foundation- Kidney Disease Outcomes Qualitiy Initiative- Clinical Pratice Gulidelines* (KDOQI) classifica a DRC em 5 estágios funcionais de acordo com a taxa de filtração glomerular (FG). como mostrado na Tabela 1[1,7].

Tabela 1 Estadiamento da doença renal crônica proposto pelo KDOQI e atualizado pelo *National Collaborating Centre for Chronic Condition* 2013

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

*mL/min/1,73m2.

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

A HD é definida como um processo de filtração e depuração de solutos como creatinina e uréia do sangue[9]. Durante este processo, o sangue do paciente circula continuamente através de uma membrana semipermeável, capaz de promover, principalmente por difusão, a remoção dos solutos indesejáveis do organismo. Para que haja a viabilização do processo, há a necessidade de um acesso vascular, como a obtenção de uma veia central ou confecção de um acesso periférico que constitui a fístula ou o enxerto-arteriovenoso[9].

2. O cateter venoso central como acesso para hemodiálise

Segundo Riella e cols[10,11] o acesso ideal para a realização da HD, é aquele que oferece um fluxo sanguíneo adequado para a diálise prescrita, longa durabilidade e baixo índice de complicações mecânicas e infecciosas. A fístula arteriovenosa (FAV) autóloga é a que mais satisfaz estes critérios porque tem a melhor taxa de patência em 5 anos, menores taxas de complicações mecânicas e infecciosas e durante este período requer menos intervenções do que outros tipos de acesso.

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

membro. O custo de um enxerto é cerca de quatro vezes maior que a confecção de uma FAV e tem menor sobrevida e maior risco de infecção, trombose e estenose[9].

Os cateteres de dupla luz podem ser inseridos em uma veia central e utilizados como acesso para HD. O uso de cateteres não tunelizados e, portanto sem manguito, conhecidos como de curta permanência, não é recomendado por mais de 3 semanas por resultar em taxa alta de infecções, devendo ser utilizados em situações de indicação emergencial de diálise ou enquanto ocorre a maturação do acesso vascular[12]. Os cateteres com manguitos de feltro ou dacron reduzem a incidência de complicações infecciosas e mecânica e devem ser utilizados sempre que for previsto o uso prolongado de um cateter[9].

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

Embora a FAV seja claramente o acesso desejado para os pacientes em HD, o uso de enxertos AV nos EUA é desproporcional e há, mundialmente, uma dependência excessiva dos cateteres venosos centrais (CVC)[12].

O *KDOQI* desencoraja o uso de CVC como acesso para HD, sugerindo que apenas 10% dos pacientes devam utilizar esta via como acesso[5]. Porém a partir da década de 80, o uso do CVC como acesso permanente passou a ser introduzido e, consequentemente, o número de pacientes prevalentes em HD com CVC apresentou aumento progressivo. Atualmente mais de 80% dos pacientes incidentes em diálise utilizam CVC como acesso para HD e, segundo dados da *National Kidney Fundation*, entre os anos de 1998 e 2002 houve um aumento do número de pacientes prevalentes dialisando por cateteres de 19% para 27% [5].

Dados nacionais mostram que em 2007, 9,4 % dos pacientes em HD tinham como acesso um CVC, aumentando para 11,4% em 2008[8]. Dados do Censo 2011 da SBN apontam uma prevalência de 14,2% no uso de CVC[5]. A taxa brasileira é relativamente baixa e próxima do recomendado pelo *KDOQI,* porém questiona-se a possibilidade desta taxa estar subestimada pelo número relativamente pequeno de unidades de terapia renal substitutiva que respondem anualmente ao censo (55% das

unidades em 2011)[5]. Além disso, no Brasil há o predomínio do uso de cateteres venosos não tunelizados, em virtude do menor custo e maior facilidade técnica de inserção pelo nefrologista. Os cateteres não tunelizados, ou seja, de curta permanência, de acordo com o *KDOQI,* deveriam ser utilizados por no máximo 7 dias e reservados para situações emergenciais, pacientes internados e com quadro de lesão renal aguda. Nos casos crônicos, os cateteres deveriam ser transicionados para cateteres de longa permanência tunelizados, pois embora apresentem maiores taxas de infecção e disfunção em relação aos acessos nativos, essas são menores do que as taxas associadas ao uso de CVCs provisórios[13,14].

3. As complicações relacionadas ao cateter venoso central como acesso para hemodiálise

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

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

Conforme registros do *United States Renal Data System (USRD)*, infecção é a segunda maior causa de morte em pacientes em diálise, só perdendo para doenças cardiovasculares, apesar de todos os avanços obtidos com cuidados preventivos e novas drogas antimicrobianas. Nos EUA, a taxa total de óbito entre os pacientes com DRCt é de 176/1000 pacientes-ano e infecção de corrente sanguínea contribui para valores próximos a 26/1000 pacientes-ano[18-20]. Entre os óbitos relacionados à infecção, 75% dos casos são por sepse[19]. A incidência de bacteremia relacionada a cateter varia de 4,1 casos por 1.000 pacientes-dia a valores tão altos quanto 19,8 casos por 1.000 pacientes-dia[21]. Estudo tipo ensaio clínico realizado em 2 centros e recentemente publicado por nosso grupo, mostrou que a prevalência de infecção de corrente

sanguínea (ICS) em pacientes com *lock* antibioticoterapia profilática foi estatisticamente inferior a de pacientes que receberam apenas heparina como selante do CVCp (0,57 x 1,74 eventos por 1000 cateteres-dia, p=0.005), com maior sobrevida livre de ICS (log-rank=17,62, p<0,0001) e maior número de dias com cateter (171 dias (79-256) x 203 dias (111,5-326), p=0,015)[22].

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

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

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

Na população em HD, a causa mais frequente de oclusão é a trombose, Deitcher e cols[22] estima-se que 25% dos CVCs ocluam devido a trombose, e para excluir o mau posicionamento do CVC, recomenda-se a realização de uma radiografia de torax antero posterior (RX)[26].

É o desenvolvimento da fibrina que compromete a permeabilidade em longo prazo do cateter. Esta bainha, inicialmente composta de fibrinogênio, albumina, lipoproteína e fatores de coagulação, começa a se formar 24 h após a inserção do CVC [23;] A bainha de fibrina atrai plaquetas e fatores de coagulação e promove adesão de leucócitos[24]. Ao longo de semanas e meses, o colágeno é depositado nas células do músculo liso da parede venosa, que migra em direção à ponta. A velocidade desses processos varia entre os pacientes em função das características hereditárias ou adquiridas. Finalmente, se a coagulação acontece de modo superior à capacidade do sistema fibrinolítico endógeno, culmina na trombose no cateter. A trombose associada a cateter ainda pode ser classificada como extrínseca, quando o trombo é externo ao cateter ou intrínseca, quando o trombo é na luz do cateter ou junto à sua superfície [22,25.]

A figura 1 ilustra o processo de formação da oclusão trombótica.

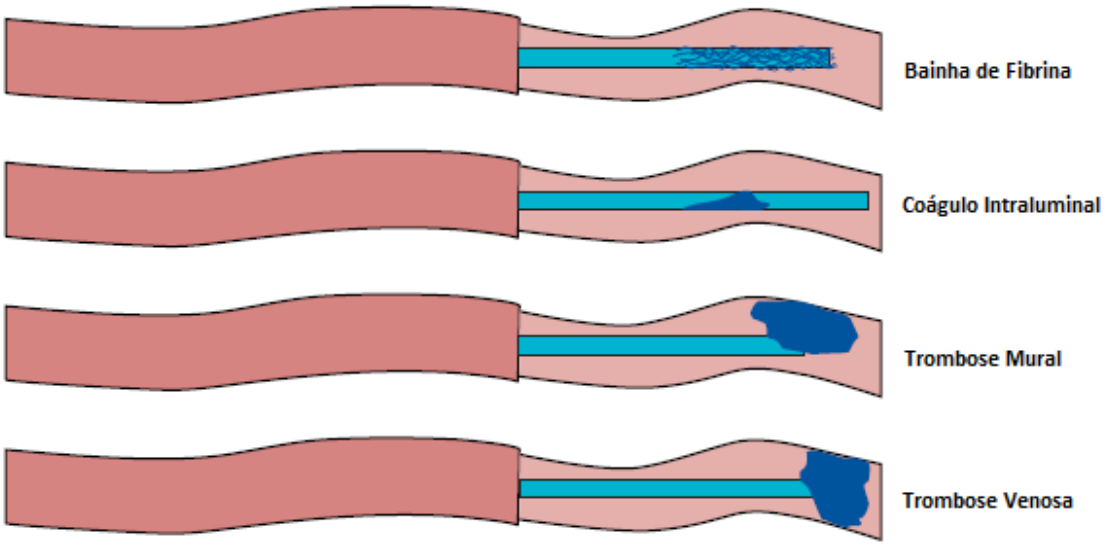

Figura 1: Tipos de oclusões trombóticas. Adaptado de Baskin JL e cols, Lancet, 2009

Há poucos trabalhos que relatam quais são os fatores de risco relacionados à oclusão trombótica do cateter e nenhum deles realizado na população em diálise. Dentre eles, estão depleção de volume, hipotensão, hipercoagulabilidade, trauma da parede do vaso, o mau posicionamento da ponta do cateter, infusão de drogas e nutrição parenteral[25,] Como consequências da oclusão trombótica pode ocorrer infecção relacionada ao CVC, embolia pulmonar e síndrome pós-trombótica[27].

4. Medidas de tratamento da oclusão trombótica de cateteres de longa permanência em pacientes de hemodiálise

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

A infusão de solução salina pode ser a alternativa mais econômica para o tratamento da obstrução de CVC, mas não é opção segura, pois ao manejar o CVC ocluído pode causar desprendimento de trombos para o paciente. De acordo com o *KDOQI,* a uroquinase é a droga recomendada para mau funcionamento do CVC, sendo

efetiva em cerca de 70-90% dos episódios obstrutivos[13], e caso o sucesso não seja obtido após a primeira infusão, deve-se proceder ao estudo radiográfico

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

A alteplase, assim como a reteplase e a uroquinase, catalisa a conversão do plasminogênio ligado ao coágulo em plasmina, iniciando a fibrinólise[27-29], conforme mostra o esquema abaixo.

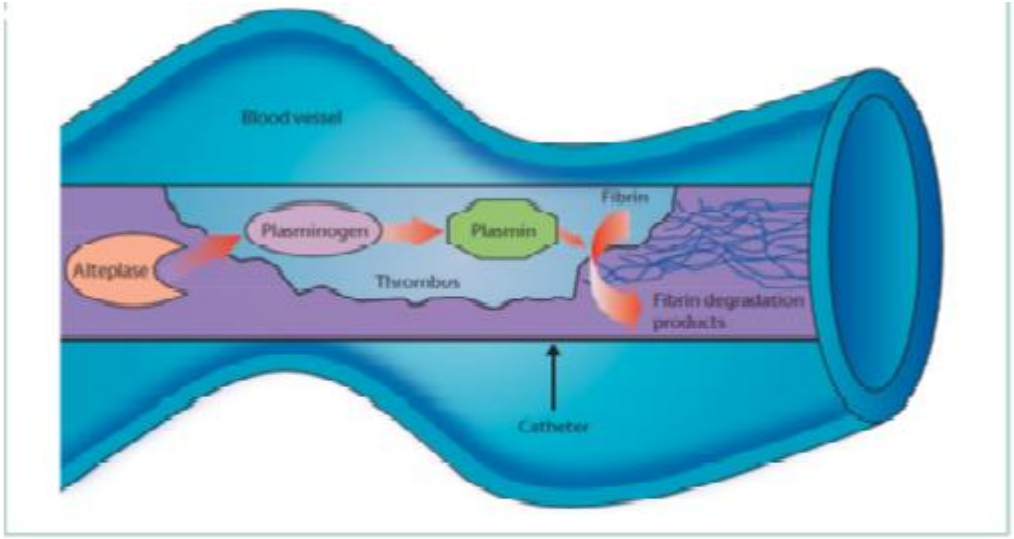

Figura 2: Mecanismo de ação do ativador do plasminogênio tecidual.
Ativador de plasminogênio tissular catalisa a conversão de plasminogênio a plasmina, a qual em seguida, cliva a fibrina para produtos de degrdação de fibrina para dissolver o trombo.
Adaptado de Baskin JL e cols, Lancet, 2009.

5. Estudos clínicos e revisões sistemáticas do tratamento de oclusão trombótica

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

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

Em outro estudo, Deitcher e cols[22] mostraram que ao colocar 2 mg de alteplase por 30 a 120 minutos na luz de CVCp não funcionantes dos pacientes em quimioterapia, o sucesso obtido foi de 52% a 78%. Nos CVCp que permaneceram obstruídos foi realizada uma segunda dose de 2mg de alteplase e após 30 a 120 minutos, foram obtidos 83% a 87% de desobstruções. Sendo assim, o esquema de até duas doses de 2 mg de alteplase é seguro e eficaz para o restabelecimento do fluxo de CVCp ocluídos[26].

Haire e cols[30] mostraram que 2 mg de alteplase foi mais efetivo (74%) que 5000UI de uroquinase (17%) para o tratamento de oclusão trombótica de CVCp em pacientes em quimioterapia após a permanência de 120 minutos (p=0,03). Os pacientes que necessitaram realizar uma segunda dose de alteplase apresentaram 90% de sucesso de desobstrução dos CVCp. A segurança e eficácia da alteplase também foram mostradas na população pediátrica em quimioterapia, com sucesso de 85% e ausência de complicações hemorrágicas[29]. O estudo COOL trial, multicêntrico, constatou que a alteplase foi tão eficaz em crianças como em adultos com 83 a 87% de desobstrução dos cateteres[28].

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

Vercaigne e cols[32] compararam o uso isolado da alteplase com o uso da alteplase seguido da solução salina por três vezes consecutivas em 82 CVCp ocluídos na população em HD e observaram sucesso de 65 e 82%, respectivamente. Os autores

concluíram que não houve diferença significativa (p=0,84) entre os grupos e consideraram o protocolo de infusão de alteplase seguido de solução salina eficaz, seguro e prático.

Hilleman e cols[33] realizaram revisão sistemática para analisar criticamente os estudos disponíveis que avaliaram a eficácia, segurança e custo do tratamento trombolítico para cateteres de HD disfuncionais. Dezoito estudos preencheram os critérios de inclusão e a taxa de sucesso de desobstrução de CVCp foi maior com o uso de reteplase (88 %), seguido por alteplase (81%) e tecneteplase (41%). Os autores concluem que a reteplase deveria ser o trombolítico de escolha no tratamento dos CVC ocluídos em centros com grande número de pacientes em HD. Porém, tal fármaco não está disponível no Brasil.

Em outro estudo[34] recentemente publicado por nosso grupo foram estudados 152 CVCp em 102 pacientes em HD e 147 dos 179 episódios de obstrução (82,8%) resultaram em sucesso após uma única dose de alteplase, 27 oclusões (15,1%) resultaram em sucesso após a segunda dose e 5 (2,8%) não resultaram em sucesso. O tempo de permanência do trombolítico foi de 40 min. Assim, o estudo mostrou que sucesso de desobstrução foi de 98%. Houve uma tendência de diminuição da eficácia da alteplase em obstruções de CVC p situados em veia subclávia quando comparado com veia jugular. A criopreservação da alteplase também foi realizada neste estudo e mostrou-se segura e eficaz.

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

Outro fator importante que deve ser considerado além da própria desobstrução do CVC é o restabelecimento ideal do fluxo de sangue com o uso do trombolítico, pois o fluxo sanguíneo adequado é de extrema importância para que o paciente fique adequadamente dialisado, obtendo assim o Kt/V alvo e a retirada de liquido conforme prescrito. Os estudos consideram sucesso quando o fluxo sanguíneo restabelecido é

superior a 250 ml/min. Zacharias e cols[36], em pequeno estudo randomizado, compararam o efeito da alteplase com o da uroquinase em restabelecer o fluxo de sangue (> 200 ml/min) de cateteres vasculares parcial ou totalmente obstruídos em 30 pacientes em HD. O sucesso no restabelecimento do fluxo sanguíneo dos CVCp parcialmente ocluídos foi semelhante nos grupos (87,8% vs 75%, p = 0,205). Porém, a proporção de sucesso na desobstrução de cateteres totalmente ocluídos foi significativamente maior com o uso de alteplase quando comparado com uroquinase (88,2% vs 42,8%, p=0,018).

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

Tabela 2. Principais características dos diferentes e recentes estudos sobre tratamento de oclusão trombótica

Estudo	Ano	Pacientes	Trombolítico	Resultados	Eventos adversos
Timoney e cols	2002	Pacientes em quimioterapia 168 CVC	Alteplase, permanencia de 45 min	81% de sucesso	Não houve eventos adversos
Deitcher e cols	2002	Pacientes em quimioterapia 995 pacientes	alteplase por 30 a 120 minutos segunda dose de 2mg de alteplase e após 30 a 120 minutos	52% a 78% de sucesso 83% a 87% de desobstruções	Não houve eventos adversos
Haire e cols	1994	Pacientes em quimioterapia 50 CVC	alteplase foi mais efetivo que 5000UI de uroquinase permanência de 120 minutos	sucesso de 85%	Não houve eventos adversos
Ponec e cols	2001	Pacientes com CVC menos da população de HD 149 pacientes	Grupo 1:Alteplase, alteplase e placebo Grupo 2:Placebo, alteplase e alteplase	74% no grupo alteplase e 17% no grupo placebo. Após um ou dois tratamentos, a função foi restaurado em 90% dos pacientes	Não houve eventos adversos
Shen e cols	2003	Pacientes com CVC adulto e crianças em HD. 122 pacientes	Alteplase (2 mg / 2 mL) foi instilada no lúmen do cateter disfuncionais e avaliadas aos 30 e 120 minutos	Depois de até duas doses de alteplase o sucesso foi de 87%. Em 70 pacientes (57%), a restauração do fluxo do cateter foi de 30 minutos após uma única dose de alteplase.	Não houve eventos adversos
Zacharias e cols	2003	Pacientes em HD 30 pacientes	Alteplase /urokinase	alteplase (87,8%) versus uroquinase (75%)	Não houve eventos adversos
Mark e cols	2002	Pacientes em HD 570 CVC	o uso de alteplase	utilização de alteplase ocorreu em 2,77% das sessões de diálise e o tempo médio entre uma intervenção e outra foi de 27 dias	Não houve eventos adversos
Vercaigne e cols	2012	Pacientes em HD 82 CVC	Alteplase / alteplase seguido de solução salinas	Sucesso de 65%/ sucesso de 82%	Não houve eventos adversos
Hilleman e cols	2011	Pacientes em HD 210 CVC	Reteplase/ alteplase/ tecneteplase	reteplase 88% de sucesso alteplase 81% de sucesso tecneteplase41% de sucesso	Não houve eventos adversos
Mendes e cols	2013	Pacientes em HD 152 CVC	alteplase	98% de sucesso	Não houve eventos adversos

6. Referências

1. Romão Jr. JE. A Doença Renal Crônica: do diagnóstico ao tratamento. Prát Hosp. 2007;52:183-7.

2. Romão Jr JE. Doença Renal Crônica: definição, epidemiologia e classificação. J Bras Nefrol. 2004;26 Supl 1:1-3.

3. Lugon JR. Doença Renal Crônica no Brasil: um problema de saúde público. J Bras Nefrol. 2009;31 Supl 1:2-5.

4. Stevens LA, Stoycheff N, Levey AS. Staging and management of Chronic Kidney Disease. In: Greenberg A, editor. Primer on Kidney Diseases. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 436-445.

5. Sesso RCC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Watanbe Y, Santos DR. Diálise crônica no Brasil- Relatório do Censo Brasileiro de Diálise. J Bras Nefrol. 2012; 34 (3): 272-7.

6. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002; 39 Suppl 1: S1-S246.

7. Bastos MG, Kirsztajn GM. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. J Bras Nefrol 2011; 33(1): 93-108.

8. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo Brasileiro de diálise 2012. (http://www.sbn.org/pdf/socios2012.pdf). São Paulo: SBN; 2012 disponível em:(12 novembro 2013).

9. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. Manual de Diálise. 3ª ed. In: Besarab A, Raja RM. Acesso Vascular para hemodiálise. São Paulo: Med Sci; 2003. 68-102.

10. Lugon JR, Matos JPS, Warrak EA. Hemodiálise. In: Riella MC. Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrolíticos. 4ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p. 869-82.

11. Lugon JR, Matos JPS, Warrak EA. Hemodiálise. In: Riella MC. Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrolíticos. 4ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p. 883-6.

12. Kim, HKim SH, Canção KI, Chang JW, Kim SB, Sung SA, Jo SK, et al. Prevetion of uncuffed hemodialysis catheter-related bacteremia using an antibiotic lock technique: a prospective, randomized clinical trial. Kid Intern. 2006; 69: 161-4.

13. National Kidney Foundation. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access: update 2006. Am J Kidney Dis. 2006; 48 (1): S176-247.

14. O`Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, et al. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter –related Infections. MMWR. Morbidity and mortality weekly reports. 2002; 51 (RR-10): 1-29.

15. Lok CE, Mokrzycki MH. Prevention and management of catheter-related infection in hemodialysis patients. Kid Intern. 2011; 79: 587-98.

16. Timoney JP, Malkin MG, Leone DM, Groeger JS, Heaney ML, Keefe DL. Safe and cost effective use of alteplase for the clearence of occluded central venous acces devices. J Oncol. 2002; 7:1918-22.

17. Chan MR, Yevzlin AS. Tunneled dialysis catheters: recent trends and future directions. Adv Chronic Kidney Dis. 2009; 16(5):386-95.

18. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Berkoben MR, Heyka KU, Lewis J, et al. Grupo de Estudo HEMO. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: Results of the HEMO Study. Kid Intern. 2004; 65: 2380–9.

19. Katneni R, Hedayati SS. Central Venous catheter-related bacteremia in chronic hemodialysis patients: epidemiology and evidence-based management. Nat Clin Pract Nephrol. 2007; 3 (5): 256-66.

20. Jaber BL. Bacterial infections in hemodialysis patients: Pathogenesis and prevention. Kid Int. 2005; 67: 2508-19.

21. Biernat JC, dos Santos F, dos Santos AMG, Raubach AA, Souza M, Demin MSS, et al. Contaminação de lúmen de cateter de hemodiálise: prevenção e tratamento com M-EDTA. J Bras Nefrol. 2008;30(2):105 – 12.

22. Silva TN, de Machi D, Mendes ML, Barretti P, Ponce D. Approach to prophylactic measures for central venous catheter-related infections in hemodialysis : A critical review. Hemodial Int. 2013. doi: 101111/hdi. 12071.

23. Deitcher SR, Fesen MR, Kiprof 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): 317-24.

24. Schon D, Whittman D. Managing the complications of long-term tunneled dialysis catheters. Semin Dial. 2003; 16:314-22.

25. Liangos O, Gui A, Madias NE, Jaber BL. Long-Term Management of the Tunneled Venous Catheter. Semin Dial. 2006; 19: 158–64.

26. Beathard G. Catheter thrombosis. Semin Dial. 2001;14:441–5.

27. Besarab A, Pandey R. Catheter management in hemodialysis patients: delivering adequate flow. Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6(1):227-334.

28. Ponec D, Irwin D, Haire WD, Hill PA, McCluskey ER, COOL Investigators. Recombinant tissue plasminogen activator (alteplase) for restoration of flow in occluded central venous access devices: a double-blind placebo-controlled trial—the Cardiovascular Thrombolytic to Open Occluded Lines (COOL) efficacy trial. J Vasc Interv Radiol. 2001; 12: 951–5.

29. Baskin JL, Pui CH, Reiss U, Wilimas JA, Metzger ML, Ribeiro RC, et al. Management of occlusion and thrombosis associated with long-term indwelling central venous catheters. Lancet. 2009; 374 (9684): 159 – 69.

30. Haire WD, Atkinson JB, Stephens LC, Kotulak GD. Urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator in thrombosed central venous catheters: a double-blinded, randomized trial. Thromb Haemost. 1994;72: 543-7.

31. Little MA, Walshe JJ.A longitudinal study of the repeated use of alteplase as therapy for tunneled hemodialysis catheter dysfunction. Am. J Kidney Dis. 2002; 39: 86-91.

32. Vercaigne LM, Zacharias J, Bernstein KN. Alteplase for blood flow restoration in hemodialysis catheters: a multicenter, randomized, prospective study comparing "dwell" versus "push" administration. Clin Nephrol. 2012;78 (4): 287-96.

33. Hilleman D, Campbell J. Efficacy, safety, and cost of thrombolytic agents for the management of dysfunctional hemodialysis catheters: a systematic review. Pharmacotherapy. 2011; 31(10):1031-40.

34. Mendes ML, de Castro JH, Barreti P, Silva TN, Ponce D. Effective use of alteplase for occluded tunneled venous catheter in hemodialysis patients. Artif Organs. 2013. doi: 10.1111/aor.12186.

35. Shen V, Li X, Murdock M, Resnansky L, McCluskey ER, Semba CP, COOL Investigators. Recombinant tissue plasminogen activator (alteplase) for restoration of function to occluded central venous catheters in pediatric patients. J Pediatr Hematol Oncol. 2003; 25(1):38-45.

36. Zacharias JM, Weatherston CP, Spewak CR, Vercaigne LM. Alteplase versus urokinase for occluded hemodialysis catheters. Ann Pharmacother. 2003;37(1):27-33.

Capítulo II- Artigo Científico

Avaliação e manejo da oclusão trombótica de cateteres de longa permanência dos pacientes em hemodiálise

Resumo

A trombose do cateter de longa permanência (CVCp) em pacientes em hemodiálise (HD) é complicação mecânica comum e pode ocasionar mudanças freqüentes dos locais de cateter, que levam à eliminação de sítios vasculares. **Objetivo**: Avaliar a incidência da obstrução trombótica dos CVCp nos pacientes em HD e a eficácia do tratamento da oclusão com o uso da alteplase, além de identificar os fatores associados à oclusão trombótica. **Métodos:** Estudo tipo coorte prospectivo realizado em dois centros que avaliou o diagnóstico e tratamento da oclusão trombótica de CVCp de pacientes em HD durante 24 meses consecutivos. A oclusão do cateter foi definida como a dificuldade de infundir ou retirar líquido das suas vias e assim que diagnosticada a dose de alteplase foi infundida conforme o volume da luz do cateter, permanecendo por 50 minutos. Não havendo a desobstrução do cateter, o procedimento foi repetido. A criopreservação da alteplase foi realizada, sendo o frasco de 50mg diluído em 50ml de água estéril e posteriormente dividido em doses individuais e armazenadas a -20°C. Estatística: Inicialmente foi realizada análise descritiva da população estudada e estabelecido como variável dependente a ocorrência de oclusão trombótica do cateter, utilizando para as variáveis categóricas, o teste *Qui-quadrado* e, para as variáveis contínuas, o teste t quando dados paramétricos e o teste de *Mann-Whitney* quando não-paramétricos. Posteriormente, foi realizada análise multivariada utilizando-se modelo de regressão logística. Foi considerada diferença estatística quando $p < 0,05$. **Resultados**: Foram avaliados e seguidos 339 CVCp em 247 pacientes totalizando 67.244 CVCp/dia. A mediana de idade foi de 58(47-66) anos, predomínio de sexo masculino (54%), nefropatia diabética como a principal causa de doença renal crônica terminal (44%), veia jugular interna como principal sítio de implante (82%), tempo em tratamento dialítico até o implante do CVCp de 119(41,5-585,5) dias. Foram diagnosticados 815 episódios de oclusão (12 episódios por 1000 CVCp-dia), nos quais foram utilizados alteplase com sucesso primário em 596 episódios (77%) e secundário

em 81 casos (10%). Em 99 episódios (13%) não foi obtido sucesso após a segunda dose de alteplase. Não foram observados efeitos adversos. Quanto à distribuição das características clínicas e dialíticas dos pacientes com CVCp de acordo com a presença (O) ou não de episódios de obstrução (NO), houve diferença entre os grupos quanto à presença de diabetes (O=52,3% x NO=39,1%, p=0,02), acesso femoral como sítio vascular (O=23% x NO=9,2%, p=0,0008), tempo em diálise (O= 193,5(47-810) x NO=98(36-361), p=0,008), tempo com CVCp (O=220(116-334) x NO= 156(74-225), p=<0,0001), e infecção de orifício de saída (IOS:O=44,5% x NO=28,8%, p=0,003). O grupo com obstrução apresentou menor necessidade de retirada do CVC e as etiologias da retirada também diferiram entre os grupos. A principal causa de retirada no grupo com obstrução foram as próprias complicações mecânicas, enquanto no grupo sem obstrução foi o uso da FAV. Quando excluídos da análise os pacientes de ambos os grupos que tiveram o CVCp retirado devido ao uso da FAV, não houve diferença entre os grupos quanto à retirada do CVCp (NO=62,7 x O=51,1%; p=0,08), sendo a infecção a etiologia da retirada mais frequente nos dois grupos. O tempo com o CVCp permaneceu maior no grupo que apresentou episódios de obstrução do CVCp (O=225 (111-331) x NO=164 (94-235, p=0,003). À análise multivariada, foram identificados como fatores associados à obstrução o maior número de dias com o CVCp (OR= 1,02; IC= 1.01-1.04; p=0,004), a presença de diabetes (OR= 1,560; IC=1.351-1.894; p=0,015) e de IOS (O=1,567; IC= 1.347-1.926; p= 0,023) **Conclusão**: A oclusão trombótica foi complicação mecânica frequente nos CVCp de pacientes em HD, sendo observados 815 episódios de obstrução em 67.244CVC/dia, ou seja 12 episódios /1000CVC dia, com alto índice de sucesso após o uso da alteplase (87%). À analise multivariada, foram identificadas como variáveis associadas à obstrução o tempo com CVCp e a presença de diabetes e de IOS.

Abstract

Thrombosis of tunneled central venous catheters (CVC) in hemodialysis (HD) patients is common and it can lead to elimination of vascular sites. This study aimed to evaluate the incidence of thrombotic obstruction of CVC in HD patients and the efficacy of occlusion treatment with alteplase use, and identify factors associated with thrombotic occlusion. **Methodology**: It was a prospective cohort study performed in two centers which evaluated the diagnosis and treatment of thrombotic occlusion of CVC in HD patients for 24 consecutive months. The catheter occlusion was defined as the difficulty to infuse or withdraw fluid from their paths. Alteplase dose was infused to fill the lumen of occluded catheter and remained for 50 minutes. Since there was no obstruction of the catheter, the procedure was repeated. Alteplase cryopreservation was performed (50mg dissolved in 50ml of sterile water and subsequently divided into individual portions and stored at -20 ° C). Statistical analysis: Initially descriptive analysis of the population was performed and the occurrence of catheter thrombotic occlusion was established as dependent variable. For categorical variables, the Chi-square Test was used and for continuous variables, t Test or Mann - Whitney test. Subsequently, multivariate analysis was performed using logistic regression model. Difference was considered when $p < 0.05$. **Results**: Three hundred thirty nine CVC in 247 patients were evaluated and followed totaling 67,244 CVC/ day. The median age was 58 (47-66) years , predominantly male (54 %) , diabetic nephropathy as the main cause of chronic kidney disease (44 %) , internal jugular vein as the main site of implantation (82 %) , dialysis duration before CVC implantation of 119 (41.5 to 585.5) days . Eight hundred fifteen occlusion episodes were diagnosed (12 episodes per 1000 CVCP - day), with primary success with alteplase in 596 episodes (77 %) and secondary in 81 cases (10 %). In 99 episodes (13%) success was not obtained after the second dose of alteplase. Adverse effects were not observed. Regarding the distribution of clinical and dialytic characteristics of patients with CVC according to the presence (O) or without episodes of obstruction (NO) , there were differences between the two groups in presence of diabetes (52.3 % O vs. 39.1 % NO, $p = 0.02$) , and femoral access site vascular (O = 23 % vs 9.2%, $p = 0.0008$) , time on dialysis (O = 193.5 (47-810) vs 98 (36-361) NO, $p = 0.008$) , time with CVC (O = 220 (116-334) vs 156 (74-225) NO, $p = < 0.0001$), and exit site infection (ESI: O = 44.5 % vs 28.8 % NO , $p = 0.003$). The

obstruction group (O) showed less need for removal of the CVC and the etiologies of withdrawal also were differed between the groups. The main cause of withdrawal in the obstruction group was mechanical complication, while in the group without obstruction (NO) was the use of arterious venous fistula. When we excluded from the analysis patients who had the CVC withdrawn due to the use of AVF, there was no difference between the two groups regarding the removal of the CVC (NO= 62.7 vs O=51.1%, p = 0.08) . The time with the CVC remained longer in the group with episodes of obstruction (O = 225 (111-331) x NO = 164 (94-235, p=0.003). In the multivariate analysis, we identified as factors associated with obstruction the greatest number of days with the CVC (OR = 1.02 , CI = 1:01 to 1:04 , p = 0.004) , presence of diabetes (OR = 1.560 , CI = 1.351 - 1.894 , p = 0.015) and ESI (O = 1.567 CI = 1347 to 1926 , p = 0.023). **Conclusion:** Thrombotic occlusion was mechanical complication frequent in CVC of HD patients. We observed 815 episodes of obstruction in 67.244 CVC/dia, 12 episodes / 1000 CVC -day, with a high success rate after alteplase use (87 %). In the multivariate analysis, the time with CVC, the presence of diabetes and ESI were identified as variable associated with thrombotic obstruction.

1. Introdução

A doença renal crônica (DRC) é frequente e consiste em perda progressiva e irreversível da função dos rins[1,2]. De acordo com Lugon e cols[3] o mundo está enfrentando uma epidemia da DRC e o número desses pacientes está crescendo com maior potencial nos países em desenvolvimento[3].

O tratamento mais utilizado para a DRC terminal em todo o mundo é a hemodiálise (HD).

Segundo Riella e cols[4] o acesso ideal para a realização da HD, é aquele que oferece um fluxo sanguíneo adequado para a diálise prescrita, longa durabilidade e baixo índice de complicações mecânicas e infecciosas. A fístula arteriovenosa (FAV) autóloga é a que mais satisfaz estes critérios porque tem a melhor taxa de patência em 5 anos e durante este período requer menos intervenções do que outros tipos de acesso. Outros acessos que podem ser utilizados são enxerto-arteriovenosa e os cateteres de dupla luz de curta ou longa permanência[5].

Os cateteres de longa permanência (CVCp) também são chamados de tunelizados. Quando comparados aos cateteres de curta permanência, permitem fluxo maior de sangue proporcionando adequada dose de diálise e por serem de silicone ou carbotano, causam menor aderência bacteriana, menores taxas de infecção e de estenose de vasos centrais[6].

Atualmente, a prevalência de pacientes com cateter venoso central (CVC) é em torno de 25% e mais de 80% dos pacientes iniciam tratamento hemodialítico por CVC[7.]

Das várias complicações relacionadas aos CVCs para HD, as principais são as complicações mecânicas e infecciosas, com impacto significativo na morbimortalidade dos pacientes e no custo do manejo e tratamento dessas complicações, como internação, uso de drogas como trombolíticos e antimicrobianos, além do implante de novo CVC[8].

As complicações mecânicas mais comuns relacionadas aos CVCp são oclusão e hipofluxo e podem ocasionar inadequação da dose dialítica e mudanças frequentes dos locais de CVC, que por sua vez levam à eliminação de sítios vasculares[9].

A oclusão pode ser parcial ou completa e é definida como dificuldade em infundir ou retirar líquido do cateter. Oclusões podem ter como etiologia uma variedade de condições, incluindo formação da bainha de fibrina, trombose, mau posicionamento

ou torção do cateter[9]. A trombose associada a CVC ainda pode ser classificada como extrínseca, quando o trombo é externo ao CVC, ou intrínseca, quando o trombo é na luz do CVC ou junto à sua superfície[10,11].

De acordo com Deitcher e cols[12] estima-se que 25% dos CVCs ocluam, sendo a trombose a etiologia mais comum.

O tratamento da trombose do cateter normalmente consiste em infusão de cloreto de sódio a 0,9% ou na administração de trombolíticos como plasminogênio tecidual ativado, reteplase ou uroquinase. Até 1999, o único agente farmacológico aprovado para o tratamento médico de trombose em CVC era a uroquinase[9].

Timoney e cols[9] relataram que uma alternativa segura à uroquinase é a alteplase, que é uma proteína recombinante, com baixa incidência de reações alérgicas (0,02%)[9]. Para tornar seu uso economicamente viável, mostraram que frascos de 50mg de alteplase podem ser reconstituídos assepticamente em 50ml de água estéril e posteriormente divididos em 2,5ml e armazenados a -20ºC até o momento da administração, por no máximo 30 dias e serem administrados com segurança uma vez que não houve contaminação bacteriana ou fúngica dos frascos durante este período[9]. Neste estudo os autores mostraram que a colocação de 1 mg/ml de alteplase no lúmen de 168 CVCs obstruídos por 45 minutos em pacientes em quimioterapia resultou em 81% de sucesso e não houve relato de eventos adversos[9].

Há poucos estudos sobre o uso de alteplase em cateteres obstruídos de longa permanência na população em diálise[13-19].

Haire e cols[19], em um pequeno estudo randomizado, relataram que a alteplase foi mais eficiente na desobstrução trombótica de CVCp de pacientes em HD quando comparada à uroquinase. Treze dos 22 CVCp (59%) randomizados para uroquinase tinham pleno funcionamento restaurado, em comparação com 25 de 28 (89%) randomizados para a alteplase ($p < 0,013$).

Vercaigne e cols[20]compararam o uso isolado da alteplase com o uso da alteplase seguido da solução salina por três vezes consecutivas em CVCp ocluídos na população em HD. Os autores concluíram que não houve diferença significativa entre os grupos e consideraram o protocolo de infusão de alteplase seguido de solução salina eficaz, seguro e prático[20].

Recentemente, uma revisão sistemática analisou criticamente estudos que avaliaram a eficácia, segurança e custo da terapia trombolítica em CVCp ocluído de

pacientes em HD[15].A taxa de sucesso foi maior com reteplase (88%), seguida pela alteplase (81%) e tenecteplase (41%). Os efeitos adversos associados ao uso desses trombolíticos foram extremamente raros.

Estudos mais recentes não estão focando simplesmente no resgate de CVCs, mas também na manutenção do fluxo sanguíneo máximo e adequado durante a diálise e na prevenção de oclusão de cateter[13,15-18].

Considerando que no Brasil, aproximadamente 14% dos pacientes em diálise não possuem acesso definitivo e necessitam dialisar por meio de CVC, as unidades de diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB) e do Hospital Estadual de Bauru (HEB), seguindo as recomendações do *National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Improvement* (NKF-DOQI), a partir de janeiro de 2010 iniciaram o implante de CVCp nesses pacientes. Dessa forma, tornou-se necessário que os membros da equipe assistencial fossem capacitados para identificar e manipular as complicações mecânicas relacionadas ao uso destes cateteres na população em HD.

Este estudo foi conduzido com o objetivo principal de avaliar a incidência da obstrução trombótica dos CVCp nos pacientes em HD, a eficácia e segurança do tratamento da oclusão com o uso da alteplase, além de identificar os fatores associados à oclusão**.**

2.Metodologia

2.1 Pacientes

Estudo tipo coorte prospectiva que avaliou pacientes em HD acompanhados no HC-FMB e no HEB, durante 24 meses consecutivos, com início em maio de 2010 e término em maio de 2012.

Foram incluídos pacientes prevalentes e incidentes em HD em uso de CVC incidente de longa permanência como acesso dialítico. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a presença ou não de eventos de oclusão trombóticas do cateter, sendo estimados cerca de 200 pacientes avaliados neste período.

Foram excluídos pacientes que apresentaram idade inferior a 18 anos, gestação, outro acesso dialítico que não o CVCp (FAV, enxertos AV, cateteres temporários) anticoagulados e que apresentasse alergia à alteplase.

Os pacientes foram acompanhados pela mesma equipe pesquisadora durante todas as sessões de HD, a partir do momento do implante do CVCp até o desfecho (retirada do cateter por confecção do acesso definitivo ou por complicações mecânicas ou infecciosas sem sucesso com o tratamento instituído, mudança de método dialítico, transplante ou óbito do paciente).

Os pacientes ou o responsável legal assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, aceitando participar do protocolo após explicações detalhadas de todas as suas etapas. A coleta e análise dos dados foram realizadas exclusivamente pela autora do trabalho e o mesmo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (anexo 1).

2.2 Diagnóstico e tratamento das complicações mecânicas relacionadas ao cateter

Os pacientes foram avaliados em todas as sessões de diálise quanto à presença de hipofluxo e oclusão dos CVCp.

Hipofluxo foi definido como colabamento da via de retirada do cateter com fluxo de sangue inferior a 200 ml/min. Sabe-se que a principal causa de hipofluxo é a obstrução parcial do cateter por trombo e por cateter mal posicionado[21,9].

Oclusão foi definida como a incapacidade ou a dificuldade de infundir ou retirar o líquido das vias[9].

Ao se fazer o diagnóstico de oclusão trombótica, a enfermeira comunicava a equipe médica, que confirmava o diagnóstico e excluía o mau posicionamento do cateter por meio de radiografia (RX).

Assim que diagnosticada a oclusão, a dose de alteplase foi infundida conforme o volume real da luz de cada cateter, com tempo de permanência de 50 minutos. Após o tempo determinado, se não houvesse a desobstrução do cateter era realizada a repetição do procedimento.

Para que não houvesse ônus financeiro para a instituição, a comissão de farmácia e a enfermagem da Unidade de Diálise do HC-FMB padronizaram a criopreservação da alteplase. O frasco de 50mg de alteplase foi diluído em 50ml de água estéril, posteriormente dividido em seringas com doses individuais contendo 5ml, rotuladas e armazenadas a -20°C por no máximo 30 dias. No momento do uso a seringa foi retirada do congelador e deixada descongelar em temperatura ambiente.

A interrupção do protocolo ocorreu quando o CVCp foi retirado por obstrução sem sucesso com o tratamento trombolítico padronizado, infecção de corrente sanguínea ou túnel sem sucesso com o tratamento antimicrobiano instituído, confecção de um acesso vascular permanente (FAV ou enxerto), mudança de método dialítico, transplante ou óbito do paciente.

2.3-Análise Estatística

Inicialmente foi realizada uma análise descritiva da população estudada, utilizando-se as medidas de tendência central e dispersão para a análise de variáveis contínuas e as medidas de frequência para a análise das variáveis categóricas.

A seguir, foi estabelecido como variável dependente a ocorrência de oclusão trombótica do cateter, utilizando para as variáveis categóricas, o teste Qui-Quadrado e, para as variáveis contínuas, o teste t quando dados paramétricos e o teste de Mann-Whitney quando não paramétricos.

Após foi realizada análise multivariada utilizando-se modelo de regressão logística, com cálculos do *OddsRatio* (OR), incluindo todas as variáveis que mostraram associação com o desfecho ($p \leq 0,2$).

Foi considerada diferença estatística quando $p < 0,05$.

3. Resultados

Após 24 meses de coleta de dados foram incluídos no estudo 247 pacientes, sendo implantados 339 cateteres. A idade foi de 58 (47- 66) anos, predomínio de sexo masculino (54%), nefropatia diabética como a principal causa de DRCt (44%), veia jugular interna como principal sítio de implante (82%), tempo em tratamento

hemodiálitico até o implante do cateter de 119 dias (41,5-585,5). As características clínicas dos pacientes estão na tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas e dialíticas dos 247 pacientes com cateteres permanentes para hemodiálise

Características	**pacientes**
	N=247
Demográficas	
Sexo (m)%	133 (54%)
Idade (anos)[b]	58 (47- 66)
Causa da DRCt(%)	
Diabetes	108 (44%)
Hipertensão	49 (20%)
Glomerulopatias	19(8%)
Indeterminada	24 (10%)
Outras	44 (18%)
Comorbidades (%)	
DM	123 (50%)
DCV	91 (37%)
Sítio de implante (%)	
Jugular	202 (82%)
Subclávia	0(0%)
Femoral	39 (16%)
Outros	2 (1%)
Dialíticas	
Tempo em diálise (dias)[b]	119 (41,5-585,5)

[a] Valores são média ± SD, [b] Valores em mediana e intervalo interquartílico.DRCt – Doença Renal Crônica terminal. DM – Diabetes Mellitus. DCV- Doença Cardio Vascular

Houve 815 episódios de oclusão trombótica em 67.244 CVC-dia, ou seja, 2,4 obstruções por cateter e 12 obstruções /1000CVC-dias, sendo de 143 dias o tempo livre de obstrução. O tempo com o cateter foi de 186 dias (95- 279,5) conforme mostra a tabela 2.

Tabela 2: Prevalência de obstrução do CVC tunelizados para hemodiálise

CVC	**n= 339**
Número de eventos de obstrução de CV	815 em 67244/CVC/dias
Média de obstrução por CVC	2,4
Tempo com cateter (dias)[b]	186 (95- 279,5)
Média de tempo livre de obstrução (dias)	143,26

As figura 1 e 2 mostram que 55% dos CVCp não apresentaram nenhuma obstrução e que 32% tiveram até 5 obstruções. Oitenta e sete por cento dos CVCp que apresentaram obstrução obtiveram sucesso com o uso do trombolítico e em apenas 13% não foi obtido sucesso. Os CVCp que obtiveram sucesso após o uso de alteplase apresentaram fluxo de sangue (QB) entre 250 e 300 ml/min.

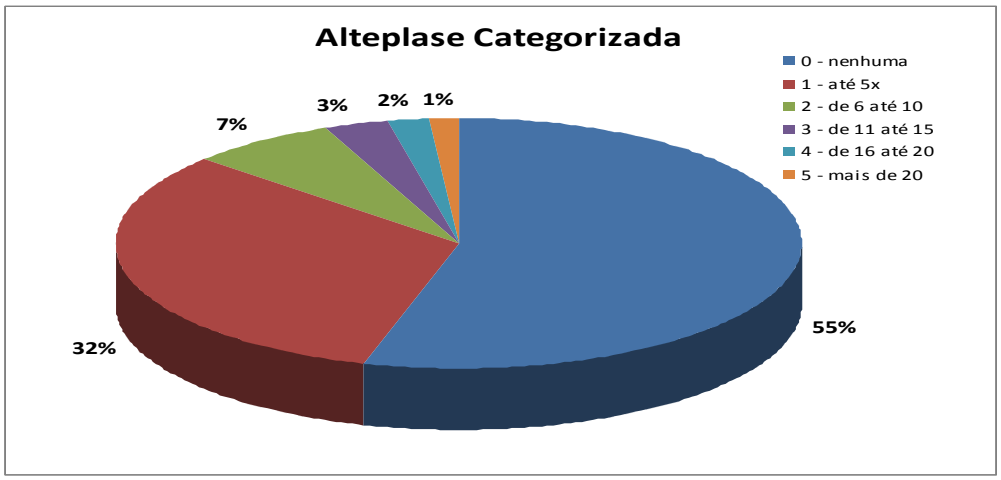

Figura 1: Distribuição dos CVC de acordo com a presença e número de episódios de obstrução.

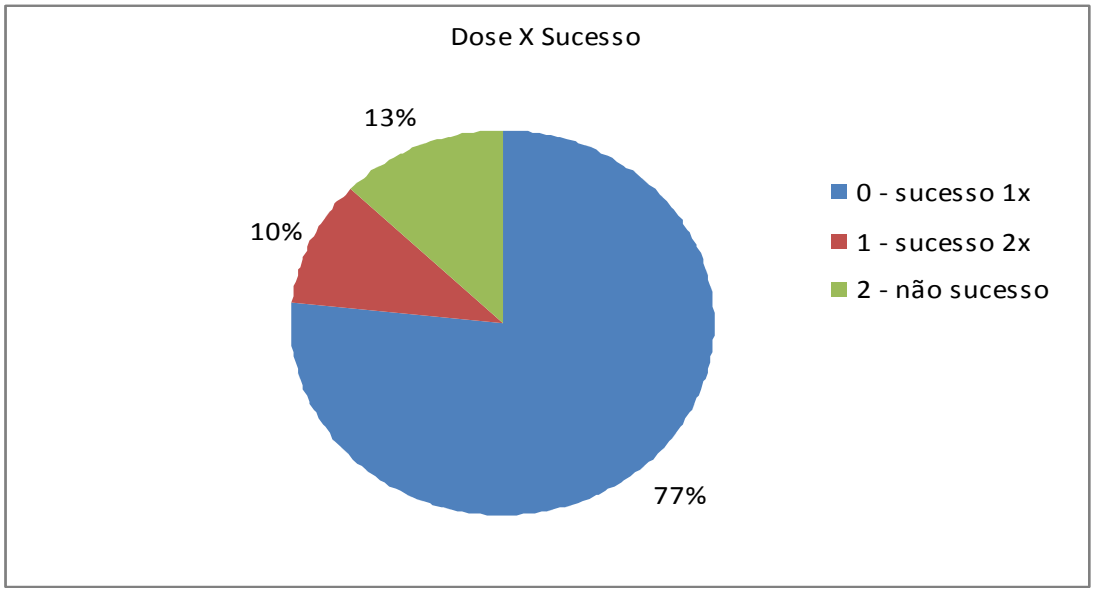

Figura 2: Distribuição dos CVCp obstruídos de acordo com a presença ou não de sucesso com o uso de trombolítico

Quanto à distribuição das características clínicas e dialíticas dos pacientes com CVCp de acordo com a presença(O) ou não de episódios de obstrução (NO), houve diferença entre os grupos quanto à presença de diabetes (O=52,3% x NO=39,1%, p=0,02), acesso femoral como sítio vascular (O=23% x NO=9,2%, p=0,0008), tempo em diálise (O= 193,5(47-810) x NO=98(36-361), p=0,008), tempo com CVCp (O=220(116-334)x NO= 156(74-225), p=<0,0001), e IOS (O=44,5% x NO=28,8%, p=0,003), conforme mostra a tabela 3.

Tabela 3. Distribuição das características clínicas e dialíticas dos pacientes com CVC permanente de acordo com a presença ou não de episódios de obstrução

Características	sem obstrução	com obstrução	p
	n=184	n=155	
Demográficas			
Sexo (m)%	106 (57,6)	78 (50,3)	0,21
Idade (anos)[b]	59 (48-67)	57,5(46-66)	0,72
Causa da DRCt (%)			
Diabetes	72 (39,1)	81 (52,3)	0,02
Hipertensão	43 (23,4)	24 (15,5)	0,09
Outras	69 (37,5)	50 (32,3)	0,13
Comorbidades (%)			
DM	81 (44)	90 (58,1)	0,02
DCV	68 (37)	63 (41,1)	0,31
Sítio de implante (%)			
Jugular	167 (90,8)	118 (76)	0,007
Femoral	17 (9,2)	37(23)	0,0008
Dialíticas			
Tempo em diálise (dias)[b]	98 (36-361)	193,5 (47-810)	0,008
Tempo com cateter (dias)[b]	156 (74-225)	220 (116-334)	<0,0001
***Lock* terapia**	77 (41,8)	88 (56,8)	0,006
IOS	53 (28,8)	69 (44,5)	0,003
ICS	58 (31,5)	43 (27,7)	0,52

[a] Valores são média ± SD, [b] Valores em mediana e intervalo interquartílico..DRCt – Doença Renal Crônica terminal. DM –Diabetes Mellitus. DCV- Doença Cardio Vascular. IOS- Infecção de Orifício de Saída. ICS- Infecção de Corrente Sanguínea.

Quanto à evolução dos CVCp de acordo com a presença ou não de episódios de obstrução, os grupos foram diferentes estatisticamente, conforme mostra a tabela 4. O grupo com obstrução apresentou menor necessidade de retirada do CVCp e as etiologias da retirada também diferiram entre os grupos. A principal causa de retirada no grupo sem obstrução foi a utilização da FAV seguido de infecção, enquanto no grupo com obstrução foi infecção seguida do uso da FAV. As complicações mecânicas foram causas

mais frequentes de retirada de CVCp no grupo com obstrução quando comparada ao grupo sem obstrução, conforme mostra a tabela 4.

Tabela 4. Distribuição da evolução dos CVC permanentes de acordo com a presença ou não de episódios de obstrução

	sem obstrução	**com obstrução**	**p**
	n= 184	n= 155	
Retirada	140(76)	90 (58)	<0, 001
Causas da retirada do CVC(%)			
Uso de FAV	66 (47,1)	22 (24,4)	0, 009
Infecções	49 (35)	40 (44,4)	0,83
Complicação mecânica	5 (3,6)	16 (17,8)	0, 0006
Outras	20 (14,3)	12 (13,3)	0,76

Posteriormente, foram excluídos da análise os pacientes de ambos os grupos que tiveram o CVCp retirado devido ao uso da FAV, pois esta pode ter se comportado como variável de confusão, uma vez que sua confecção e utilização foi mais frequente no grupo sem obstrução, o que pode ter influenciado a maior retirada de CVCp neste grupo. Assim, foram analisados os desfechos de 118 CVC p no grupo sem obstrução e 133 no grupo obstrução e não houve diferença entre os grupos quanto à retirada do CVCp (NO=62,7 x O=51,1%; p=0,08), sendo a infecção a etiologia da retirada mais frequente em ambos os grupos, conforme mostra a tabela 5.

O tempo com o CVCp permaneceu maior no grupo que apresentou episódios de obstrução (O=225 (111-331) x NO=164 (94-235, p=0,003).

Tabela 5. Distribuição da evolução dos CVC permanentes de acordo com a presença ou não de episódios de obstrução, excluindo-se a utilização da FAV como causa de retirada

	sem obstrução	**com obstrução**	**p**
	n= 118	n= 133	
Retirada	74(62,7)	65 (51,1)	0, 08
Causas da retirada do CVC(%)			
Infecções	49 (66,7)	40 (61,5)	0,23
Complicação mecânica	5 (6,7)	16 (24,6)	0, 0007
óbito	5 (6,7)	3 (4,6)	0,73
Outras	15 (20,2)	6 (9,3)	0,16

Foram incluídas na análise de regressão logística as variáveis idade, tempo em HD até o implante, número de dias com CVCp, presença de diabetes e hipertensão arterial, infecção orifício de saída (IOS), uso de *lock* antibioticoterapia e sítio de implante femoral. Foram identificadas como variáveis associadas à obstrução o maior número de dias com o CVCp (OR= 1,02; IC= 1.01-1.04; p=0,004), a presença de diabetes (OR= 1,560; IC=1.351-1.894; p=0,015) e de IOS (O=1,567; IC= 1.347-1.926; p= 0,023), conforme mostra a tabela 6.

Foi realizada subanálise envolvendo apenas os pacientes que tiveram mais de 5 episódios de obstrução (40 pacientes e 44CVCp) e outra excluindo esses mesmos pacientes (n=207, CVCp=295) e não foram encontrados resultados diferentes dos descritos com a população geral (n= 247 e 339 CVCp) com relação ao sucesso de desobstrução e fatores associados à obstrução.

Tabela 6. Análise de Regressão Logística das variáveis associadas com obstrução

	OR	IC	P
Idade	0,988	0.973-1.004	0,157
Tempo em HD até implante	1,001	1.00-1.01	0,06
Número de dias com CVC	1,02	1.01- 1.04	0,004
Diabetes	1,560	1.351 -1.894	0,015
IOS	1,567	1.347 -1.926	0,023
Lock	1,756	0.467 -1.224	0,2553

Quanto ao aspecto econômico, foi realizada revisão da literatura para avaliar criticamente os estudos disponíveis que examinaram a eficácia, segurança e custo da terapia trombolítica de CVCp ocluído. Alguns autores relataram sua experiência em oncologia com o uso de alteplase e concluíram que sua criopreservação torna seu uso economicamente viável e seguro no cenário de CVCp obstruídos[14,16,18].

Neste trabalho também foi avaliado o impacto econômico do uso da alteplase como agente trombolítico de escolha de CVCp em HD, assumindo que a estabilidade prolongada proporcionada pelo fracionamento e congelamento conforme proposto por Timoney e cols[9] permitiria utilizar todo o conteúdo do frasco em diversos CVCp ocluídos. O preço médio de um frasco ampola de alteplase 50mg é de 620 dólares ($) no Brasil. Determinou-se que a partir de um frasco ampola seriam preparadas 20 doses de 2,5 mL da solução 1mg/mL, produzindo assim 20 doses a partir de um frasco, ou seja, o valor de uma dose de alteplase foi $ 31. Além do custo da alteplase, esta avaliação também considerou o custo de todos os materiais utilizados no fracionamento (seringas, agulhas) e os honorários da enfermagem, totalizando $ 49 por dose, o que a tornou financeiramente viável e rentável, já que o custo de um CVCp é de aproximadamente $700. Não foram observados efeitos adversos associados ao uso de alteplase.

4. Discussão

Atualmente, a prevalência de pacientes com CVC como acesso para HD é em torno de 25% e mais de 80% dos pacientes iniciam o tratamento por CVC[7]. Dados nacionais mostram que a prevalência de pacientes em HD com CVC é de 14%, com predomínio do uso de CVC não tunelizados, devido ao menor custo e à maior facilidade técnica da inserção pelo nefrologista, embora sabidamente mais relacionados com complicações infecciosas e mecânicas e não recomendados por um período superior de três semanas[8].

A utilização de CVCp é alternativa de acesso de longa permanência para pacientes nas quais a FAV é difícil de ser confeccionada, como por exemplo, nos obesos, crianças e naqueles em que foram confeccionados múltiplos acessos vasculares, não estando disponíveis locais adicionais para a confecção de acesso vascular[6,21].

O uso de CVC é um desafio para equipe médica e de enfermagem e requer abordagem proativa para prevenção e tratamento de complicações infecciosas e mecânicas[10].

Este estudo de coorte prospectivo realizado em dois centros de HD foi conduzido com os objetivos de avaliar a incidência de complicações mecânicas dos CVCp nos pacientes em HD e a eficácia do tratamento da oclusão com o uso da alteplase, além de identificar os fatores associados à oclusão.

No presente estudo a prevalência de oclusão trombótica foi de 45%, enquanto a densidade de incidência foi 815 eventos em 67.244/CVC/dias, ou seja, 12 obstruções /1000cateter-dias. São escassos os dados na literatura na população em HD para serem comparados aos nossos resultados

Há poucos trabalhos que identificaram os fatores associados à oclusão trombótica de CVCp e nenhum deles foi realizado na população em HD[10]. Dentre os fatores de risco identificados na literatura, estão a depleção de volume, hipotensão, hipercoagulabilidade, trauma da parede do vaso, infusão de drogas e nutrição parenteral[24.] Neste estudo, a análise univariada mostrou que a presença de diabetes, o sítio vascular femoral, o tempo em diálise, o tempo com o CVCp e a presença de IOS e *lock* terapia são fatores associados à oclusão trombótica, enquanto na análise

multivariada permaneceram associados à obstrução o diabetes, o maior tempo com o CVCp e a IOS.

Os pacientes diabéticos apresentam maior dificuldade para confecção de acesso vascular, pois têm macro e micro angiopatias, o que compromete o diâmetro dos vasos, dificulta a confecção de acesso permanente, explica a escassez de sítios vasculares e justifica o grande e prolongado uso de CVCp nesta população. No presente estudo, o diabetes foi fator associado à oclusão trombótica e eram esses pacientes que tinham a veia femoral como sítio vascular, o que provavelmente explica o fato do sítio femoral ter sido identificado como fator associado à oclusão trombótica na análise univariada e excluído na regressão logística. Estudo recentemente publicado por nosso grupo mostrou que os acessos subclávio e femoral se associaram à oclusão trombótica quando comparado ao acesso jugular. Dos 179 eventos trombóticos ocorridos em 8007 CVCp-dia, 102 foram na veia jugular interna (1,3 episódios de oclusão/CVCp), 32 em subclávia (8 episódios de oclusão /CVCp) e 45 em veia femoral (2,25 episódios de oclusão /CVCp). Quanto ao sucesso com o uso de alteplase, houve tendência de ser menor nos acessos subclávios (76 x 88%, p=0,06)[26]. No trabalho atual, não havia CVCp implantado em veia subclávia.

Quanto à IOS, provavelmente é consequência da obstrução, pois na tentativa de melhorar o fluxo do CVCp obstruído, ele é manipulado e movimentado pela equipe de saúde, podendo traumatizar a pele e causar IOS.

O tratamento da trombose de cateter normalmente consiste em infusão de cloreto de sódio a 0,9% ou na administração de trombolíticos como plasminogênio tecidual ativado, reteplase ou uroquinase. A infusão de solução salina pode ser alternativa mais econômica para o tratamento da obstrução de CVCp, mas não é uma opção segura, pois ao manejar o CVCp ocluído pode causar desprendimento de êmbolos para o paciente.De acordo com o *KDOQI,* a uroquinase é a droga recomendada para mau funcionamento do CVCp, sendo efetiva em cerca de 70-90%dos episódios obstrutivos[23], e caso o sucesso não seja obtido após a primeira infusão, deve-se proceder ao estudo radiográfico.

Estudos da década de 90 em pacientes oncológicos mostraram que a alteplase é alternativa segura à uroquinase, com baixa incidência de reações alérgicas (0,02%) e a partir de 1999 também passou a ser opção para o tratamento da obstrução trombótica de

CVCp ocluídos. A alteplase age catalisando a conversão do plasminogênio ligado ao coágulo em plasmina, iniciando a fibrinólise[24].

Em nosso estudo, 87 % dos episódios de obstrução obtiveram sucesso com o uso da alteplase, sendo 77% após uma dose e 10% após a segunda dose. Resultados semelhantes foram relatados em outros estudos. Timoney e cols[9], em estudo realizado na população em quimioterapia, mostraram que a colocação de 1 mg/ml de alteplase no lúmen de 168 cateteres obstruídos por 45 minutos resultou em 81% de sucesso. Deitcher e cols[12] mostraram que ao colocar 2 mg de alteplase por 30 a 120 minutos na luz de cateteres não funcionantes de pacientes oncológicos, o sucesso obtido foi de 52% a 78% e ao se repetir a dose nos CVCp que permaneceram obstruídos, o índice de sucesso subiu para 85%. Desta maneira, o esquema de até duas doses de 2 mg de alteplase na luz dos CVCp ocluídos é seguro e eficaz para o restabelecimento do fluxo sanguíneo[12].

Haire e cols[19]em estudo comparativo entre alteplase e uroquinase, mostraram que o uso de 2 mg de alteplase foi mais efetivo que 5000UI de uroquinase para o tratamento de oclusão trombótica de cateteres tunelizados em pacientes em quimioterapia após a permanência de 120 minutos. A segurança e eficácia da alteplase também foram mostradas na população pediátrica oncológica, com sucesso de 85% e ausência de complicações hemorrágicas[19]. Em nosso estudo também não foram observados efeitos adversos ao uso da alteplase.

Estudos prévios relatam que a trombose recorrente é comum em pacientes que já receberam alteplase e que medidas profiláticas como a própria utilização de alteplase devem ser objetivos de estudo [13,15]. Hemmelgarn e cols [15] em estudo recente mostrou que o mau funcionamento do cateter ocorreu em 40 dos 115 pacientes (34,8%) que tiveram o CVCp selado com heparina e em 22 dos 110 pacientes (20,0%) em que a alteplase foi utilizada como agente selante. Bacteremia relacionada ao cateter ocorreu em 15 pacientes (13,0%) dos selados com heparina (1,37/1000 pacientes-dia) e em 5 (4,5%) dos selados com alteplase (0,40 episódios por 1.000 pacientes-dia, p = 0,02). Desta forma, os autores mostraram que o uso de alteplase como agente selante de CVC, utilizado uma vez por semana, reduziu significativamente a incidência de mau funcionamento de cateter e bacteremia quando comparado com a utilização de heparina três vezes por semana.

No presente estudo foi realizada sub-análise envolvendo apenas os pacientes que tiveram mais de 5 episódios de obstrução (40 pacientes e 44CVCp), porém não foram encontrados resultados diferentes dos descritos com a população geral com relação aos fatores associados aos episódios de obstrução. Neste estudo não foi utilizada alteplase de modo profilático.

Outro fator importante que deve ser considerado é o restabelecimento do fluxo de sangue após a desobstrução com o trombolítico, pois o fluxo adequado é de extrema importância para que o paciente seja adequadamente dialisado, obtendo assim o Kt/V alvo e a retirada de liquido conforme prescrito. Neste estudo, considerou-se sucesso quando o fluxo sanguíneo restabelecido foi superior a 250 ml/min.

Por fim, analisamos o custo *vs.* benefício da utilização da alteplase como trombolítico de escolha de CVCp em HD, ostentando que a estabilidade prolongada proporcionada pelo fracionamento e congelamento conforme proposto por Timoney e cols[9] permitiria utilizar todo o conteúdo do frasco em diversos CVCp ocluídos. O preço médio de um frasco ampola de alteplase 50mg é de $ 620 no Brasil. Determinou-se que a partir de um frasco ampola seriam preparadas 20 doses de 2,5 mL da solução 1mg/mL e considerando-se o custo de todos os materiais utilizados no fracionamento (seringas, agulhas) e os honorários da enfermagem, uma dose de alteplase totalizou $ 49, sendo financeiramente viável e rentável, já que o custo de um CVCp é de aproximadamente $700.

Assim, apesar de apresentar algumas limitações, concluímos que o uso da alteplase é eficaz e seguro para o tratamento de obstrução trombótica de CVCp na população em HD e que sua criopreservação o torna financeiramente viável para a instituição. Além disso, este foi o primeiro estudo que identificou fatores clínicos associados à oclusão trombótica, no caso, a presença de diabetes, a IOS e o tempo com CVCp. No entanto, mais estudos são necessários para esclarecer os fatores de risco para o evento trombótico e comparar a eficácia, segurança e custo de diferentes agentes trombolíticos no tratamento de disfunção mecânica de CVCp para HD.

5.Referências

1. Romão Jr. JE. A Doença Renal Crônica: do diagnóstico ao tratamento. Prát Hosp. 2007;52:183-7.

2. Romão Jr JE. Doença Renal Crônica: definição, epidemiologia e classificação. J Bras Nefrol. 2004;26 Supl 1:1-3.

3. Lugon JR. Doença Renal Crônica no Brasil: um problema de saúde público. J Bras Nefrol. 2009;31 Supl 1:2-5.

4. Lugon, J.R.; Matos, J. P. S.; Warrak, E. A. Hemodiálise. In: Riella MC. Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrolíticos. 4ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. P. 869-82

5. Lugon JR, Matos JPS, Warrak EA. Hemodiálise. In: Riella MC. Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrolíticos. 4ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p. 883-6.

6. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. Manual de Diálise. 3ª ed. In: Besarab A, Raja RM. Acesso Vascular para hemodiálise. São Paulo: Med Sci; 2003. 68-102.

7. Lok CE, Mokrzycki MH. Prevention and management of catheter-related infection in hemodialysis patients. Kid Intern. 2011;79: 587-98.

8. Chan MR, Yevzlin AS. Tunneled dialysis catheters: recent trends and future directions. Adv Chronic Kidney Dis. 2009; 16(5):386-95.

9. Timoney JP, Malkin MG, Leone DM, Groeger JS, Heaney ML, Keefe DL. Safe and cost effective use of alteplase for the clearence of occluded central venous acces devices. J Oncol. 2002; 7:1918-22.

10. Liangos O, Gui A, Madias NE, Jaber BL. Long-Term Management of the Tunneled Venous Catheter. Semin Dial. 2006; 19: 158–64.

11. Beathard G. Catheter thrombosis. Semin Dial. 2001;14:441–5.

12. Deitcher SR, Fesen MR, Kiprof 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): 317-24.

13. Hemmelgarn BR, Mois,t L, Pilkey RM, Lok C, Dorval M, Tam PY, et al. Prevention of catheter lumen occlusion with rT-PA versus heparin (Pre-CLOT): study protocol of a randomized trial. BMC Nephrol. 2006; 11:7-8.

14. Hilleman D, Campbell J. Efficacy, safety, and cost of thrombolytic agents for the management of dysfunctional hemodialysis catheters: a systematic review. Pharmacotherapy. 2011; 31(10):1031-40.

15. Hemmelgarn BR, Moist LM, Lok CE, Tonelli M, Manns BJ, Holden RM, et al. Prevention of dialysis catheter mal function with recombinant tissue plasminogen activator. N Engl J Med. 2011; 364 (4): 303-12.

16. Goldman J, Fishbane S, Oliver MJ, Blaney M, Jacobs JR, Begelman SM. Tenecteplase for the improvement of blood flow rate in dysfunctional hemodialysis catheters. Clin Nephrol. 2012;77(1): 55-61.

17. Tumlin J, Goldman J, Spiegel DM, Roer D, Ntoso KA, Blaney M, et alk. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of tenecteplase for improvement of hemodialysis catheter function: TROPICS 3. Clin J Am Soc Nephrol. 2012; 5 (4): 631-6.

18. Biernat JC, dos Santos F, dos Santos AMG, Raubach AA, Souza M, Demin MSS, et al. Contaminação de lúmen de cateter de hemodiálise: prevenção e tratamento com M-EDTA. J Bras Nefrol. 2008;30(2):105 – 12.

19. Haire WD, Atkinson JB, Stephens LC, Kotulak GD. Urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator in thrombosed central venous catheters: a double-blinded, randomized trial. Thromb Haemost. 1994;72: 543-7.

20. Vercaigne LM, Zacharias J, Bernstein KN. Alteplase for blood flow restoration in hemodialysis catheters: a multicenter, randomized, prospective study comparing "dwell" versus "push" administration. Clin Nephrol. 2012; 78 (4):287-96.

21. Besarab A, Raja RM. Acesso Vascular para hemodiálise. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. Manual de Diálise. 3ª ed. Belo Horizonte: Medsi; 2003. p.68.

22. Genetech Inc. Activase (alteplase, recombinant) (product information brochure). South San Francisco, CA, Genentech, inc, 1999.

23. NKF-K/DOQUI Clinical Practice Guidelines fpr Vascular Access: update 2000. Am J Kidney Dis 2001; 37suppl 1: S137-181.

24. Ponec D, Irwin D, Haire WD, Hill PA, McCluskey ER, COOL Investigators. Recombinant tissue plasminogen activator (alteplase) for restoration of flow in occluded central venous access devices: a double-blind placebo-controlled trial—the Cardiovascular Thrombolytic to Open Occluded Lines(COOL) efficacy trial. J Vasc Interv Radiol. 2001;12: 951–5.

25. Mendes ML, de Castro JH, Barreti P, Silva TN, Ponce D. Effective use of alteplase for occluded tunneled venous catheter in hemodialysis patients. Artif Organs. 2013. doi: 10.1111/aor.12186.

Anexo 1.

unesp
Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br

Ética
Comitê de Ética em Pesquisa

Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 03 de outubro de 2011. Of. 447/2011 CEP

Ilustríssima Senhora
Profª. Drª. Daniela Ponce
Departamento de Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Profª Daniela,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa - **(Protocolo CEP 4026-2011)** **"Avaliação e manejo das complicações mecânicas relacionadas aos cateteres de longa permanência em pacientes de hemodiálise"**, a ser conduzido por Marcela Lara Mendes, orientada por Vossa Senhoria, recebeu do relator, parecer **favorável com condição**, aprovado em reunião de 03/10/2011.

CONDIÇÃO: Protocolo somente poderá ser iniciado após apresentação da autorização do Hospital Estadual de Bauru.

Situação do Projeto: **APROVADO COM CONDIÇÃO. Os pesquisadores deverão apresentar ao CEP ao final da execução do Projeto o "Relatório Final de Atividades".**

Atenciosamente,

Alberto Santos Capelluppi
Secretário CEP.

Capítulo III- Artigo Publicado

Effective use of Alteplase for occluded Tunneled Venous Catheter in Hemodialysis Patients

Artificial Organs

© 2013 Wiley Periodicals, Inc. and International Center for Artificial Organs and Transplantation

Effective Use of Alteplase for Occluded Tunneled Venous Catheter in Hemodialysis Patients

Marcela L. Mendes, João H. Castro, Tricya N. Silva, Pasqual Barretti, and Daniela Ponce

Internal Medicine, University of São Paulo State—Botucatu School of Medicine—UNESP, Botucatu, São Paulo, Brazil

Abstract: Despite their propensity for significant infectious and mechanical complications, tunneled central venous catheters (CVCs) have become a common means of vascular access in the world for patients requiring chronic hemodialysis for end-stage renal disease. The objective of this study was to explore if cryopreserved solutions of the thrombolytic agent alteplase could be used as an effective, safe, and economically reasonable alternative in hemodialysis patients with occluded tunneled CVC. Patients requiring chronic hemodialysis and presenting with occluded tunneled CVC received a sufficient volume of the alteplase solution to fill the occluded catheter. To make alteplase economically feasible, it was diluted to 1-mg/mL aliquots and they were stored at −20°C until use. Eighty-one patients accounting for 179 attempted clearances were assessable for efficacy. One hundred forty-seven (82.1%) of the 179 catheter clearance attempts resulted in successful catheter clearance after one dose. Twenty-seven (15.1%) of all occluded CVCs were successful after two doses whereas five (2.8%) were not. No adverse events were reported. Cryopreserved 1-mg/mL aliquots of alteplase are safe and effective in the clearance of occluded CVC for hemodialysis patients. **Key Words:** Hemodialysis—Tunneled central venous catheter—Thrombosis—Alteplase.

In the world, nephrologists are increasingly relying on indwelling dialysis catheters for long-term dialysis vascular access. In part, this trend is due to advanced patient age, the number of comorbid conditions, including diabetes mellitus and vascular disease, and the late referral of patients with chronic kidney disease (1). According to the US Renal Data System (USRDS), since 1993 the use of central venous catheters (CVCs) has increased from less than 10% to more than 30% of all dialysis patients (1,2). In recent data from Brazil, the percentage of patients who received dialysis via venous catheters increased from 10 to 15% (3).

Thrombosis is a common cause of catheter malfunction and it can present clinically as inadequate blood flow rate, pulmonary or systemic embolization, or a mass within the right atrium (3–8). The frequency of central vein thrombosis has been reported to range from 2 to 64% (9). For prevention of dialysis catheter thrombosis, careful adherence to proper saline flush and heparin locking techniques, including overfill of each lumen by 0.1–0.2 mL, is recommended (10).

Optimal management of an occluded dialysis catheter remains unclear. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) clinical practice guidelines for vascular access have recommendations for catheter malfunction indicating a stepwise approach with initial urokinase instillation (70–90% effective) (11).

Urokinase is currently the only thrombolytic agent that has an indication approved by the US Food and Drug Administration for use in the treatment of occluded CVC. Alternative agents demonstrating effectiveness in their ability to clear occluded catheters include streptokinase and alteplase. The usefulness of streptokinase, however, does have its limitations, owing largely to the incidence of allergic reactions and the induction of antibody formation. Alteplase has demonstrated a low incidence of allergic reactions (0.02%) and has no documented reports of sustained antibody formation after administration (12–14). After a review of the available information,

doi:10.1111/aor.12186

Received April 2013; revised June 2013.

Address correspondence and reprint requests to Prof. Daniela Ponce, University of São Paulo State—Botucatu School of Medicine—UNESP—Internal Medicine, Distrito de Rubiao Junior, Botucatu, São Paulo 18600000, Brazil. E-mail: dponce@fmb.unesp.br

the use of alteplase for treatment of CVC occlusions represented the safest alternative. To make this approach economically feasible, it was determined that 2.5-mL aliquots of an alteplase 1-mg/mL solution stored at −20°C until use were safe and effective.

Timoney et al. (6) concluded that alteplase resulted in success after using it in occluded CVCs in oncology patients (81%). As there are few reports about alteplase use for occluded tunneled CVCs in hemodialysis patients (15–17), the objective of this study was to determine whether cryopreserved solutions of the thrombolytic agent alteplase could be used as an effective, safe, and economically reasonable alternative in hemodialysis patients presenting with occluded tunneled CVC.

PATIENTS AND METHODS

Study protocol

This was a prospective cohort study approved by the ethics committee of Botucatu School of Medicine, São Paulo State, Brazil. Patients with tunneled CVC treated with chronic hemodialysis were evaluated between March 2010 and April 2011. Informed written consent was obtained from all participants or their next of kin. The inclusion criteria were patient age over 18 years, requiring chronic hemodialysis, and using tunneled CVC for at least 1 month. Data collected included patient demographic information, tunneled CVC occlusion, alteplase use, dwell time, outcome (successful or unsuccessful outcome of the catheter clearance attempt), and occurrence of adverse reactions.

Occlusion was defined as either the inability to inject fluid or aspirate blood from a tunneled CVC that has previously allowed both injection of fluid and aspiration of blood. Attempts were defined as the instillation of one dose of alteplase into a catheter lumen, and success was defined as the ability to instill solution and withdraw blood from the device (6).

Procedure for restoring patency to an occluded tunneled CVC

A trial of normal saline was used in an attempt to irrigate the catheter, gently, using a push-pull technique. If the attempt to instill normal saline and/or aspirate blood was unsuccessful, catheter clearance with alteplase was indicated. The nurse checked the patient's medical record for the most recent chest X-ray report verifying catheter tip location. In addition, the nurse checked for patient allergies, contraindications to fibrinolytic therapy, and a valid prescriber order for alteplase. Lastly, the nurse determined whether any infusate has been infused that may cause a precipitate, indicating the need for alternate procedures, before the use of alteplase. When indicated, a sufficient volume of alteplase solution was instilled in the catheter and allowed to dwell for 30 min. This was followed by an attempt to aspirate the alteplase and residual clot. Aspiration attempts were repeated every 40 min. Once patency was restored, 4 to 5 mL of blood was aspirated to ensure removal of alteplase and the residual clot. The catheter was irrigated with normal saline to ensure the patency of the catheter.

Alteplase cryopreservation

Alteplase cryopreservation was performed according to the P&T Committee as described by Timoney et al. (6). It was decided that 2.5-mL aliquots of the 1-mg/mL solution would be used. A volume of 2.5 mL per vial was selected to ensure that treating clinicians were able to obtain enough volume to fill the largest catheters available (2.2 mL) and to provide a sufficient overfill in the vial. Fifty-milligram vials of recombinant alteplase were aseptically reconstituted with 50 mL of sterile water. The 2.5-mL aliquots of the 1-mg/mL solution were aseptically placed in 5-mL sterile empty vials. The vials were stored at −20°C until the time of administration. An expiration date of 30 days at −20°C was selected.

Statistical analysis

Results are presented as mean and SD or median, according to normality characteristics for each variable. Categorical variables were expressed as proportions and compared with the chi-squared test, with a 5% ($P < 0.05$) significance level. Statistical analyses were performed, independently checked and replicated with the use of STATA software, version 8.0 (StataCorp, College Station, TX, USA).

RESULTS

The demographic information pertaining to the population of patients treated is listed in Table 1. A total of 152 tunneled CVC were followed up in 102 patients. The patient population was fairly evenly balanced between male and female patients and mean age was 62 ± 11.7 years, and most catheters were placed in the internal jugular vein (76.5%).

There were 8007 tunneled CVC-days during the study. One hundred seventy-nine attempted catheter clearances were performed in 81 patients. There were 22.3 occlusion episodes/1000 tunneled CVC-days, and each patient presented with 1.75 thrombotic events. One hundred forty-seven (82.8%) of the 179 catheter clearance attempts resulted in successful

TABLE 1. *Patient characteristics with tunneled catheters*

	All patients ($n = 102$)
Age (years)	62.11 ± 11.7
Male gender	55 (54%)
HD duration, years	1.58 (0.4–4.87)
Comorbidity	
DM	53 (51.9%)
CAD	18 (17.6%)
CHF	30 (29.4%)
Single pool urea Kt/V	1.36 ± 0.21
Catheter site	
Internal jugular vein	78 (76.5%)
Subclavian vein	4 (4%)
Femoral vein	20 (19.6%)
Thrombotic events	179
Life of catheter (days)	187 (126–236)

CAD, coronary arterial disease; CHF, congestive heart failure; DM, diabetes mellitus; HD, hemodialysis.

catheter clearance after one dose. Twenty-seven (15.1%) of all occluded CVCs resulted in success after two doses whereas five (2.8%) did not. The dwell time was 40 min. No adverse events were reported (Fig. 1).

The successfully declotted catheters were used right away for hemodialysis, and blood flow achieved immediately postdeclotting was between 240 and 360 mL/min in all cases (288 ± 41 mL/min). Before declotting, 114 (63.7%) CVCs had blood flow lower than 50 mL/min and 65 (36.3%) between 50 and 100 mL/min.

Of the 179 thrombotic events, 102 were in the internal jugular vein (56.9%), 32 in the subclavian vein (17.8%), and 45 were in the femoral vein (25.2%).

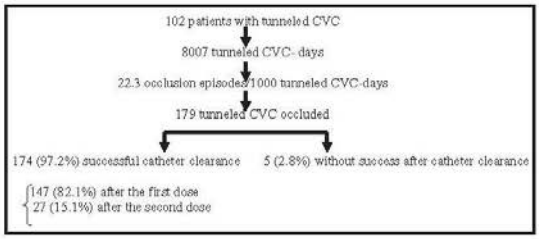

FIG. 1. Efficacy results.

Table 2 delineates the efficacy of clearance attempts by catheter site. The data suggest a trend toward decreased efficacy in single clearing subclavian when compared with jugular vein (88.7% vs. 76.6%, $P = 0.06$).

We evaluated the potential economic impact of selecting alteplase as our primary agent for catheter clearance, assuming that the extended stability would allow us to use the entire contents of the smallest available vial. The average price of an alteplase 50-mg vial is $1075 in Brazil. It was determined that preparing aliquots of 2.5 mL of the 1-mg/mL solution would yield 20 doses of alteplase from one 50-mg vial. Using the average price of the alteplase 50-mg vial, an economic evaluation of this aliquoting practice was performed. It was determined that the price for one dose of alteplase was $53.75 per 2.5-mg vial. In addition to the price of the alteplase 50-mg vial, this evaluation took into consideration the cost of all supplies used in the manufacturing (syringes, transfer devices, and sterile empty vials) and the cost of 2 h of nurse time to prepare 40 aliquoted vials. This was determined to be less than $80, which is cost-effective considering the alteplase and tunneled CVC price (R$ 785 in Brazil). This practice is a safe and cost-effective option at a large dialysis unit. Adverse effects associated with the use of alteplase administered at low doses were extremely rare. No serious adverse bleeding events attributed to thrombolytic therapy were reported in any of the trials.

DISCUSSION

Currently the use of CVC in dialysis patients, in whom other means, such as arterious venous fistula, are difficult or impossible to achieve, will continue to present a formidable challenge to practicing nephrologists and warrants a proactive approach to preventing and treating associated mechanical complications (9). Occlusion is the most common cause of catheter malfunction (6,9,15).

The K/DOQI clinical practice guidelines for vascular access have recommendations for catheter malfunction indicating a stepwise approach with initial

TABLE 2. *Efficacy of clearance attempts by catheter site*

		Successfully cleared	
Vein	No. of clearance attempts	First %	Second %
Internal jugular	102	88.2	98.1
Subclavian	32	76.6*	96.9
Femoral	45	87.6	96.5

* $P = 0.06$ in relation to internal jugular.

urokinase instillation (70–90% effective) (11). If unsuccessful, this procedure should be followed by a radiographic study with catheter contrast injection and subsequent treatment according to the findings of this study.

Some authors reported on their experience with use of alteplase for the treatment of occluded CVC in oncology and hemodialysis patients (6,12–17). Haire et al. (16) reported that alteplase demonstrated better efficacy in clearing occluded CVC when compared with urokinase in a small randomized trial of patients. Thirteen (59%) of the 22 catheters randomized to urokinase had full function restored, compared with 25 (89%) of 28 randomized to alteplase ($P < 0.013$). They concluded that alteplase restored catheter function more reliably and dissolved thrombi faster than urokinase. In the discussion of this randomized trial, the authors had difficulty developing an economic justification for recommending alteplase as the primary treatment of thrombotically occluded catheters, even though an efficacious advantage had been demonstrated. Timoney et al. (6) showed that cryopreserved 1-mg/mL aliquots of alteplase are safe and effective in the clearance of occluded CVC on oncology patients when stored at −20°C for 30 days. One hundred thirty-six (81%) of the 168 catheter clearance attempts resulted in successful catheter clearance and no adverse events were reported. The authors concluded that the ability to cryopreserve alteplase aliquots makes it an economically reasonable alternative to urokinase in the setting of CVC occlusion and allows a means of implementing this practice in the institutional setting.

Recent studies on the matter are focusing not simply on rescuing clotted catheters but on maintaining maximum blood flows during dialysis in order to achieve the highest possible clearances (17–19). Others have evaluated its use in prevention of clotting rather than thrombolysis per se (20,21).

Recently, a systematic review was performed to critically evaluate all available studies that examined the efficacy, safety, and cost of thrombolytic therapy in occluded hemodialysis CVC (22). The success rate was higher with reteplase (88%), followed by alteplase (81%) and tenecteplase (41%). Adverse effects associated with the use of these thrombolytic agents were extremely rare. There were no serious bleeding events related to any thrombolytic therapy.

Our study showed that 98.2% of the 179 catheter clearance attempts resulted in successful catheter clearance after one or two alteplase doses and only 2.8% did not result in success. No adverse events were reported. There was a trend toward decreased efficacy in single clearing subclavian when compared with jugular vein. These results are similar to that described in oncology patients.

CONCLUSION

We concluded that cryopreserved 1-mg/mL aliquots of alteplase are safe and effective in the clearance of occluded tunneled central venous catheters for hemodialysis patients. Further studies are necessary to compare efficacy, safety, and cost of thrombolytic agents in the management of dysfunctional hemodialysis catheters and to identify risk factors for catheter occlusion.

REFERENCES

1. US Renal Data System. USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2009.
2. Tokars JI, Finelli L, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2001. *Semin Dial* 2004;17:310–9.
3. Lugon JR. Doença Renal Crônica no Brasil: um problema de saúde público. *J Bras Nefrol* 2004;31(Suppl. 1):2–5.
4. Suchoki PV, Conlon PJ, Knelson MH, Harland RC, Schwab SJ. Silastic cuffed catheters for hemodialysis vascular access: thrombolytic and mechanical correction of HD catheters malfunction. *Am J Kidney Dis* 1996;28:379–86.
5. Crain MR, Mewissen MW, Ostrowski GJ, Paz-Fumagalli R, Beres RA, Wertz RA. Fibrin sleeve stripping for salvage of failing hemodialysis catheters: technique and initial results. *Radiology* 1996;198:41–4.
6. Timoney JP, Malkin MG, Leone DM, et al. Safe and cost effective use of alteplase for the clearance of occluded central venous access devices. *J Clin Oncol* 2002;20:1918–22.
7. Chan MR, Yevzlin AS. Tunneled dialysis catheters: recent trends and future directions. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009; 16:386–95.
8. Lee T, Barker J, Allon M. Tunneled catheters in hemodialysis patients: reasons and subsequent outcomes. *Am J Kidney Dis* 2005;46:501–8.
9. Liangos O, Gul A, Madias NE, Jaber BL. Long-term management of the tunneled venous catheter. *Semin Dial* 2006;19:158–64.
10. Beathard G. Catheter thrombosis. *Semin Dial* 14:441–5, 2001.
11. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001;37(Suppl. 1):S137–81.
12. Genentech Inc. *Activase (Alteplase, Recombinant) [product information brochure]*. South San Francisco, CA: Genentech, Inc, 1999.
13. Ponec D, Irwin D, Haire WD, 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. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:951–5.
14. Davis SN, Vermeulen L, Schwartz BS, et al. Activity and dosage of alteplase dilution for clearing occlusions of venous-access devices. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:1039–45.
15. Schon D, Whittman D. Managing the complications of long-term tunneled dialysis catheters. *Semin Dial* 2003;16:314–22.
16. Haire WD, Atkinson JB, Stephens LC, et al. Urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator in thrombosed

central venous catheters: a double-blind randomized trial. *Thromb Haemost* 1994;72:547–9.
17. Vercaigne LM, Zacharias J, Bernstein KN. Alteplase for blood flow restoration in hemodialysis catheters: a multicenter, randomized, prospective study comparing "dwell" versus "push" administration. *Clin Nephrol* 2012;78:287–96.
18. Goldman J, Fishbane S, Oliver MJ, Blaney M, Jacobs JR, Begelman SM. Tenecteplase for the improvement of blood flow rate in dysfunctional hemodialysis catheters. *Clin Nephrol* 2012;77:55–61.
19. Tumlin J, Goldman J, Spiegel DM, et al. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of tenecteplase for improvement of hemodialysis catheter function: TROPICS 3. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;5:631–6.
20. Hemmelgarn BR, Moist LM, Lok CE, et al. Prevention of dialysis catheter malfunction with recombinant tissue plasminogen activator. *N Engl J Med* 2012;364:303–12.
21. Hemmelgarn BR, Moist L, Pilkey RM, et al. Prevention of catheter lumen occlusion with rT-PA versus heparin (Pre-CLOT): study protocol of a randomized trial. *BMC Nephrol* 2006;11:7–8.
22. Hilleman D, Campbell J. Efficacy, safety, and cost of thrombolytic agents for the management of dysfunctional hemodialysis catheters: a systematic review. *Pharmacotherapy* 2011;31:1031–40.