

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

Christiane Inocência Vasques

Determinação da dose de segurança de ácido ascórbico utilizada no tratamento da  
obstrução de cateter venoso central totalmente implantado

Ribeirão Preto  
2010

CHRISTIANE INOCÊNCIO VASQUES

Determinação da dose de segurança de ácido ascórbico utilizada no tratamento da  
obstrução de cateter venoso central totalmente implantado

Ribeirão Preto  
2010

# CHRISTIANE INOCÊNCIO VASQUES

Determinação da dose de segurança de ácido ascórbico utilizada no tratamento da obstrução de cateter venoso central totalmente implantado

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental do Departamento de Enfermagem Geral e Especializada da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Enfermagem.

Linha de Pesquisa: Fundamentação teórica, metodológica e tecnológica do processo de cuidar em enfermagem.

Orientador: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Emília Campos de Carvalho

Christiane Inocência Vasques

Determinação da dose de segurança de ácido ascórbico utilizada no tratamento da obstrução de cateter venoso central totalmente implantado

Tese apresentada à Escola de Enfermagem  
de Ribeirão Preto da Universidade de São  
Paulo para obtenção do título de Doutor em  
Enfermagem

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.: \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr.: \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr.: \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr.: \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr.: \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

## *DEDICATÓRIA*

Aos meus pais, Elpídio e Valdelice, e meu irmão Ricardo pelo amor e incentivo em todas as etapas da minha vida. Vocês me ensinaram que com ética e perseverança sempre conseguimos alcançar os nossos sonhos.

## *AGRADECIMENTOS ESPECIAIS*

À Professora Doutora Emília Campos de Carvalho pela orientação durante o desenvolvimento do estudo, por mostrar os caminhos possíveis quando eu não os conseguia enxergar e pelos ensinamentos, que certamente, ultrapassaram o âmbito profissional.

À Ilce Ferreira da Silva pela amizade e auxílio na construção do projeto inicial. Nossas conversas foram fundamentais para que hoje eu entenda um pouquinho de pesquisa clínica.

À Fabiana Rodolpho, minha amiga-irmã, pela amizade e carinho com que me recebeu. Certamente, sua companhia e apoio tornaram grande parte desta trajetória mais agradável.

## *AGRADECIMENTOS*

Ao Dr. Reinaldo Rondineli pela confiança e autorização para coleta de dados no Hospital do Câncer II - Instituto Nacional de Câncer (INCA).

À Maria Luiza Bernardo Vidal pelo apoio e por me representar junto ao Instituto Nacional de Câncer (INCA).

À Ana Cristina Gadelha pelo auxílio na coleta de dados no Hospital do Câncer III – Instituto Nacional de Câncer (INCA).

Às enfermeiras do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto: Lilian, Aline, Flávia, Daniela, Michele, Ana Lúcia e Benedita pelo auxílio durante a coleta de dados.

Às Professoras Dr<sup>a</sup> Ana Maria de Almeida, Maria Helena Larcher Caliri e Maria Márcia Bachion pelas importantes considerações quando da mudança de nível para o doutorado.

Às Professoras Dr<sup>a</sup> Cristina Maria Galvão e Renata Cristina de Campos Pereira Silveira pelas valiosas sugestões no Exame de Qualificação.

À Paulinha, pela amizade, conhecimentos compartilhados, dicas valiosas e carinho pelo qual fui recebida por sua família.

À Eva Adlero pela amizade no convívio diário no Laboratório de Comunicação em Enfermagem.

Às amigas que ganhei durante esses anos de pós-graduação: Pâmela Borges Nery, Simone Roque Mazoni, Daniella Santos Soares, Luciana Regina Ferreira da Mata, Fernanda Titareli Merizio Martins Braga. Sou grata pela amizade e apoio de vocês nesta etapa. Certamente, nosso contato será constante, ainda que à distância.

À FAPESP, pelo apoio na forma de auxílio à pesquisa; este foi imprescindível para o desenvolvimento deste estudo.



## RESUMO

VASQUES CI. Determinação da dose de segurança de ácido ascórbico utilizada no tratamento da obstrução de cateter venoso central totalmente implantado. [tese]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, 2010.

A obstrução de cateter venoso central totalmente implantado (CV-TI) é uma das complicações relacionadas ao seu uso. A recuperação da permeabilidade do CVC-TI é a maneira mais adequada de lidar com esta complicação por se tratar de uma intervenção mais rápida e de menor custo quando comparado com o reposicionamento ou a troca do dispositivo. O ácido ascórbico (AA) vem sendo utilizado em alguns hospitais brasileiros e resultados satisfatórios têm sido obtidos. Estudos *in vitro* relataram que o AA atua no processo fibrinolítico e pode contribuir para a desobstrução de cateter venoso central de longa permanência. O presente estudo tem por finalidade determinar a dose de segurança do ácido ascórbico para o tratamento da obstrução de cateter venoso central totalmente implantado. Trata-se de ensaio clínico fase II, randomizado em três grupos de tratamento (50mg, 100mg e 200mg de ácido ascórbico), não controlado, conduzido em quatro hospitais brasileiros. Para isso, foram incluídos 21 sujeitos com idade média de 53 anos, a maioria com diagnóstico de câncer de mama. Seis sujeitos obtiveram sucesso com o tratamento proposto, apresentando a desobstrução do cateter. Dentre eles, quatro receberam a dose de 50 miligramas e apresentaram desobstrução completa ou parcial. Em relação ao tempo de desobstrução, três cateteres foram desobstruídos em menos de 60 minutos e três em 60 minutos; entre eles, dois que haviam recebido dose de 50 miligramas. Observou-se, também, que houve relação entre a presença de obstrução anterior e a falha no tratamento com AA. Além disso, aqueles que não tiveram o cateter desobstruído apresentaram intervalo de tempo maior entre o diagnóstico da obstrução e o tratamento da mesma, onde foram identificados 355 dias contra 112 dias naqueles que tiveram o cateter desobstruído. A variável de segurança analisada demonstrou que o ácido ascórbico não induziu reações de hipersensibilidade nesses sujeitos. Conclui-se, portanto, que o tamanho de amostra obtido é insuficiente para afirmar que o ácido ascórbico não seja eficaz na desobstrução de cateter venoso central totalmente implantado. Os resultados encontrados neste estudo nos levam a sugerir, por ora, que a dose de 50mg pode ser testada em um ensaio clínico de fase III, com amostra maior, a fim de validar o uso do ácido ascórbico como um possível agente eficaz no tratamento da obstrução de cateter totalmente implantado.

Palavras-chave: cateterismo venoso central, ácido ascórbico, enfermagem.

## ABSTRACT

VASQUES CI. Determining the safe dosage of ascorbic acid used in the treatment of occluded totally implanted central venous catheter. Thesis (Doctoral). Ribeirão Preto: University of Sao Paulo at Ribeirão Preto College of Nursing, 2010.

The occlusion of totally implanted central venous catheter (TI-CVC) is one of the catheter-related complications. The recovery of the permeability of the TI-CVC is the most appropriate way of dealing with this complication, once it is a faster and less costly intervention than the reposition or change of the device. Ascorbic acid (AA) has been used in some Brazilian hospitals and satisfactory results have been obtained. *In vitro* studies have reported that AA acts on the fibrinolytic process and can contribute to restore the patency of indwelling central venous catheters. This study aimed to determine the safe dosage of ascorbic acid for the treatment of occluded totally implanted central venous catheter. It is a phase II clinical trial, randomized into three treatment groups (50mg, 100mg and 200mg of ascorbic acid), not controlled, carried out in four Brazilian hospitals. In total, 21 subjects with average age of 53 years were included, most of them diagnosed with breast cancer. Six subjects had success in the proposed treatment, presenting the patency of the catheter. Among them, four were given a dose of 50 milligrams and presented complete or partial patency. Concerning the time of patency, three catheters were cleared in less than 60 minutes and three in 60 minutes, including two that had received a dose of 50 milligrams. Association between the presence of previous obstruction and failure in treatment with AA was also observed. Moreover, those who did not have the catheter cleared presented higher time interval between diagnosis of obstruction and treatment of it, being the intervals 355 days opposed to 112 days for those who had the catheter cleared. The safety variable analyzed showed that ascorbic acid did not induce hypersensitivity reactions in these subjects. It is concluded that the sample size obtained is insufficient to state that ascorbic acid is not effective in clearing totally implanted central venous catheter. Results from this study suggest, for now, that the 50mg dose can be tested in a phase III clinical trial, with larger sample, as to validate the use of ascorbic acid as an agent in the treatment of occluded totally implanted catheter.

Keywords: catheterization, central venous; ascorbic acid; nursing.

## RESUMEN

VASQUES CI. Determinación de la dosis de seguridad de ácido ascórbico utilizado en el tratamiento de la obstrucción del catéter venoso central totalmente implantado. Tesis (Doctorado). Ribeirão Preto: Escuela de Enfermería de Ribeirão Preto de la Universidad de São Paulo, 2010.

La obstrucción del catéter venoso central totalmente implantado (CVC-TI) es una de las complicaciones relacionadas con su uso. La recuperación de la permeabilidad del CVC-TI es la forma más adecuada de hacer frente a esta complicación, ya que es una intervención más rápida y menos costosa que encontrar una nueva posición o hacer el cambio del dispositivo. El ácido ascórbico (AA) es utilizado en algunos hospitales brasileños y se han obtenido resultados satisfactorios. Estudios *in vitro* relatan que el AA actúa sobre el proceso fibrinolítico y puede contribuir a la desobstrucción del catéter venoso central de larga permanencia. Este estudio tiene como objetivo determinar la dosis de seguridad del ácido ascórbico para el tratamiento de la obstrucción del catéter venoso central totalmente implantado. Se trata de un ensayo clínico de fase II, aleatorizado en tres grupos de tratamiento (50 mg, 100 mg y 200 mg de ácido ascórbico), no controlado, realizado en cuatro hospitales brasileños. Fueron incluidos 21 sujetos con edad media de 53 años, la mayoría diagnosticados con cáncer de mama. Seis sujetos tuvieron éxito con el tratamiento propuesto, presentando la desobstrucción del catéter. Entre ellos, cuatro recibieron una dosis de 50 miligramos y presentaron desobstrucción completa o parcial. En cuanto al tiempo de desobstrucción, tres catéteres fueron desobstruidos en menos de 60 minutos y tres en 60 minutos, incluyendo dos que habían recibido una dosis de 50 miligramos. También se observó asociación entre la presencia de obstrucción previa y la falla en el tratamiento con AA. Además, los que no tuvieron el catéter desobstruido presentaron intervalo de tiempo mayor entre el diagnóstico de obstrucción y su tratamiento, con tiempo de 355 días frente a 112 días en los que tuvieron el catéter desobstruido. La variable de seguridad analizada mostró que el ácido ascórbico no provoca reacciones de hipersensibilidad en estos sujetos. Se concluye que el tamaño de la muestra obtenida es suficiente para afirmar que el ácido ascórbico no es eficaz en la desobstrucción del catéter venoso central totalmente implantado. Los resultados de este estudio sugieren, por ora, que la dosis de 50 mg puede ser evaluada en un ensayo clínico de fase III, con una muestra mayor, para validar el uso del ácido ascórbico como agente en el tratamiento de la obstrucción de catéter totalmente implantado.

Palabras clave: cateterismo venoso central, ácido ascórbico, enfermería.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 2.1 - Cateter de Hickman.....	24
Figura 2.2 - Cateter Totalmente Implantado.....	25
Figura 2.3 - Tipos de obstrução trombótica.....	29
Figura 3.1 - Fórmula estrutural do ácido ascórbico.....	46
Figura 6.1 - Esquema representativo da técnica de pressão negativa.....	64
Fluxograma 7.1 - Número de pacientes identificados nos locais de coleta de dados e inclusões resultantes do acompanhamento.....	67

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 3.1 - Estudos analisados segundo autor/ano de publicação, delineamento e nível de evidência. Ribeirão Preto, 2010.....	35
Quadro 7.1 - Tempo mediano, em dias, entre a primeira obstrução identificada e o tratamento com AA dos sujeitos participantes, segundo desobstrução. Ribeirão Preto, 2010.....	73
Quadro 7.2 - Contagem de eosinófilos no período pré e pós-tratamento com AA para cada um dos sujeitos participantes e respectivos valores medianos para o período pré e pós-tratamento. Ribeirão Preto, 2010.....	74

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 3.1 - Distribuição dos estudos analisados segundo autor, droga e dosagem utilizada, número de cateteres tratados, taxa de desobstrução e eventos adversos. Ribeirão Preto, 2010.....37
- Tabela 7.1 - Distribuição dos sujeitos participantes segundo sexo, diagnóstico e tratamento quimioterápico. Ribeirão Preto, 2010.....68
- Tabela 7.2 - Distribuição dos sujeitos participantes segundo local de implantação dos cateteres venosos centrais totalmente implantados e respectivos tempos médios de permanência em dias. Ribeirão Preto, 2010.....69
- Tabela 7.3 - Distribuição dos sujeitos que apresentaram complicação anterior segundo tipo de complicações apresentadas anteriormente à inclusão. Ribeirão Preto, 2010.....69
- Tabela 7.4 - Distribuição dos sujeitos participantes segundo presença de desobstrução, dose administrada e tempo de desobstrução. Ribeirão Preto, 2010.....70
- Tabela 7.5 - Distribuição dos sujeitos cujos cateteres foram desobstruídos segundo a situação de fluxo e refluxo pré e pós-tratamento com AA. Ribeirão Preto, 2010.....71
- Tabela 7.6 - Distribuição dos sujeitos participantes segundo presença de complicações anteriores e desobstrução dos cateteres venosos centrais totalmente implantados. Ribeirão Preto, 2010.....71
- Tabela 7.7 - Distribuição dos sujeitos participantes segundo a presença de obstrução anterior e desobstrução. Ribeirão Preto, 2010.....72

## SUMÁRIO

1 – APRESENTAÇÃO	
2 – INTRODUÇÃO.....	22
2.1 – Cateter venoso central de longa permanência (CVC-LP).....	24
2.2 – Manejo do cateter venoso central totalmente implantado em pacientes oncológicos.....	26
2.3 – Complicações relacionadas ao uso do cateter venoso central totalmente implantado ....	27
2.3.1 – Obstrução do cateter.....	28
2.3.2 – Recomendações para a prevenção da obstrução.....	30
2.3.3 – Importância do problema.....	30
3 – ENFERMAGEM E DESOBSTRUÇÃO DE CATETER.....	32
3.1 – Prática Baseada em Evidências.....	32
3.2 – Desobstrução de cateter venoso central de longa permanência no cenário nacional.....	44
3.3 – Ácido ascórbico (AA): descoberta e uso.....	45
3.3.1 – Propriedades físico-químicas.....	45
3.3.2 – Farmacocinética.....	46
3.3.3 – Funções biológicas.....	47
3.3.4 – Atuação no sistema fibrinolítico.....	48
3.3.5 – Aspectos relacionados à segurança.....	52
4 – REFERENCIAL TEÓRICO.....	53
5 – OBJETIVOS.....	57
5.1 – Objetivo geral.....	57
5.2 – Objetivo Específico.....	57
6 – MATERIAL E MÉTODOS.....	58
6.1 – Delineamento do estudo.....	58
6.2 – Local do estudo.....	58
6.3 – População e amostra.....	58

6.3.1 – Critérios de inclusão.....	59
6.3.2 – Critérios de exclusão.....	59
6.3.3 – Randomização.....	60
6.4 – Definições operacionais.....	60
6.5 – Registro dos dados.....	60
6.6 – Dosagem de ácido ascórbico.....	61
6.7 – Procedimentos de pesquisa .....	61
6.8 – Protocolos de pesquisa - Material e técnicas para procedimento estéril.....	62
6.8.1 – Confirmação da obstrução.....	62
6.8.2 – Preparo do ácido ascórbico.....	62
6.8.3 – Preparo da solução de heparina.....	63
6.8.4 – Protocolo de desobstrução.....	63
6.9 – Análise de dados.....	64
6.9.1. – Definição e ajustamento das variáveis.....	64
6.9.1.1 – Variável desfecho – Desobstrução.....	64
6.9.1.2 – Variável desfecho – Tempo de desobstrução do CVC-TI.....	65
6.9.1.3 – Variável desfecho – Contagem de eosinófilo.....	65
6.9.1.4 – Variável tratamento.....	65
6.9.1.5 – Variáveis explanatórias.....	65
6.9.2 – Análise Estatística.....	66
6.10 – Aspectos éticos.....	66
7- RESULTADOS.....	67
7.1 – Caracterização dos sujeitos.....	68
7.2 – Caracterização dos sujeitos em relação à intervenção.....	70
8 – DISCUSSÃO.....	75
9 – CONCLUSÕES.....	80
10 – CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	82



11- REFERÊNCIAS.....	84
APÊNDICE A.....	97
APÊNDICE B.....	100

## 1 – APRESENTAÇÃO

O presente estudo propõe um delineamento de pesquisa (ensaio clínico fase II) ainda pouco utilizado pelos enfermeiros para responder questões oriundas da prática clínica. Espera-se que os resultados aqui apresentados possam trazer contribuições importantes no que se refere à temática envolvendo o manejo do cateter venoso central totalmente implantado e de suas complicações, principalmente a obstrução, uma vez que os enfermeiros são responsáveis pela manipulação deste dispositivo.

Para chegar até aqui a autora ingressou no curso de graduação da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP no ano de 1999. Durante os primeiros anos teve seu olhar voltado para as questões ambientais relacionadas aos resíduos de serviços de saúde. Nesta ocasião, foi bolsista COSEAS da Professora Doutora Ângela Maria Magosso Takayanagui no período de 2000 a 2002, onde desenvolveu o trabalho de orientação e conscientização dos profissionais de serviços de saúde de pequeno porte, tais como dentistas, farmacêuticos e veterinários acerca da necessidade do adequado manuseio e descarte destes resíduos.

A curiosidade pela oncologia existia antes mesmo do ingresso da autora na universidade. Durante o período em que esteve envolvida com a saúde ambiental, já buscava informações sobre a relação dos carcinógenos ambientais e o desenvolvimento de neoplasias. Somente após o estágio no 10º andar do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto durante a disciplina de Administração Hospitalar no ano de 2002, ficou claro que havia a possibilidade de atuação profissional nesta área tão específica da enfermagem. Na ocasião, o 10º andar era ocupado pela clínica cirúrgica, mais especificamente pela proctologia e cirurgia geral. A maior parte dos pacientes internados na proctologia tinha o câncer como doença de base, o que instigou a autora a buscar novos conhecimentos sobre o assunto.

A partir de então, o que era curiosidade passou a ser assunto de grande interesse, fazendo-a buscar informações sobre a possibilidade de especialização nesta área. Foi assim que soube da Residência em Enfermagem Oncológica oferecida pelo Instituto Nacional de Câncer, órgão formador das políticas de saúde em oncologia no Brasil, situado no Rio de Janeiro.

Em março de 2003 ingressou, após aprovação em concurso público, como enfermeira residente no Programa de Residência em Enfermagem Oncológica do referido Instituto. Durante o primeiro ano do programa, os estágios contemplavam setores de oncologia clínica,

oncologia cirúrgica e cuidados paliativos. Assim, adquiriu conhecimentos sobre as neoplasias malignas segundo cada sistema acometido, de forma geral e específica. No segundo ano, a autora desejou aprofundar seus conhecimentos na parte clínica do tratamento oncológico, optando pela área de Enfermagem em Oncologia Clínica dentre as áreas de Enfermagem em Oncologia Cirúrgica e Cuidados Paliativos. Durante esse período, passou pelos Ambulatórios de Quimioterapia Adulto e Infantil, Ambulatório de Cateter Adulto e Pediátrico, Transplante de Medula Óssea, enfermaria de Oncologia Clínica e Oncologia Pediátrica, além da enfermaria de Hematologia Infantil.

Uma das competências do residente de enfermagem dizia respeito ao manuseio dos cateteres venosos centrais de longa permanência, dispositivos amplamente utilizados no tratamento oncológico, fosse ele semi ou totalmente implantado, em adultos ou crianças. Era função do enfermeiro residente realizar coleta de sangue, curativos, heparinização e administração de medicamentos e quimioterapia; sendo estas atividades realizadas tanto nas enfermarias quanto nos ambulatórios de cateter, pediátrico e adulto. A obstrução destes dispositivos era algo que acontecia com certa frequência e a aplicação do ácido ascórbico como primeira escolha de tratamento químico da obstrução trazia resultados satisfatórios, o que despertou a atenção da autora.

Após o término da Residência no ano de 2005, foi convidada para assumir o cargo de Enfermeira Assistencial do Hospital do Câncer II, unidade do Instituto Nacional de Câncer que trata das neoplasias do aparelho ginecológico. Durante os dois anos em que trabalhou na Central de Quimioterapia e Ambulatório de Cateter do hospital apontado acima, aplicou o protocolo de desobstrução da referida Instituição sempre que surgia algum paciente cujo cateter estivesse obstruído; nestas ocasiões diversas questões emanavam sobre o manejo do cateter e uso do ácido ascórbico.

Livros e protocolos institucionais apontavam que outras instituições no Brasil também faziam uso do ácido ascórbico para desobstruir cateteres, mas apresentavam também diferenças em sua forma de resgatar a permeabilidade e cuidados com o local. Por várias vezes a autora recorreu à literatura com o intuito de encontrar subsídios para essa prática, não encontrando, sobretudo estudos que abordassem o uso dessa substância na desobstrução do cateter.

Com o passar do tempo, aumentaram os questionamentos a respeito do manuseio do cateter e de suas complicações, em especial o tratamento da obstrução.

Neste sentido, no âmbito deste projeto, três grandes questões nortearam a autora, a saber:

- Quais os cuidados de enfermagem dispensados no manuseio do cateter?
- Quais as estratégias para o tratamento da obstrução, sabendo que essa é uma complicação inerente ao uso do cateter?
- Qual a melhor dose de ácido ascórbico para o tratamento da obstrução uma vez que essa substância é utilizada para esse fim nas instituições de saúde brasileiras?

Parte desses questionamentos foi respondida na trajetória descrita posteriormente, envolvendo a busca de evidências na literatura. No entanto, a terceira questão, acerca da melhor dose de ácido ascórbico para desobstruir cateter venoso central de longa permanência, não pôde ainda ser respondida por esse método. Esta foi a inquietação principal que deu origem ao projeto de pesquisa submetido ao Processo Seletivo para o Mestrado na Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto – USP em 2006, no qual a autora foi aprovada.

Após o término dos créditos necessários para realização do Exame de Qualificação no nível mestrado, entrou com o pedido de mudança de nível para o doutorado, pois se tratava de um projeto inédito e relevante para a área de enfermagem oncológica. Assim sendo, recebeu aprovação da banca examinadora em junho de 2008, passando então à categoria de doutorado direto.

Optou-se por realizar um ensaio clínico, por ser o delineamento que melhor responderia à questão de pesquisa descrita acima. Além disso, os resultados oriundos desta etapa poderiam trazer evidência forte que respondesse aos questionamentos da enfermagem no que se refere a essa temática.

A trajetória descrita a seguir buscou, portanto, responder às questões de pesquisa, e empregou métodos e suporte teórico distintos. Os resultados alcançados, na visão da autora, podem incentivar a busca de conhecimentos que subsidiem a prática de enfermagem oncológica, área tão específica e que merece um olhar especial.

## 2 – INTRODUÇÃO

O aumento da incidência dos diferentes tipos de câncer, ao longo dos anos, confere a esta doença uma importância cada vez maior para a saúde pública. Atualmente, é responsável pela segunda causa de morte no Brasil, subsequente às doenças cardiovasculares. Estimativas publicadas em 2010, mas válidas também para 2011 apontam que haverá a ocorrência de 489.270 casos novos de câncer em nosso país<sup>1</sup>.

Apesar do avanço das pesquisas ocorrido nos últimos vinte anos e da introdução da terapia biológica (tratamento com produtos que afetam a resposta biológica do indivíduo), a base do tratamento oncológico não sofreu grandes alterações. A cirurgia, quimioterapia e radioterapia continuam alicerçando o tratamento e, a escolha dentre estas opções, varia de acordo com o tipo de tumor, grau de estadiamento deste e condições físicas do paciente; podendo ser utilizada uma ou mais modalidades no plano terapêutico de um mesmo paciente<sup>2,3</sup>.

A quimioterapia antineoplásica tem se tornado uma das mais promissoras e importantes maneiras de combater o câncer. Esta é uma modalidade de tratamento sistêmico da doença, diferente da cirurgia e da radioterapia que são modalidades de atuação localizada. Além de permitir o tratamento precoce de metástases não detectáveis, o tratamento sistêmico tornou possível a cura de leucemias e linfomas, dentre outros tipos de câncer<sup>2</sup>.

A associação da quimioterapia a outras modalidades de tratamento pode ter objetivos distintos, sendo assim classificadas em neo-adjuvante e adjuvante. A quimioterapia neo-adjuvante é aquela empregada antes da cirurgia com a finalidade de reduzir o volume tumoral, podendo resultar em cirurgias mais conservadoras. Neste momento, também é possível avaliar a resposta do tumor ao antineoplásico. Já a quimioterapia adjuvante é utilizada após o tratamento cirúrgico para promover a erradicação de micrometástases<sup>4,5</sup>.

A ocorrência de efeitos adversos ao tratamento quimioterápico se deve a não-especificidade das drogas antineoplásicas que atuam em todas as células do organismo que se encontram na fase de divisão celular, sejam elas cancerosas ou não. Dentre eles figuram a náusea, vômito, diarreia e alterações hematológicas. Além disso, cada uma das drogas provoca efeitos adversos específicos, tais como hepatotoxicidade, cardiotoxicidade e nefrotoxicidade, dentre outros<sup>6</sup>.

A quimioterapia pode ser administrada através da via oral, intramuscular, subcutânea, endovenosa, intra-arterial, intratecal, intraperitoneal, intrapleural, intracavitária, intravesical e

tópica. Dentre elas, a via endovenosa é a mais utilizada e considerada a mais segura no que se refere ao nível sérico da droga e sua absorção. No entanto, requer cuidados especiais, principalmente em relação ao extravasamento, pois as drogas antineoplásicas podem ocasionar inflamação intensa e necrose tecidual quando infiltradas fora do vaso sanguíneo<sup>7</sup>.

Cabe ressaltar ainda, que mesmo quando a administração das drogas antineoplásicas é feita da forma correta, esta pode ocasionar reações no local de punção e/ou no trajeto venoso. Tais reações se devem às características irritantes e/ou vesicantes de cada droga e às várias punções venosas que são necessárias ao longo do curso do tratamento, que é longo na maioria dos casos<sup>6</sup>.

Os danos ocasionados pelas características irritantes e/ou vesicantes das drogas quimioterápicas no vaso sanguíneo são, principalmente: fragilidade vascular, flebite, eritema, dor e enrijecimento dos vasos. Estes danos associados com uma prática inadequada podem levar ao extravasamento destas drogas, causando edema, eritema, inflamação e até necrose tecidual. Estudiosos<sup>6,7</sup> recomendam a aplicação de compressa morna no local três vezes ao dia até a melhora dos sinais e sintomas.

Conforme descrito anteriormente, os danos causados no vaso sanguíneo dificultam a visualização e punção destes, além de aumentar o risco de extravasamento de quimioterápicos. A obtenção de acessos vasculares seguros e confiáveis são de extrema importância para que o paciente não seja exposto a tais riscos.

O uso de cateter venoso central de longa permanência (CVC-LP) tem sido indicado como uma forma de minimizar estes danos. Porém, nem todos os pacientes têm acesso à implantação deste dispositivo. Todavia, a discussão atual entre os profissionais de saúde que atuam em oncologia é a necessidade de que o implante do cateter venha a ser prioritário para dar início ao tratamento quimioterápico desses pacientes. Nesse sentido, Portaria publicada em 2002 pelo Ministério da Saúde<sup>8</sup> incluiu na tabela de procedimentos especiais do SUS a instalação de cateter venoso central de longa permanência, totalmente e/ou semi-implantado e estabeleceu as principais indicações para sua instalação; fato este que pode propiciar aumento na implantação dos dispositivos para realização do tratamento quimioterápico.

## 2.1 – Cateter Venoso Central de Longa Permanência

A introdução dos cateteres venosos centrais de longa permanência para o acesso venoso freqüente e intermitente em pacientes oncológicos ocorreu há mais de duas décadas, minimizando os efeitos adversos no local da punção ou no trajeto venoso. Pode-se afirmar que o uso destes dispositivos ameniza o hospitalismo<sup>9</sup>, melhorando a qualidade de vida e adesão ao tratamento, principalmente na população pediátrica<sup>10</sup>. Atualmente, são considerados instrumentos essenciais no tratamento de pacientes acometidos por esta doença.

O uso do CVC-LP é indicado para aqueles pacientes que possuem rede venosa de difícil acesso e/ou que serão submetidos a um longo período de tratamento com infusão de drogas vesicantes e/ou irritantes<sup>7,11,12</sup>.

Além de garantir acesso vascular seguro, o CVC-LP possibilita a infusão de medicamentos, quimioterápicos, hemoderivados e hemocomponentes, nutrição parenteral e permite a coleta de amostras de sangue para exames laboratoriais, evitando múltiplas punções periféricas<sup>13,14</sup>.

Em 1975, Broviac desenvolveu um cateter destinado à infusão de nutrição parenteral total que possuía um único lúmen. Em 1979, foram realizadas modificações que aumentaram o diâmetro interno e acrescentaram mais um lúmen, surgindo o cateter de Hickman (figura 2.1), que logo em seguida foi disponibilizado para o uso em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea<sup>7</sup>.



Figura 2.1 – Cateter de Hickman

Fonte: Bard Access System ([www.bardaccess.com](http://www.bardaccess.com))

Outro tipo de cateter disponível no mercado desde 1983 é o totalmente implantado (figura 2.2) cujo uso foi, inicialmente, destinado aos pacientes oncológicos que necessitavam de acesso venoso frequente e intermitente.

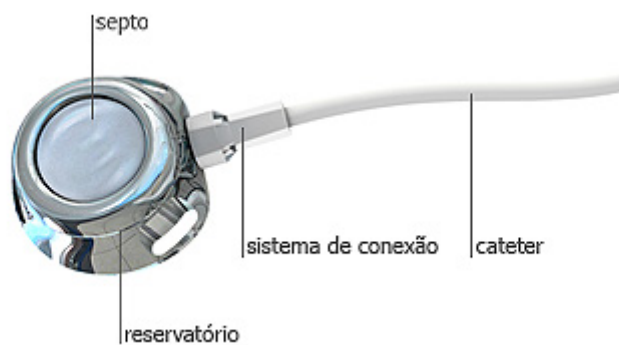


Figura 2.2 – Cateter totalmente implantado

Fonte: Primoport (<http://www.primoport.com.br/pacientes/sobre-o-primoport.html>)

O dispositivo é constituído de duas partes: o cateter feito de silicone ou poliuretano e o port (câmara de titânio coberta por um septo de silicone puncionável). A implantação é cirúrgica; a extremidade distal é situada na veia cava superior e a extremidade proximal é acoplada ao port, que permanece numa loja de tecido subcutâneo, localizada no tórax.

Em decorrência do procedimento de implantação, podem surgir algumas complicações, tais como hematomas, pneumotórax, embolia venosa, tamponamento cardíaco, mau posicionamento do reservatório e trajeto anômalo do cateter<sup>12,15-17</sup>. Para que o cateter seja utilizado é necessária a punção na pele sobre o port com agulha não cortante, conhecida como agulha tipo Huber. Esta agulha impede que a membrana de silicone localizada no port sofra o menor dano possível, o que prolonga sua vida útil e faz com o silicone suporte mais de 2.000 punções<sup>7,18</sup>.

O cateter totalmente implantado garante acesso vascular seguro de longo prazo ao sistema venoso central e as vantagens da utilização deste dispositivo estão voltadas, principalmente, para a segurança na administração de medicamentos. Conseqüentemente, a dor ocasionada pelas inúmeras punções venosas periféricas as quais o paciente é exposto é minimizada, pois a implantação do dispositivo reduz o número de punções. Entretanto, as principais desvantagens estão relacionadas a frequentes punções com agulha para acessar o dispositivo, o custo da inserção e do próprio cateter<sup>6</sup>.



Os cuidados essenciais para a manutenção da permeabilidade deste tipo de cateter incluem lavar com solução salina após a infusão de qualquer substância e ao término da infusão, caso o dispositivo não seja utilizado continuamente, lavar com solução salina e selado com solução de heparina. Nos casos em que o cateter não é utilizado com frequência, o mesmo deve ser submetido à lavagem com solução salina e selo com solução de heparina a cada 30 dias<sup>7,19</sup>. Há divergências na literatura quanto à concentração da solução de heparina efetiva na manutenção da permeabilidade desses cateteres, assim como em relação ao uso de solução salina ou solução de heparina para selá-los.

Estudos demonstraram que o tempo médio de permanência desses cateteres pode variar de 90 a 1020 dias. Segundo estudiosos, a causa da grande amplitude de variação é justificada pela incidência das diversas complicações que serão descritas a seguir<sup>20-22</sup>.

## 2.2 – Manejo do cateter venoso central totalmente implantado em pacientes oncológicos\*

Os cuidados com o manuseio do cateter venoso central totalmente implantado (CVC-TI) e procedimentos de manutenção nem sempre são baseados em evidências e sim, nas orientações do fabricante. Poucos aspectos relacionados aos cuidados com CVC-TI estão bem estabelecidos e reconhecidos como sendo baseados em evidências. Portanto, os enfermeiros devem se atualizar, continuamente, em relação às rotinas de manutenção e cuidados, além de estarem aptos a identificar e auxiliar no tratamento de complicações<sup>23</sup>.

O manuseio do cateter totalmente implantado exige conhecimento técnico e científico por parte do profissional que o executa. Apesar de sua manipulação não ser reconhecida pelo Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) como uma atividade privativa do enfermeiro, restringi-se a este profissional, dentre os membros da equipe de enfermagem, a responsabilidade pela manipulação do cateter totalmente implantado, uma vez que Código de Ética de Enfermagem<sup>24</sup> reconhece que os cuidados de enfermagem de maior complexidade técnica que exigem conhecimentos científicos adequados e capacidade de tomar decisões imediatas são privativos do enfermeiro.

O objetivo do manejo do CVC-TI é ampliar a sobrevida do dispositivo e prevenir o surgimento de complicações<sup>23</sup>.

---

\* Os dados apresentados nesta sub-seção compuseram o artigo Vasques CI, Reis PED, Carvalho EC. Manejo do cateter venoso central totalmente implantado em pacientes oncológicos: revisão integrativa. Acta Paulista de Enfermagem, 22(5): 696-701, 2009.

O preparo da pele é o passo inicial e talvez o mais importante, principalmente no que concerne a prevenção de infecção durante o manuseio do cateter. São indicadas três aplicações de PVP-I alcoólico em movimentos espirais na pele sobre o port, seguida de três aplicações de álcool a 70% também em movimentos espirais e, além disso, esperar que a pele esteja totalmente seca para que seja puncionada<sup>25-28</sup>.

O uso de material estéril no manuseio de cateter é essencial<sup>23</sup>. Em relação à agulha, a recomendação é que se use apenas a não cortante ou tipo Huber para a punção do port, pois o uso da agulha hipodérmica pode fissurar o septo de silicone. Ressalta-se, ainda, que a inserção da agulha deve obedecer ao ângulo de 90° e ser introduzida no septo do silicone até sentir que sua ponta tocou o fundo do port<sup>25, 27-29</sup>. Um aspecto a ser considerado diz respeito ao rodízio do local de inserção da agulha a fim de evitar lesões na pele sobre o port. A troca da agulha quando em longas infusões, deve ser realizada a cada duas ou três semanas e no momento da retirada da mesma, observar sua ponta a fim de verificar a integridade, sinais de obstrução ou coágulos<sup>27,30,31</sup>.

Outro aspecto relacionado ao manejo do CVC-TI é a realização do curativo pelo enfermeiro<sup>30</sup>. Logo após a punção, o sítio de inserção, a agulha e toda sua extensão devem ser cobertas com um curativo transparente para que o local possa ser monitorado. Nos casos de infusão prolongada, a média de troca do curativo varia de três a cinco dias, segundo alguns estudiosos<sup>25-29</sup>.

O manejo desses dispositivos inclui, ainda, os cuidados no período perioperatório de implantação e no período pós-implantação, bem como os curativos e o manuseio do dispositivo, em especial a administração de medicamentos e a manutenção da permeabilidade<sup>30</sup>.

Destaca-se, ainda, a responsabilidade tanto do profissional quanto do paciente no manuseio do cateter para sua permanência e alcance dos objetivos terapêuticos.

### 2.3 – Complicações relacionadas ao uso do cateter venoso central totalmente implantado

Apesar de garantir acesso venoso seguro, algumas complicações são inerentes ao uso do cateter totalmente implantado. Tais complicações podem ser classificadas em duas categorias: agudas – identificadas entre o período perioperatório e período pós-implantação

antes do primeiro uso – e tardias, categorizadas como eventos que ocorrem após o primeiro ciclo de quimioterapia administrado através do dispositivo<sup>32-35</sup>.

Dentre as agudas estão hematomas, pneumotórax, embolia venosa e tamponamento cardíaco. No cenário oncológico, as complicações tardias, que ocorrem após a primeira quimioterapia, podem ser mecânicas - *síndrome pinch-off*<sup>\*\*</sup>, fratura, deslocamento ou migração do cateter; lesões por extravasamento, infecções - incluindo flebite do vaso puncionado, trombose/obstrução do cateter e do vaso; incluindo trombose venosa profunda, embolia pulmonar e síndrome de veia cava superior<sup>11,17,36</sup>.

Estudo retrospectivo<sup>37</sup> demonstra que as complicações decorrentes do uso do cateter surgem após uma média de 76,8 dias e acarretam complicações subseqüentes, sendo que a média de tempo entre a identificação da primeira complicação e a ocorrência da complicação subseqüente é de 53,7 dias.

### 2.3.1 – Obstrução do cateter

A obstrução do cateter é amplamente descrita na literatura devido à alta incidência que varia de 8 a 79% e ao risco de remoção precoce do dispositivo decorrente desta complicação, o que eleva os custos do tratamento<sup>35,38-40</sup>.

A obstrução pode ser definida como uma disfunção que resulta na impossibilidade de infundir medicamentos e/ou aspirar amostras de sangue para exames laboratoriais e, ainda, pode ser caracterizada pelo fluxo lentificado através do cateter<sup>41,42</sup>.

Outra classificação possível é distinguí-las em parcial, cujo fluxo está preservado, possibilitando a infusão de fluidos; e total, na qual não há fluxo nem refluxo, ficando prejudicada tanto a infusão de medicamentos quanto a aspiração de sangue através do cateter<sup>43</sup>.

De acordo com a etiologia, a obstrução pode ser classificada em trombótica e não-trombótica. A obstrução não-trombótica é decorrente de precipitado de drogas e/ou lipídios, causada por minerais que se precipitam de fluidos intravenosos não dissolvidos ou da administração de drogas incompatíveis e responde por 42% das obstruções de cateter<sup>44,45</sup>.

---

<sup>\*\*</sup> *Síndrome Pinch-off* ocorre quando o cateter fica comprimido entre a primeira costela e a clavícula, causando obstrução mecânica intermitente tanto para fluxo quanto para refluxo<sup>11</sup>

Já a trombótica é causada por trombos e/ou deposição de fibrina e representa 58% das obstruções de cateter<sup>45</sup>. A obstrução trombótica pode se apresentar de várias formas, dentre elas estão: a intraluminal, cujo lúmen do cateter é ocluído tanto por trombo sanguíneo quanto por fibrina; a manga de fibrina, na qual a agregação plaquetária e a deposição de fibrina encapsulam a superfície formando um invólucro na ponta distal do cateter; a cauda de fibrina, também formada pela agregação plaquetária e deposição de fibrina na ponta do cateter, obstruindo o cateter somente no momento da aspiração de sangue e por fim, o trombo mural, formado na parede do vaso decorrente da presença do cateter<sup>46</sup> (figura 2.3).

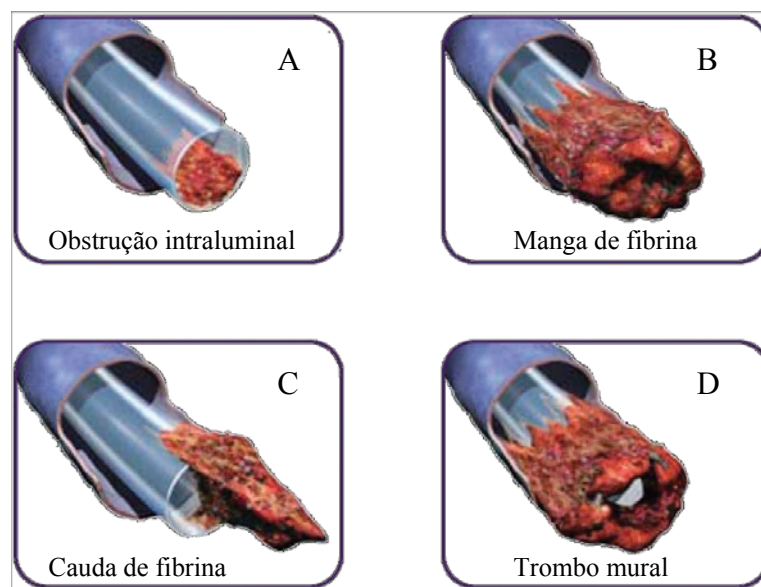


Figura 2.3 – Tipos de obstrução trombótica ([www.cathflo.com/catheter/occlusions.jsp](http://www.cathflo.com/catheter/occlusions.jsp))

O cateter totalmente implantado está, assim como qualquer outro dispositivo intravascular, sujeito ao mau-funcionamento decorrente da formação de fibrina que pode ocorrer de duas formas distintas. A primeira envolve a agregação de fibrina na ponta do cateter, que pode migrar e formar trombo em qualquer ponto da extensão do cateter. A segunda está relacionada à formação do trombo no local da veia em que o cateter foi inserido devido ao dano causado no endotélio vascular. Este tipo de trombo pode passar despercebido por muito tempo até que seu crescimento envolva a ponta do cateter, obstruindo o cateter<sup>47</sup>.

Há que se considerar que os pacientes com câncer são mais predispostos a desenvolver trombos devido ao estado de hipercoagulação identificado nessa população<sup>48</sup>. Há uma tríade que contribui para a anormalidade na coagulação, a saber: a produção de fatores pró-coagulantes pelo tecido neoplásico, as terapias e as intervenções clínicas utilizadas no

tratamento do câncer. Essa alteração na fisiologia da coagulação pode contribuir, de certa forma, para a maior incidência de obstrução do cateter totalmente implantado<sup>49</sup>.

### 2.3.2- Recomendações para a prevenção da obstrução

A principal conduta para prevenir a obstrução do cateter é a heparinização. Quando em uso para administração de quimioterápicos ou outros medicamentos, o cateter deve ser lavado com 20 ml de soro fisiológico entre a administração de dois ou mais medicamentos e ao final; em seguida deve ser heparinizado. Quando não estiver sendo utilizado, a indicação é de que seja heparinizado a cada 30 dias<sup>36,46</sup>.

Frequentemente, a obstrução trombótica está associada ao fluxo retrógrado de sangue para o interior do cateter durante a lavagem do mesmo. Há duas causas possíveis para que a obstrução ocorra: a remoção da seringa após a lavagem do cateter gera pressão negativa, o que permite a entrada de pequena quantidade de sangue no interior do cateter ou a própria seringa pode gerar pressão negativa, pois para instilar toda a solução o embolo é comprimido contra o final da seringa, ao parar de exercer pressão o embolo relaxa, criando pressão negativa<sup>45</sup>.

Outra recomendação que pode auxiliar na prevenção da obstrução é uso da técnica de pressão positiva, cujo pinçamento da extensão de polietileno da agulha é realizado enquanto mantém-se a pressão com a seringa, minimizando fluxo retrógrado. Instilar o soro fisiológico em “pulsos” durante a lavagem do cateter também é usualmente recomendado, pois se cria um turbilhão que, teoricamente, promove maior remoção de resíduos do interior do cateter<sup>50</sup>.

### 2.3.3- Importância do Problema

A alta taxa de incidência da obstrução trombótica implica em seu imediato tratamento, pois um retardo pode trazer sérias conseqüências, tais como interrupção de tratamento por mau funcionamento do cateter, formação de trombo venoso extenso e dificuldade de removê-lo, risco de infecção; além da necessidade de reposicionamento ou troca do dispositivo, gerando alto custo hospitalar<sup>51,52</sup>.

Assim sendo, recuperar a permeabilidade do CVC-LP é a maneira mais adequada de lidar com esta complicação, pois o tratamento da obstrução é uma intervenção mais rápida e de menor custo que o reposicionamento ou a troca do dispositivo<sup>52,53</sup>.

### 3 – ENFERMAGEM E A DESOBSTRUÇÃO DE CATETER

No âmbito do objeto em análise, questiona-se:

- ✓ Quais são as drogas, e suas respectivas doses efetivas, internacionalmente utilizadas para o tratamento da obstrução trombotica de cateter venoso central de longa permanência em pacientes portadores de câncer?

Com o intuito de responder essa questão, buscou-se na literatura evidências que pudessem contribuir para a construção do conhecimento inerente a elas. Utilizando-se da prática baseada em evidências, o percurso para responder ao questionamento e os resultados encontrados serão discutidos no item 3.1.

Cabe ainda analisar o cenário nacional em relação às drogas que são utilizadas para desobstrução de CVC-LP, o que será contemplado no item 3.2. Por fim, dado a relevância e amplitude do uso do ácido ascórbico, esta substância mereceu o item específico 3.3.

#### 3.1 - Prática baseada em evidências

O movimento da Prática Baseada em Evidências (PBE) surgiu simultaneamente no Canadá e no Reino Unido. No entanto, foi Archie Cochrane, médico epidemiologista, quem introduziu a PBE na medicina. Durante vinte anos em parceria com Ian Chalmers, Cochrane trabalhou com o intuito de estabelecer os preceitos da medicina baseada em evidências, tais como: ênfase na intervenção como foco da PBE, importância de se realizar uma busca abrangente que identifique todos os resultados relevantes, determinação dos ensaios clínicos randomizados como padrão-ouro de evidência para reduzir viés e garantir que os efeitos do tratamento não sejam superestimados, além da necessidade de se realizar revisões sistemáticas<sup>54,55</sup>.

A PBE é uma abordagem que engloba tanto as evidências advindas de pesquisas quanto a competência clínica do profissional e as preferências do paciente no processo de tomada de decisão sobre assistência à saúde.

Nesta abordagem, a evidência é caracterizada como algo que fornece subsídios para a tomada de decisão e pode abranger desde resultados de pesquisa até consenso de especialistas<sup>56,57</sup>.

Para a tomada de decisão, uma evidência oriunda de pesquisa não deve ser adotada antes de uma análise crítica e responsável, devendo ser avaliada principalmente quanto sua validade interna e externa. O processo de integrar os resultados de pesquisa na prática envolve a formulação de uma questão clínica focada que busca responder os seguintes aspectos: reconhecimento das informações necessárias, seleção das evidências mais adequadas para a solução do problema identificado, além da avaliação crítica das evidências<sup>58</sup>.

A força das evidências é categorizada em níveis, os quais as classificam de acordo com a metodologia utilizada para a realização do estudo que está sendo analisado e podem variar desde quatro até sete níveis<sup>59</sup>.

Para responder as questões oriundas do cenário clínico, a prática baseada em evidências tem se mostrado uma importante ferramenta, principalmente no que concerne a identificação de resultados de pesquisa que possam trazer sustentação científica para a prática clínica. Nos últimos anos, houve um crescente interesse pela PBE por parte de pesquisadores, educadores e enfermeiros assistenciais<sup>60</sup>.

As práticas da enfermagem ainda são baseadas na experiência, tradição, intuição, senso comum e teorias não comprovadas. Ressalta-se que a lacuna existente entre a implementação na prática de resultados de pesquisa é resultado da falta de conhecimento e compreensão dos resultados de pesquisa, descrença nos resultados encontrados, dificuldade de assimilá-los e aplicá-los na prática clínica<sup>61</sup>.

Também acredita-se que a qualidade da assistência prestada ao cliente pode ser melhorada com a aplicação da prática baseada em evidências, adotando-a como um dos alicerces para a prática de enfermagem<sup>62</sup>.

Drogas utilizadas na desobstrução de cateter venoso central de longa permanência em pacientes oncológicos

Recuperar a permeabilidade do CVC-LP é a maneira mais adequada de lidar com esta complicação, por tratar-se de uma intervenção mais rápida e de menor custo que o reposicionamento ou a troca do dispositivo<sup>52,53</sup>.



Com o intuito de identificar, selecionar e avaliar criticamente os estudos que respondessem a seguinte questão norteadora: Quais são as drogas, e suas respectivas doses efetivas, internacionalmente utilizadas para o tratamento da obstrução trombótica de cateter venoso central de longa permanência em pacientes oncológicos?; foi realizada uma revisão sistemática da literatura. Tal pergunta foi construída utilizando a estratégia PICO<sup>54</sup> que se constitui em um acrônimo para P- paciente, I- intervenção, C- comparação e O- outcomes, termo em inglês que significa resultado.

A busca à literatura foi realizada por meio do cruzamento dos descritores controlados: catheterization; central venous; tissue plasminogen activator, e não-controlados: occluded; alteplase; reteplase; urokinase e streptokinase, nas bases de dados LILACS, CINAHL, Cochrane Library e Pubmed. Na base de dados Pubmed, especificamente, alguns limitadores foram estabelecidos: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, All Child: 0-18 years, All Adult: 19+ years e os idiomas inglês, espanhol e português

Foram incluídos apenas estudos clínicos que utilizaram drogas para tratamento de obstrução trombótica e excluídos aqueles realizados com pacientes não-oncológicos ou que utilizaram as mesmas drogas para o tratamento e/ou prevenção de infecção nesses dispositivos.

Após leitura minuciosa do título e resumo foram selecionados os artigos para leitura na íntegra. A amostra final foi composta por aqueles que atenderam aos critérios de inclusão os quais foram analisados por meio de um instrumento <sup>63</sup> utilizado a fim de avaliar o rigor metodológico, intervenções estudadas (droga utilizada e dose efetiva), desfechos clínicos e nível de evidência <sup>59</sup>: 1 – revisões sistemáticas ou metanálise de relevantes ensaios clínicos; 2 – evidências derivadas de pelo menos um ensaio clínico randomizado controlado bem delineado; 3 – ensaios clínicos bem delineados sem randomização; 4 – estudos de coorte e de caso-controle bem delineados; 5 – revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos; 6 – evidências derivadas de um único estudo descritivo ou qualitativo; 7 – opinião de autoridades ou relatório de comitês de especialistas.

As buscas foram realizadas em dezembro de 2009 e atualizadas em outubro de 2010. Foram identificados 126 artigos, sendo um na LILACS, 31 na Cochrane, 29 no CINAHL e 65 no Pubmed. Desses, 25 artigos foram selecionados para leitura na íntegra, sendo 13 excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. Portanto, a amostra final foi composta por 12 artigos (quadro 3.1).

Quadro 3.1: Estudos analisados segundo autor/ano de publicação, delineamento e nível de evidência.  
Ribeirão Preto, 2010

Autores/ano de publicação	Delineamento	Nível de Evidência
Deitcher et al, 2004 <sup>(64)</sup>	EC, duplo-cego, randomizado, controlado, fase II	2
Haire et al, 1994 <sup>(65)</sup>	EC, não randomizado, não controlado	3
Haire et al, 2004 <sup>(66)</sup>	EC, duplo-cego, randomizado, controlado, fase III	2
Terril et al, 2003 <sup>(67)</sup>	EC, não randomizado, não controlado	3
Liu et al, 2004 <sup>(68)</sup>	EC, não randomizado, não controlado, fase II	3
Ponec et al, 2001 <sup>(69)</sup>	EC, duplo-cego, randomizado, controlado, fase III	2
Blaney et al, 2006 <sup>(70)</sup>	EC, não randomizado, não controlado, fase IV	3
Shen et al, 2003 <sup>(71)</sup>	EC, não randomizado, não controlado, fase III	3
Deitcher et al, 2002 <sup>(72)</sup>	EC, não randomizado, não controlado, fase III	3
Jacobs et al, 2001 <sup>(73)</sup>	EC, não randomizado, não controlado, fase III	3
Semba et al, 2002 <sup>(74)</sup>	EC, não randomizado, não controlado, fase II	3
Moll et al, 2006 <sup>(75)</sup>	EC, duplo-cego, randomizado, controlado, fase II	2

Legenda: EC – ensaio clínico

O critério de inclusão dos pacientes nos estudos compreendeu o diagnóstico de obstrução no CVC-LP, considerado como impossibilidade de aspirar no mínimo 03 mL de sangue e/ou infundir 05 mL de solução salina; e a utilização do cateter com sucesso pelo menos uma vez antes do diagnóstico de obstrução. A avaliação da desobstrução envolveu a

possibilidade de aspirar 03 mL de sangue e infundir 05 ml de solução salina através do cateter após a administração da droga em estudo.

Foram utilizados como critérios de exclusão de pacientes, pelos autores: suspeita de obstrução por posicionamento inadequado ou precipitado de droga, gestantes, lactentes, hipertensos graves, história de acidente vascular cerebral (AVC) nos últimos seis meses, suspeita, confirmação ou risco de quadro hemorrágico.

A efetividade foi avaliada pelos autores como a desobstrução atribuída ao uso da droga e ao procedimento de desobstrução. A segurança relacionada ao procedimento foi avaliada pela incidência de eventos hemorrágicos e não hemorrágicos num período que variou de 48 às 72h, e em 30 dias.

Estes dados foram tratados pelos autores de forma a apresentar a droga e dose utilizada, bem como o tempo necessário para desobstrução.

Dessa forma, sete estudos<sup>(64,68-71,73-74)</sup> relataram a administração de uma segunda dose da droga aos sujeitos que não tiveram o cateter desobstruído com a administração da primeira dose. Sete estudos<sup>(67-72,75)</sup> avaliaram o efeito cumulativo das drogas na desobstrução. Um estudo<sup>(73)</sup> avaliou a desobstrução após a administração de três doses da droga.

Um estudo<sup>65</sup> comparou a efetividade de duas drogas (uroquinase e alteplase) e outro estudo<sup>66</sup> comparou a efetividade de uroquinase versus placebo. Quatro estudos<sup>68,70-72</sup> avaliaram a efetividade da mesma droga em diferentes intervalos de tempo. Os principais resultados são descritos na Tabela 3.1.

Os resultados apontam quatro drogas como sendo as mais utilizadas e descritas na literatura e estas se dividem, basicamente, em uroquinase e os ativadores de plasminogênio tecidual que compreendem a alteplase, reteplase e alfineprase.

A uroquinase, enzima produzida e isolada de culturas de células renais humanas, promove a fibrinólise, estimulando o sistema fibrinolítico endógeno a converter plasminogênio em plasmina<sup>75</sup>. O único estudo<sup>64</sup> que avalia a segurança e eficácia da uroquinase isoladamente no tratamento de obstrução de 101 CVC demonstrou a superioridade das três concentrações analisadas em relação ao placebo, tanto na primeira dose (5.000 U/mL – 49%, p.003; 15.000 U/mL – 41%, p.004; 25.000 – 52%, p.007) quanto na segunda dose (5.000 U/mL – 70%, p .003; 15.000 U/mL – 69%, p .004; 25.000 U/mL – 68%, p .007).

Resultados semelhantes foram encontrados em outro estudo<sup>66</sup> que comparou a dose de

5.000 U/mL de uroquinase com placebo. A proporção de desobstrução encontrada foi de 54% (p 0,002) no grupo tratado com uroquinase enquanto no grupo placebo a taxa foi de 30%.

Tabela 3.1 – Distribuição dos estudos analisados segundo autor, droga e dosagem utilizada, número de cateteres tratados, taxa de desobstrução e eventos adversos. Ribeirão Preto, 2010

Id	Dosagem			Cateteres (n)	Taxa de desobstrução			Evento adverso
	Uk	tPA	RtPA		Alf	Uk	tPA	
(64)	5.000U	--	--	101 cateteres	5.000U/Uk – 49% (p 0,003) 15.000U/Uk – 41% (p 0,023) 25.000U/Uk – 52% (p 0,010)	5.000U/Uk – 70% (p 0,003) 15.000U/Uk – 69% (p 0,004) 25.000U/Uk – 68% (p 0,007)		04 sujeitos apresentaram evento adverso grave (p = 0,024) não relacionado à droga
(65)	10.000U/2ml	2mg/2ml	--	22 -Uk 28 - tPA	Uk – 13(59%) 07 - resolução total	tPA – 25 (89%) 17 – resolução total		Nenhum evento adverso foi identificado nos 2 grupos
(66)	5.000U/ml	--	--	119 – Uk 61 - placebo	64 (54%) – p (0,002)	18 (30%)		Hemorragico 07 (Uk) Não hemorrágico 30 (Uk) e 04 (plb)
(67)	--	--	0,1U 0,2U 0,3U 0,4U	15 cateteres 3 – 0,1U 6 – 0,2U 3 – 0,3U 3 – 0,4U	0,1U – 03 0,2U – 04 0,3U – 03 0,4U – 02			Nenhum episódio de evento adverso, sangramento ou toxicidade relacionado à RtPA foram identificados
(68)	--	--	0,4/2ml	139 cateteres	1ª dose (30 minutos) – 66,9% 2ª dose (30 minutos) – 30%	1ª dose (60 minutos) – 88,5% 2ª dose (60 minutos) – 0%		Nenhum evento adverso relacionado ao tratametho foi identificado
(69)	--	2mg/2ml	--	75 tPA 74 placebo	1 dose (2 horas) tPA – 73,9% (p < 0,0001) placebo – 17,1%	2 doses (2 horas) tPA – 89,9% placebo – 77,1%		Nenhum evento adverso relacionado à tPA identificado
(70)	--	2mg/2ml	--	310 cateteres	1ª dose (30 minutos) – 53,5% 2ª dose (30 minutos) – 80,3%	1ª dose (120 minutos) – 75,2% 2ª dose (120 minutos) – 82,9%		Nenhum evento adverso relacionado à tPA
(71)	--	--	2mg/2ml	122 cateteres	1ª dose (30 minutos) – 53,5%	1ª dose (120 minutos) – 75,2% 2ª dose (120 minutos) – 86,9%		Nenhum evento adverso relacionado à tPA
(72)	--	2mg/2ml	--	995 cateters	1ª dose (30 minutos) – 52,1% 2ª dose (30 minutos) – 83,6%	1ª dose (120 minutos) – 83,6% 2ª dose (120 minutos) – 87,2%		02 eventos adversos graves identificados (sepsis) – 1 cateter removido e 1 cateter tratado; 24 mortes em 30 dias não relacionadas à droga
(73)	--	2mg/2ml	--	320	1ª dose – 71,3%			Nenhum evento adverso

Continua

Tabela 3.1 – Distribuição dos estudos analisados segundo autor, droga e dosagem utilizada, número de cateteres tratados, taxa de desobstrução e eventos adversos. Ribeirão Preto, 2010

										Continuação	
				cateteres				2ª dose – 86,8% 3ª dose – 90,6%		relacionado à tPA foi identificado	
(74)	--	2mg/2ml	--	1064 cateteres	--			1ª dose (120 minutos) – 798 (75%) IC 95% [82,8-87,2%] 2ª dose (120 minutos) – 905 (85,1%) IC 95% [72,3%-77,6%]		0,3% - sangramento intestinal 0,3% - trombose 0,4% - sepse 01 pico febril atribuído à tPA	
(75)	--	2 mg	--	55 cateteres	0,3 mg 1 mg 3 mg			1 mg (15 minutos) – 44% 3 mg (15 minutos) – 50% 2 mg tPA (15 minutos) – 0%	0,3 mg (120 minutos) – 38% 1 mg (120 minutos) – 56% 3 mg (120 minutos) – 60% 2 mg tPA (120 minutos) – 46%	02 eventos adversos relacionados à droga foram relatados (insuficiência renal, depressão do nível de consciência)	

Legenda: Id – identificação do estudo, Uik – uroquinase, tPA – alteplase, RtPA – reteplase e Alf - alfineprase

Os autores ressaltam a necessidade da realização de *megatrials* para validar os resultados encontrados por eles, a fim de que a uroquinase possa ser indicada para a rápida desobstrução de CVC que apresentem tanto obstrução total quanto parcial. Segundo eles, a administração de uroquinase é bem tolerada em todas as concentrações.

Ainda em relação à uroquinase, um estudo<sup>65</sup> comparou a efetividade e segurança entre uroquinase e alteplase. Entretanto, o método de confirmação da obstrução utilizado foi diferente dos demais estudos, utilizando as evidências fornecidas por meio de Raio-X contrastado, o que também foi realizado após o tratamento a fim de evidenciar se o mesmo era capaz de reduzir tamanho do trombo. Os resultados obtidos demonstram a superioridade da alteplase em relação à uroquinase, apresentando taxa de desobstrução de 89% no grupo alteplase e 59% no grupo uroquinase. A dissolução total do coágulo foi obtida em 4 e 7 CVC-LP no grupo uroquinase e 13 e 17 no grupo alteplase na 1ª dose e 2ª dose administrada, respectivamente.

Outra droga identificada nesta revisão é a reteplase que pertence ao grupo dos ativadores de plasminogênio tecidual. Um estudo<sup>67</sup> realizado com crianças avaliou quatro doses de reteplase quanto à segurança e efetividade, a saber: 0,1 U; 0,2 U; 0,3 U; 0,4 U. Os resultados apontaram a desobstrução de 13 dos 15 cateteres que foram tratados em um tempo médio de 38 minutos. Nenhum evento adverso foi identificado. De acordo com os autores, os dados encontrados são semelhantes aos descritos na literatura.

Outro estudo<sup>68</sup> avaliou 139 CVC-LP que receberam 0,4 U/mL de reteplase. A primeira análise de desobstrução era feita 30 minutos após a administração da droga, apresentando taxa de desobstrução de 66,9% (IC 95%: 0,59-0,4) e uma segunda análise era realizada 60 minutos após para aqueles que não apresentaram desobstrução aos 30 minutos, observando taxa de desobstrução de 88,5% (IC 95%: 0,82-0,93). Os CVC-LP que não foram desobstruídos passaram por avaliação radiológica e foi observado que a falha no tratamento era devido a problemas de posicionamento e trombose venosa.

A terceira droga identificada, a alteplase também pertence ao grupo de ativadores de plasminogênio tecidual, é a que possui maior número de estudos avaliando segurança e eficácia, seja isolada ou em comparação com as outras drogas já descritas anteriormente.

Um estudo<sup>69</sup> comparou a eficácia e segurança de 2mg/2ml em um período de 2 horas de alteplase em relação ao placebo em pacientes com idade média de 49 anos. Os dados apontam que a taxa de desobstrução após 2 horas foi de 73,9% no grupo alteplase e apenas 17,1% no grupo placebo, sendo a diferença entre os grupos de 56,8% (IC 95%: 41,2%-70,8%) com  $p < 0,0001$ . Nenhum evento adverso relacionado à droga foi identificado, demonstrando

que o uso da alteplase é seguro e eficaz na desobstrução de CVC-LP sem a exigência de ter a confirmação de obstrução trombotica documentada por exame radiológico.

Em dois estudos <sup>70,71</sup> realizados com crianças avaliou-se a dose de 2mg/2mL em 2 horas quanto à segurança e eficácia. Detalhe importante no método foi a distinção da dose administrada em relação ao peso da criança. Aqueles com mais de 30 kg receberam 2mL e aqueles com menos de 30 kg apenas volume correspondente a 110% do volume interno do cateter.

Dos 310 cateteres tratados <sup>70</sup>, a taxa global de desobstrução foi de 53,5% após 30 min e 75,2% após 120 min da 1ª dose; após a 2ª dose a taxa em 30 min foi de 80,3% e 82,9% aos 120 min. Não houve hemorragia intracraniana e nove eventos adversos foram reportados, entre eles infecção e ruptura do cateter, justificada pelo volume administrado ter excedido o volume interno do cateter, principalmente nos menores de 30 kg.

O estudo <sup>71</sup> que incluiu 122 crianças com idade média de 7,8 anos apresentou taxa global de desobstrução de 86,9% (IC 95%: 80,9%-92,9%) após 120 min. Apenas três eventos adversos foram relatados, mas segundo os autores não estavam relacionados à droga.

Os resultados encontrados em estudo <sup>72</sup> com 997 sujeitos, com idade média de 50,7 anos, demonstraram eficácia cumulativa de 52,1% em 30 min e 76,5% em 120 min após a 1ª dose de alteplase; após a 2ª dose esses valores foram de 83,6% em 30 min e 87,2% em 120 min. Destes, 385 sujeitos foram avaliados após 30 dias do tratamento e 346 mantinham o cateter permeável, apontando para uma taxa de permeabilidade após 30 dias de 73,7%. Em relação à segurança, foram relatados três casos de hematêmese (0,3%, IC 95% [0,1%-0,9%]), porém não relacionados à droga. Outros dois casos de eventos adversos foram reportados (02 sepse – um cateter removido e outro tratado), além de 24 mortes no período de 30 dias não relacionados à droga.

A comparação entre a administração de três doses de alteplase quanto à segurança e eficácia <sup>73</sup> evidenciou taxa de desobstrução de 71,3% na 1ª dose administrada, 86,8% na 2ª e 90,6% na 3ª dose. Os intervalos de tempo foram diferentes dos realizados sobre alteplase nos estudos descritos anteriormente; a capacidade de desobstrução da droga foi avaliada 20, 40 e 60 minutos após a administração. Não foram identificados eventos adversos relacionados à droga.

Um estudo <sup>74</sup> que avaliou a eficácia e segurança de alteplase em 1064 sujeitos com idade média de 50,7 anos (mínimo de 2 e máximo de 91 anos) relatou 75% de desobstrução dos cateteres tratados após a primeira dose (IC 95%: 72,3%-77,6%) e 85,1% após segunda dose (IC 95%: 82,8% - 87,2%). A dose administrada foi de 2mg/2mL para os maiores de 30



kg e 110% do volume interno do cateter para aqueles com menos de 30 kg. Apenas um evento adverso foi relacionado à droga (febre), os demais foram sangramento gastrointestinal (0,3%), trombose (0,3%) e sepse (0,4%). Os autores afirmam que a dose avaliada é segura e eficaz na desobstrução de CVC-LP.

A alfimeprase, outro tipo de droga que vem sendo utilizada, demonstrou eficácia e segurança em estudo <sup>75</sup> realizado com 55 sujeitos adultos que foram randomizados em 04 grupos, a saber: 0,3 mg; 1,0 mg; 3,0 mg de alfimeprase e 2mg/2mL de alteplase. Os resultados apontam diferença estatisticamente significante entre os grupos 1,0 mg alfimeprase e grupo alteplase (44% x 0%, p 0,0084) e entre os grupos 3 mg alfimeprase e alteplase (50% x 0%, p 0,0075). As taxas globais de desobstrução foram melhores no grupo 3,0 mg alfimeprase (80%) que no grupo alteplase (62%). Dois eventos adversos graves relacionados à droga foram relatados (insuficiência renal aguda e depressão do nível de consciência).

Os dados de segurança e eficácia sustentam a avaliação da dose de 3,0 mg de alfimeprase em estudos de fase III em adultos.

#### Discussão

Os estudos analisados avaliaram a eficácia e segurança de quatro diferentes drogas trombolíticas: uroquinase, reteplase, alteplase e alfimeprase.

A uroquinase é um trombolítico que promove a fibrinólise, estimulando o sistema fibrinolítico endógeno a converter plasminogênio em plasmina. Os ativadores de plasminogênio tecidual, representados pela reteplase e alteplase são drogas análogas ao ativador de plasminogênio tecidual, que é secretado pelo endotélio vascular normal e tem alta especificidade pela fibrina, degradando-a em outras proteínas plasmáticas. Já a alfimeprase degrada diretamente a fibrina por um mecanismo independente de plasminogênio.

É importante destacar que a definição de obstrução utilizada pelos autores como critério de entrada no estudo foi a mesma, o que garante a validade externa dos resultados encontrados pelos mesmos.

A avaliação da uroquinase <sup>64</sup> de forma isolada demonstra que a taxa de desobstrução com apenas uma dose é suficiente para desobstruir cerca de 50% dos cateteres nas diferentes dosagens utilizadas. Com a administração da segunda dose, promove-se um aumento de 20% na taxa de desobstrução.

Quando comparada com a alteplase, observa-se a superioridade da alteplase na desobstrução de CVC-LP, independente da dose de uroquinase administrada (54% em 5.000U/ml <sup>66</sup> e 89% em 10.000U/ml <sup>65</sup>). Apesar de apresentar melhor eficácia, os grupos

tratados com alteplase apresentaram maior número de evento adverso (28 hemorrágicos e 93 não hemorrágicos no grupo alteplase; 2 eventos hemorrágicos e 15 não hemorrágicos no grupo uroquinase).

Os dois estudos <sup>67,68</sup> que avaliaram eficácia e segurança da reteplase na desobstrução de CVC-LP não identificaram evento adverso grave e sangramento relacionado à droga. Entretanto, fazendo um comparativo entre o grupo 0,2 U/mL do estudo realizado por Terril et al (2003) <sup>67</sup> e o estudo desenvolvido por Liu et al (2004) <sup>68</sup> podemos afirmar que as taxas de desobstrução em 30 minutos são semelhantes, em torno de 60%. Os grupos 0,1 U/mL e 0,3 U/mL do estudo tiveram todos os cateteres desobstruídos, porém necessitaram de um tempo maior, 55 e 38 minutos, respectivamente.

A avaliação da eficácia e segurança de alteplase numa concentração de 2 mg/mL versus placebo foi conduzida <sup>69</sup> e apresentou uma taxa de desobstrução de 73,9% após 120 minutos numa primeira dose e 89,9% após a segunda dose. Dados semelhantes são apresentados em dois estudos <sup>70,71</sup>, cujas taxas de desobstrução foram de 75,2% após 120 minutos da administração da primeira dose e 82,9%; 86,9%, respectivamente, após 120 minutos da administração da segunda dose. Em relação à segurança, os dois estudos relataram eventos adversos não relacionados à droga.

Taxas de desobstrução semelhantes são observadas em dois estudos <sup>72,73</sup> que avaliaram de forma cumulativa os resultados obtidos em 120 minutos após a administração de alteplase: 83,6% na 1ª dose e 87,2% na 2ª dose; 75% [IC 95%: 82,8%-7,2%] na 1ª dose e 85,1% [IC 95%: 72,3%-77,6%], respectivamente. A sepse foi o único evento adverso idêntico reportado pelos dois estudos.

Os resultados descritos por outro estudo <sup>73</sup> não puderam ser comparados com os demais, pois o intervalo de tempo para confirmação da desobstrução foi diferente, utilizando intervalos de 20 minutos por um período máximo de 60 minutos. Observa-se que a taxa de desobstrução apontada pelos autores em 60 minutos é de 90,6% com dose de 2 mg/2mL, o que é superior a todos os resultados apontados pelos estudos anteriores. Ressalta-se que a proposta inicial do mesmo não previu a avaliação de segurança.

O único estudo <sup>75</sup> que avaliou a segurança e eficácia da alfimeprase o fez comparando-a com a alteplase. Na primeira avaliação 15 minutos após a administração da droga, a alfimeprase se mostrou superior com taxa de desobstrução em torno de 50% dos cateteres tratados, enquanto que a taxa de desobstrução com alteplase foi 0%. Elevando o intervalo de tempo para 120 minutos, observa-se que a taxa de desobstrução entre alfimeprase e alteplase se aproxima (60% alfimeprase e 46% alteplase). Dois eventos adversos graves identificados

(insuficiência renal aguda e rebaixamento no nível de consciência) foram relacionados à alfimeprase.

Os autores apontam o pequeno tamanho da amostra como uma das limitações do estudo, assim como a avaliação no intervalo de 15 minutos, tendo em vista que outros estudos<sup>64-72,74</sup> iniciaram esta avaliação somente após 30 minutos da administração da alteplase. Ressaltam, ainda, que a alfimeprase promove rápida lise do trombo e recuperação do CVC-LP em curto espaço de tempo.

Frente ao exposto, os dados relativos à taxa de desobstrução com alteplase corroboram os resultados identificados<sup>69-73</sup> anteriormente, confirmando que o melhor desempenho da alteplase na desobstrução de CVC-LP acontece no intervalo de 120 minutos.

### Considerações Finais

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

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

Há necessidade de se avaliar a droga utilizada no Brasil, a estreptoquinase, uma vez que, sabidamente apresenta alto potencial de causar reações anafiláticas e sangramentos. Nesse sentido, o ácido ascórbico tem sido utilizado em alguns hospitais de câncer e estudos de eficácia e segurança vêm sendo desenvolvidos com o propósito de tornar esta substância como a primeira opção de tratamento da obstrução de cateter venoso central de longa permanência, pois oferece menor risco à saúde em relação à estreptoquinase.

### 3.2 – Desobstrução de cateter venoso central de longa permanência no cenário nacional

No Brasil, a estreptoquinase (STK) é utilizada na desobstrução do CVC-LP, contudo, por se tratar de uma proteína bacteriana altamente alergênica em seres humanos e estimulante de produção de anticorpos, seu uso pode tornar-se ineficaz depois de repetidas aplicações; além do risco de reações anafiláticas e sangramentos<sup>52</sup>.

Na busca por um método tão efetivo quanto o utilizado até então para o tratamento da obstrução nas instituições de saúde brasileiras, profissionais que atuam no tratamento do paciente oncológico vêm lançando mão de outra substância, o ácido ascórbico. Seu uso está pautado na obtenção de resultados satisfatórios com o emprego dessa substância na desobstrução de cateteres venosos centrais de longa permanência.

Os resultados de um estudo retrospectivo<sup>76</sup> apresentado em um evento nacional demonstraram índice de desobstrução de 96% dos cateteres tratados com essa substância.

Apesar de não terem sido identificados estudos capazes de nortear o uso do ácido ascórbico, sua utilização é proposta pela Comissão de Estudos e Controle dos Cateteres Venosos Centrais do Instituto Nacional do Câncer (INCA) no Manual de Técnicas para Manuseio de Cateter Venoso Central<sup>77</sup> desta instituição. Em publicação recente<sup>4</sup>, o INCA orienta o uso de 02 ml de ácido ascórbico associado a manobras de aspiração caso não seja possível a liberação da via com soro fisiológico à 0,9%.

Outra instituição que tem a técnica de desobstrução pautada no uso do ácido ascórbico é o Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná. O ácido ascórbico é empregado na desobstrução do cateter utilizando uma solução de 50mg (0,5ml) de ácido ascórbico + 0,5ml de heparina associado a manobras mecânicas de aspiração<sup>78</sup>.

Portanto, o emprego desta substância tem apresentado resultados positivos e menor risco de reações alérgicas quando comparada à outros estudos que utilizaram somente a estreptoquinase. O custo para disponibilizar o ácido ascórbico nos serviços de saúde também é menor que o da estreptoquinase e a alteplase, droga indicada pela literatura que necessita de importação. Tal fato gera altos custos; não condizendo com a realidade dos serviços de saúde pública em nosso país.

### 3.3 - Ácido Ascórbico: descoberta e uso

A história do ácido ascórbico (AA) é amplamente conhecida. Em meados do século XVIII, James Lind demonstrou que o suco de frutas cítricas era capaz de curar escorbuto, mas sua composição química ainda era desconhecida<sup>79</sup>.

Em 1912, Hopkins e Funk propuseram a hipótese da associação de certas doenças com a deficiência de vitaminas, postulando que a ingestão inadequada de determinada substância corresponderia à ocorrência de uma doença. Sugeriram, então, quatro tipos de substância que protegeriam contra essas doenças, dentre elas figurava a vitamina C na prevenção do escorbuto<sup>80</sup>.

Somente na década de 20, a substância ativa do ácido ascórbico ou vitamina C foi isolada por Albert Szent-Györgyi. Em um de seus estudos, O autor isolou um ácido originário do córtex da glândula adrenal e verificou que ele era um forte agente redutor, capaz de reduzir e transportar radicais livres de oxigênio. Após certo período, o cientista descobriu que aquele agente redutor estava relacionado a açúcares presente na laranja, nomeando-o de ácido hexurônico. Apesar de suas suspeitas, não foi possível identificar naquele momento que o ácido descoberto tratava-se de vitamina C. Foram necessários novos testes para determinar a ação anti-escorbútica, obtendo resultado positivo e, confirmando assim, tratar-se da mesma substância<sup>79,80</sup>.

Em meados da década de 30, métodos já haviam sido desenvolvidos para sintetizar o composto; associado a isso, o caráter não tóxico da substância em qualquer dosagem permitiu que ela fosse rapidamente disponibilizada no mercado a baixos custos<sup>79</sup>.

#### 3.3.1- Propriedades físico-químicas

O Ácido Ascórbico, cuja fórmula molecular é  $C_6H_8O_6$  (figura 5) é uma molécula pequena com estrutura similar a da glucose. É um ácido fraco, também conhecido como ascorbato ou ácido L-ascórbico. Possui massa molecular de 176,13 g/mol, pH variando entre 2,2 a 2,5 e atinge a fusão a 190°C. É solúvel em água, etanol e acetona, sendo que 2g dissolvem-se completamente em 100ml de água, obtendo uma solução incolor e límpida. As soluções de AA que já foram manuseadas são estáveis em temperatura ambiente (15 a 30°C)

por 96 horas. Caso não haja violação da embalagem, a estabilidade se mantém por até quatro anos em temperatura ambiente que não exceda 25°C<sup>80,81</sup>.

O AA pode ser encontrado em apresentações sólida ou líquida. A forma sólida caracteriza-se por ser um pó branco cristalino ou cristais incolores, inodoro e de sabor ácido; já a líquida apresenta cor amarelo translúcido. Indica-se a conservação em recipientes herméticos, não metálicos e opacos<sup>81</sup>.

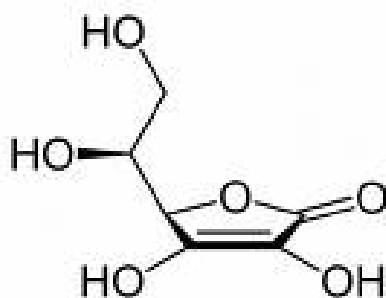


Figura 3.1 – Fórmula estrutural do ácido ascórbico (Hickey; Robert, 2004)<sup>80</sup>

### 3.3.2 - Farmacocinética

A absorção do AA da dieta é quase completa. Ele é rapidamente absorvido pelo intestino, por meio de um processo dependente de energia, que é saturável e dose-dependente. Após isto, sofre oxidação reversível a ácido desidroascórbico que possui a atividade integral do ácido ascórbico. Entretanto, observa-se que quando o AA é administrado em uma única dose oral, a absorção diminui de 75% com 1g, para 20% com 5g. Curiosamente, pessoas resfriadas apresentam absorção gastrointestinal maior que as sadias<sup>82-84</sup>.

Sua distribuição ocorre igualmente pelas células do organismo. Encontra-se presente no plasma e nos tecidos, sendo que a meia-vida plasmática é de, aproximadamente, 15 horas. No entanto, a maior concentração de AA acontece nos leucócitos, podendo ser considerada como representativa das concentrações teciduais, o que a torna menos susceptível à depleção que as concentrações plasmáticas. As concentrações leucocitárias apresentam cerca de 27mg de AA por 108 células e as plasmáticas quando há ingestão adequada devem estar acima de 0,5mg/dL (8,5mM). É importante destacar que os níveis de AA podem ser falsamente baixos

em pacientes com leucocitose, assim como a concentração plasmática varia de acordo com a ingestão<sup>83,85</sup>.

A excreção do AA é basicamente realizada pelo sistema renal através do mecanismo de filtração glomerular e a excreção urinária aumenta de acordo com a ingestão. Em casos de abstinência, a taxa de excreção urinária é de 75mg/24 horas. Quando a ingestão diária é de 1g, a taxa de excreção sobe para 400mg/24horas; quando é de 2g a taxa é de 900mg/24horas e entre 3 e 5g, a taxa é de 1,5g da droga a cada 24horas<sup>86</sup>.

### 3.3.3 - Funções Biológicas

A ingestão de AA é importantíssima, uma vez que o homem não é capazes de produzi-la devido a uma mutação no gene que produz a enzima L-gulonolactone oxidase, necessária na síntese de ascorbato<sup>82</sup>.

Esta vitamina é considerada um dos mais importantes antioxidantes do meio extracelular. É solúvel em água e se distribui por todos os tecidos do corpo, sendo sua concentração até duas vezes maior em tecidos como glândula adrenal, hipófise e leucócitos<sup>80,87</sup>.

O AA é necessário na síntese de carnitina e de neurotransmissores, na atividade do citocromo P-450, no metabolismo do colesterol, na desintoxicação de compostos exógenos. Também atua como co-fator em diversas reações de hidroxilação e amidação, transferindo elétrons para enzimas que oferecem equivalentes redutores. Outra importante função do AA está relacionada à síntese de colágenos e outros constituintes orgânicos da matriz intercelular de diversos tecidos, tais como dentes, endotélio capilar e ossos<sup>82,88</sup>.

Atribui-se também a ele a função de antioxidante. Estudos indicam que o AA atua na defesa primária do organismo contra radicais presentes no sangue, principalmente protegendo os lipídios plasmáticos contra a peroxidação de suas membranas por radicais peroxila. Também é capaz de proteger as membranas plasmáticas das células contra peroxidação, atuando junto com a vitamina E nestes casos<sup>89,90</sup>.

O eficiente funcionamento do sistema imunológico acontece, em parte, graças à presença do AA, que está envolvido tanto nas respostas humorais, pois é essencial para a síntese de imunoglobulinas, quanto na imunidade mediada por células, estando presente em altas concentrações nos leucócitos e sendo necessário para a ativação da fagocitose<sup>82</sup>.

O papel desempenhado pelo AA na função plaquetária, inibe a formação do tromboxano B<sub>2</sub> e estimula a produção de prostaglandinas E<sub>1</sub> <sup>91</sup>. As plaquetas possuem concentração de AA no meio intracelular e é mantido em sua forma reduzida. Acredita-se que a concentração intracelular de AA nas plaquetas seja 24 vezes maior que a concentração plasmática. Esse acúmulo é possível devido aos transportadores sódio-dependentes que estão presentes na membrana celular das plaquetas <sup>92</sup>.

A inibição da formação de algumas substâncias não é o único papel exercido pelo AA. Ele também é consumido durante a fase de ativação e agregação plaquetária, pois durante esse processo, as plaquetas perdem a habilidade de diminuir a redução oxidativa que ocorre durante a coagulação. Para manter o equilíbrio celular nesse momento, as plaquetas aumentam a absorção de AA a partir do meio extracelular <sup>92</sup>.

O AA também exerce função importante na estabilidade do trombo baseada na relação observada entre o AA intracelular e a dinâmica da formação do trombo plaquetário <sup>93</sup>. Um estudo analisado <sup>92</sup> confirma essa função, tendo em vista que foi demonstrado que o AA pode regular as propriedades viscoelásticas do trombo, modulando a rigidez do coágulo e a ocorrência de contato entre as plaquetas durante o período pós-agregação.

### 3.3.4 - Atuação no sistema fibrinolítico

A formação do coágulo de fibrina no sítio de lesão do endotélio vascular é um processo vital para a manutenção da integridade vascular. Os mecanismos envolvidos nesse processo devem ser regulados de maneira que evitem, simultaneamente, a perda excessiva de sangue e a formação de trombos intravasculares devido à formação excessiva de fibrina <sup>94</sup>.

O sistema hemostático é composto pelas plaquetas, vasos, proteínas da coagulação do sangue, os anticoagulantes naturais e o sistema de fibrinólise. Vários mecanismos são necessários para que haja um equilíbrio entre os diferentes componentes da hemostasia, dentre eles podemos destacar a interação entre proteínas, respostas celulares complexas e regulação de fluxo sanguíneo <sup>94</sup>.

Para explicar a fisiologia da coagulação, estudiosos propuseram o modelo de “cascata”. Segundo esses autores, a coagulação ocorre por meio da ativação de pró-enzimas que resulta na formação de trombina, responsável pela conversão da molécula de fibrinogênio em fibrina <sup>95</sup>.



A cascata de coagulação, conforme proposta pelos autores supramencionados é dividida em duas vias, extrínseca e intrínseca. As duas vias convergem num ponto final que lhes é comum, o ponto de ativação do fator X.

A via extrínseca envolve componentes do sangue e elementos que usualmente não estão presentes no espaço intravascular. Seu início acontece com a ativação do fator VII plasmático devido à presença do fator tecidual (tromboplastina) que ativa diretamente o fator X. Já a via intrínseca é ativada por componentes presentes no intravascular e seu início acontece com a ativação do fator XII que ocorre no momento em que o sangue entra em contato com uma superfície contendo cargas elétricas negativas, processo denominado ativação por contato. Na seqüência, o fator XIIa ativa o fator XI, que ativa o fator IX. O fator IXa na presença de fator VIII, ativa o fator X da coagulação, o que desencadeia a geração da trombina e subsequente formação de fibrina<sup>95</sup>.

A via intrínseca e a via extrínseca iniciam-se a partir de estímulos diferentes, entretanto, convergem para a via comum da cascata da coagulação, ou seja, a ativação do fator X, que tem na geração de trombina uma etapa rigorosamente fundamental pois a trombina perpetua as vias intrínsecas e extrínsecas da coagulação, convertendo o fibrinogênio para formação da rede de fibrina, promovendo ativação plaquetária além de deflagar resposta inflamatória vascular e ativação de citocinas<sup>96,97</sup>.

Não é possível afirmar que uma das vias seja mais importante que a outra, tendo em vista que essa divisão da cascata de coagulação em duas vias não ocorre *in vivo*, sendo meramente didática.

O desencadeamento da coagulação se dá no momento em que o sangue é exposto a componentes que não estão presentes no interior dos vasos, decorrentes de lesão vascular ou alterações bioquímicas (liberação de citocinas). Qualquer que seja o estímulo, o início da coagulação se faz mediante a expressão do fator tecidual (FT) e sua exposição ao espaço intravascular. O FT é uma glicoproteína de membrana que funciona como receptor para o fator VII da coagulação<sup>94</sup>.

De forma a evitar a formação excessiva de fibrina e a oclusão vascular, o organismo dispõe de inibidores fisiológicos da coagulação, tais como o TFP-I (tissue factor pathway inhibitor), a proteína C (PC), a proteína S (PS) e a antitrombina (AT).

O TFP-I atua regulando negativamente a ação do complexo fator VII + FT na ativação do fator X. Esse inibidor é uma proteína que apresenta três domínios. O primeiro liga-se a ao complexo fator VII + FT e o outro ao fator X. Dessa forma, a produção de fator Xa e IXa é limitada.

Outra via de anticoagulação do sangue está ligada a PC e a PS através do sistema da PC ativada (PCa). A PCa inibe a coagulação clivando e inativando os fatores Va e VIIIa, processo este que é potencializado pela PS, que atua como co-fator não-enzimático nas reações de inativação.

A antitrombina é o inibidor primário da trombina e exerce, também, efeito inibitório sobre diversas outras enzimas da coagulação, tais como os fatores IXa, Xa e XIa. Uma função importante da AT é acelerar a dissociação do complexo fator VIIa + FT, impedindo sua reassociação e eliminando qualquer atividade enzimática pró-coagulante excessiva ou indesejável.

As diferentes vias inibitórias descritas não atuam isoladamente. Há sinergismo entre o TFP-I e a AT, e entre o TFP-I e o sistema da PC. Em condições fisiológicas há predomínio dos mecanismos anticoagulantes sobre os pró-coagulantes, mantendo a fluidez do sangue<sup>95</sup>.

Em contraposição à coagulação e aos mecanismos anticoagulantes, há o sistema fibrinolítico, responsável pela fibrinólise, ou seja, a dissolução do coágulo formado.

A fibrinólise pode ser definida como a degradação da fibrina mediada pela plasmina. O sistema fibrinolítico é composto por diversas proteínas que regulam a geração de plasmina, uma enzima ativa produzida a partir de uma pró-enzima inativa, plasminogênio, que tem por função degradar a fibrina<sup>94</sup>.

O organismo possui alguns mecanismos que ativam esse sistema, são os chamados ativadores da fibrinólise. São conhecidos dois ativadores fisiológicos do plasminogênio, o T-pa (ativador do plasminogênio do tipo tecidual) e o UT-pa (ativador de plasminogênio do tipo uroquinase). Os dois têm alta especificidade de ligação com seu substrato (plasminogênio) e promovem hidrólise de uma única ponte peptídica dessa proteína que resulta na formação da plasmina, proteína ativa. Embora a plasmina não degrade somente a fibrina, mas também o fibrinogênio, fator V e VIII; em condições fisiológicas a fibrinólise é um processo altamente específico para a fibrina, portanto de ativação localizada e restrita, e não sistêmica, cumprindo desta forma sua função de remover o excesso de fibrina do intravascular de modo equilibrado. Esta especificidade dependente de fibrina é resultado de interações moleculares específicas entre os ativadores do plasminogênio, o plasminogênio, a fibrina e os inibidores da fibrinólise<sup>95</sup>.

Por outro lado, há necessidade de que ocorra a inibição do sistema fibrinolítico, e isto acontece em nível dos ativadores do plasminogênio mediante ação de inibidores específicos PAI (inibidor do ativador de plasminogênio), cujo representante é o PAI-1 e diretamente sobre a plasmina, função inibitória esta exercida pela  $\alpha_2$  - antiplasmina.

Estudos têm demonstrado o efeito pró-fibrinolítico exercido pela ação do AA <sup>98</sup>. A ação nos sistemas fibrinolítico e trombolítico foi comprovada em um estudo <sup>99</sup> que mensura o nível sérico dos agentes trombolíticos endógenos após a administração de ácido ascórbico num grupo de pacientes diabéticos. Os resultados apontam que houve significativo decréscimo no nível plasmático de fator V, fator de Von Willebrand e t-PA (ativador de plasminogênio tecidual); além da redução da agregação plaquetária no grupo tratado.

Estudiosos afirmam que há aumento no tempo de formação do trombo após o uso do ácido ascórbico em pacientes diabéticos. Por outro lado, observa-se uma tendência ao aumento do potencial fibrinolítico na presença de ácido ascórbico e decréscimo nos níveis de t-PA <sup>100, 101</sup>.

Os resultados de dois estudos <sup>98, 102</sup> identificaram que o endotélio vascular na presença de AA é estimulado a aumentar a quantidade de t-PA. Por outro lado, a ação do PAI-1 (inibidor do ativador de plasminogênio) foi reduzida. O mecanismo pelo qual isso ocorre ainda não foi bem elucidado, porém o AA parece atuar tanto na síntese quanto na liberação do t-PA pelo endotélio vascular. A ação antioxidante dessa substância está implicada na redução da síntese de PAI-1, resultando no aumento da atividade do t-PA.

O baixo nível sérico de AA observado em um estudo <sup>103</sup> está relacionado com alta atividade do PAI-1. Acredita-se que o aumento da síntese do PAI-1 na fase aguda pode ser atenuado pelo AA, provavelmente devido a sua ação antioxidante.

Os resultados descritos anteriormente apresentam a ação sistêmica do AA no sistema fibrinolítico. Estudo <sup>104</sup> que analisou a ação do ácido ascórbico no processo fibrinolítico *in vitro* sugere que tal substância pode contribuir na desobstrução de cateter venoso central, pois atua nas diferentes etapas do processo de coagulação, induzindo autólise intensa na região periférica do coágulo já formado, inibindo a geração de novos coágulos. Os resultados obtidos fornecem respaldo a respeito da afirmação de que o ácido ascórbico atua sobre o processo de coagulação.

### 3.3.5- Aspectos relacionados à segurança

Estudos preliminares demonstraram que o AA pode ser citotóxico através da produção de peróxido de hidrogênio, principalmente em células com baixos níveis de catalase, enzima intracelular que decompõe o peróxido de hidrogênio<sup>105, 106</sup>.

Entretanto, a substância tem mostrado índice terapêutico muito favorável ao uso intravenoso. Estudos indicam contagem sanguínea e parâmetros bioquímicos estáveis em pacientes portadores de câncer que recebiam infusão contínua de ácido ascórbico; além de reportarem mínimos eventos adversos decorrentes de seu uso, sendo raros eventos como hemorragia e formação de cálculos renais. Grande parte da população tolera muito bem doses que variam de 2000 a 5000 miligramas/dia<sup>107,108</sup>.

#### 4- REFERENCIAL TEÓRICO: POSITIVISMO E PESQUISA CLÍNICA

A ciência na Antiguidade e Idade Média se encontrava vinculada à filosofia e dela só se separa quando procura o seu próprio caminho, seu método; o que ocorre apenas na Idade Moderna<sup>109</sup>.

De fato, o método científico é uma conquista recente da humanidade, desenvolvendo-se entre o fim do século XVI e início do século XVII. A linha de pensamento dessa época procurava um conhecimento que fosse real. Procurava compreender a relação entre as coisas, a explicação dos acontecimentos através da observação científica, aliada ao raciocínio.

Um dos primeiros pensadores foi Francis Bacon (1561-1626), considerado o fundador do método de investigação científica. Atribui-se a ele o lema: “saber é poder”, o que indica que o objetivo da ciência moderna era colocar as forças da natureza a serviço do homem. Sua teoria se fundamenta na observação dos fenômenos, para que seja possível descobrir as causas do fenômeno. A partir disso, Bacon propõe o uso de três tábuas: a de presença, a qual indica, com suas circunstâncias, todos os casos em que aparece determinado fenômeno; a de ausência, onde são indicados todos os casos onde o fenômeno não se verifica e a tábua dos graus, que indica os casos em que o fenômeno variou, quais foram os graus de intensidade que surgiram. Através da observação e utilizando-se das tábuas, era necessário formular uma hipótese que fosse capaz de explicar a causa do fenômeno. Esta hipótese era, então, verificada pela observação das tábuas. Quando a hipótese concordava com todos os casos que apareceram nas tábuas, tornava-se uma verdadeira “lei”<sup>109</sup>.

Galileu Galilei (1564-1642) também tinha no método um problema a ser enfrentado. Para ele a pesquisa científica acontece em dois momentos: um analítico, que consiste na observação do fenômeno, analisado em suas partes e em seus elementos constitutivos, levando o cientista a propor hipóteses que tentem explicar o fenômeno; e outro sintético, que impõe a necessidade de reproduzir o fenômeno por meio da experimentação. Se houver comprovação da hipótese, esta transforma-se em “lei”<sup>109</sup>.

Se compararmos os métodos descritos por Bacon e Galilei, observamos que o método de Galilei tem caráter mais experimental que o de Bacon que se baseava essencialmente na observação, pois o primeiro ressalta a necessidade da experimentação.

No mesmo período, René Descartes (1596-1650) dá início ao pensamento racionalista moderno, sustentando o método matemático-dedutivo, que segundo ele também deveria se estender para a filosofia. Descartes define os quatro elementos fundamentais do método

matemático: a evidência, a análise, a síntese e a enumeração. Ele as expressa em regras, a saber:

- ✓ Regra da evidência – “Não acolher jamais como verdadeira uma coisa que não se reconheça evidentemente como tal”;
- ✓ Regra da análise – “dividir cada uma das dificuldades em tantas partes quanto necessárias para melhor resolvê-las”;
- ✓ Regra da síntese – “ir do mais simples ao mais complexo”;
- ✓ Regra da enumeração – “realizar sempre enumerações tão cuidadosas e revisões tão gerais que possa ter certeza de nada haver omitido”.

Dessa forma, Descartes coloca o fundamento do conhecimento e da verdade na razão humana. Conseqüentemente, o conhecimento racional tem plena validade, o conhecimento sensível tem validade limitada e o conhecimento da fantasia nenhuma validade<sup>109</sup>.

A partir do exposto, podemos afirmar que cada um destes pensadores contribuiu de forma significativa, cada um realçando uma particular exigência da pesquisa científica para a construção do método científico e da ciência moderna. Bacon contribuindo com a observação, Galilei com a experimentação e Descartes com a dedução matemática.

O tipo de método a ser empregado numa pesquisa, geralmente, é determinado pelo objeto de investigação. Dessa forma, ele pode ser experimental ou racional. O método experimental será mais bem discutido por se tratar do método selecionado para realização do presente estudo.

A investigação nasce de um problema observado, mas para que ela possa prosseguir, exige que se faça uma seleção da matéria a ser tratada, o que requer uma hipótese que delimite o assunto a ser investigado<sup>110</sup>.

O método experimental prevê um conjunto de processos ou etapas, a saber:

- ✓ Observação (exata, completa e metódica) e coleta de todos os dados possíveis;
- ✓ Hipótese simples e viável que procura explicar provisoriamente todas as observações;
- ✓ Experimentação (fundamentada no determinismo) a fim de testar a validade da hipótese;
- ✓ Indução da lei, que fornece a explicação ou o resultado de todo o trabalho de investigação;
- ✓ Teoria, que insere o assunto tratado num contexto mais amplo.

Estudos experimentais são aqueles em que o pesquisador manipula o fator de exposição (a intervenção), ou seja, provoca uma modificação intencional em alguns aspectos do estado de saúde do indivíduo, introduzindo um esquema profilático ou terapêutico. Este tipo de estudo pode ser dividido de acordo com o eixo de unidade da pesquisa, em ensaios clínicos e ensaios de comunidade. Os ensaios clínicos têm como unidade de análise o indivíduo e pode ser tanto profilático quanto terapêutico <sup>111</sup>.

Dentro do método experimental, os ensaios clínicos são considerados como o padrão-ouro para estabelecer a causalidade e a efetividade de intervenções. Estes são estudos prospectivos, cujo objetivo é comparar o efeito e o valor de uma intervenção com controle em seres humanos, no qual o pesquisador distribui o fator de intervenção a ser analisado de forma aleatória através de técnicas de randomização <sup>112</sup>.

A principal vantagem em relação a um estudo observacional é a capacidade de demonstrar causalidade. Isto decorre, geralmente, da alocação aleatória do sujeito, que pode eliminar a influência de variáveis confundidoras, e do cegamento, que pode eliminar a possibilidade de que os efeitos observados sejam causados por outros tratamentos ou por mensuração enviesada dos desfechos <sup>110</sup>.

As principais desvantagens dos ensaios clínicos consistem no fato de que, em geral, são caros, consomem muito tempo, tratam de questões clínicas restritas e podem expor os sujeitos a potenciais danos. Assim sendo, devem ter seu uso reservado para questões de pesquisa bastante amadurecidas e, também para responder questões que não puderam ser avaliadas por meio de delineamentos observacionais. Entretanto, há necessidade de evidências mais fortes a fim de embasar as diretrizes clínicas.

O termo “ensaio clínico” pode ser empregado a qualquer forma de experimento planejado que envolva pacientes e que seja delineado para elucidar o tratamento mais apropriado para pacientes com uma dada condição médica <sup>111</sup>.

A pesquisa clínica pode ser classificada em quatro fases <sup>110, 113</sup>, a saber:

- ✓ Fase pré-clínica, na qual os experimentos são realizados em animais, uma vez que já foram realizados testes “in vitro”. Nesta fase são analisadas as atividades farmacológicas da droga e o perfil de toxicidade. Cerca de 90% das substâncias estudadas são eliminadas.
- ✓ Fase I, onde é feita a primeira avaliação em humanos. São avaliadas o metabolismo da substância e sua disponibilidade em voluntários saudáveis.
- ✓ Fase II, desenvolvida para demonstrar efetividade potencial da medicação. Assim, nessa fase busca-se determinar a indicação da eficácia, confirmação da

segurança. As pesquisas realizam-se em um número limitado de pessoas que pode variar de 100 a 200 sujeitos.

- ✓ Fase III, realizada com diferentes populações de sujeitos para demonstrar eficácia e segurança. Nessa ocasião, estabelece-se o perfil terapêutico da substância em estudo e requer uma amostra mínima de 800 sujeitos.
- ✓ Fase IV, cujas pesquisas são realizadas após a comercialização do produto, buscando identificar a incidência de reações adversas pouco frequentes ou não esperadas.

Os ensaios clínicos controlados randomizados são considerados um dos principais avanços científicos entre os métodos de pesquisa no século XX. Seus resultados quando analisados à luz da Prática Baseada em Evidências são tomados como evidência forte na construção de recomendações e diretrizes que possam nortear a prática clínica.

Neste sentido, espera-se que este estudo contribua com recomendações para o estabelecimento de protocolo de utilização do ácido ascórbico na desobstrução do CVC-LP.



## 5- OBJETIVOS

### 5.1 - Objetivo geral

- ✓ Determinar a dose de segurança de ácido ascórbico a ser utilizada no tratamento da obstrução de cateter venoso central totalmente implantado.

### 5.2 - Objetivos específicos

- ✓ Determinar a dose efetiva de ácido ascórbico para a desobstrução de CVC-TI;
- ✓ Determinar o tempo de desobstrução relacionado a cada dosagem de ácido ascórbico utilizado;
- ✓ Identificar evidências clínicas de hipersensibilidade relacionadas às diferentes dosagens de ácido ascórbico utilizadas.

## 6 – MATERIAL E MÉTODOS

### 6.1 – Delineamento do estudo

O presente estudo é um ensaio clínico fase II, multicêntrico e randomizado em três grupos de tratamento. Cada grupo do estudo recebeu uma dose de ácido ascórbico definida para o tratamento da obstrução, a saber:

- ✓ Grupo I – 50 mg;
- ✓ Grupo II – 100 mg;
- ✓ Grupo III – 200 mg.

### 6.2 – Local de estudo

- ✓ Ambulatórios de Cirurgia Geral, Clínica Médica, Ginecologia e Central de Quimioterapia de um hospital escola do interior paulista (A);
- ✓ Central de Quimioterapia de um hospital especializado no tratamento de câncer no Estado do Rio de Janeiro (B);
- ✓ Central de Quimioterapia de um hospital especializado no tratamento de câncer do interior paulista (C);
- ✓ Clínica de quimioterapia particular do interior paulista (D).

### 6.3 – População e amostra

Pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna e portadores de cateter venoso central totalmente implantado.

Os pacientes foram recrutados dentre os atendidos nos Ambulatórios de Ginecologia, Hematologia, Cirurgia Geral, Clínica Médica e nas Centrais de Quimioterapia dos locais supracitados.

### 6.3.1 – Critérios de inclusão

- ✓ Idade  $\geq$  18 anos;
- ✓ Diagnóstico de obstrução parcial ou completa do CVC-TI;
- ✓ Ausência sinais flogísticos na região do port.

### 6.3.2 – Critérios de exclusão

- ✓ Uso de anticoagulante oral ou endovenoso nos últimos sete dias;
- ✓ Diagnóstico e/ou suspeita de infecção no CVC-TI;
- ✓ Ruptura, deslocamento ou fissura do CVC-TI;
- ✓ Presença de trombose na veia em que o cateter está inserido.

### 6.3.3 – Randomização

Após a inclusão dos sujeitos no estudo, os mesmos foram randomizados e alocados em um dos três grupos propostos.

- ✓ Grupo I – recebeu 50 mg para o tratamento da obstrução;
- ✓ Grupo II – recebeu 100 mg para o tratamento da obstrução;
- ✓ Grupo III – receberá 200 mg para o tratamento da obstrução.

A randomização foi realizada por meio do programa Random Allocation Software, versão 1.0 de 2004, optando-se pelo método de randomização em bloco com o intuito de obter-se o mesmo número de sujeitos em cada um dos grupos no término da pesquisa. Para tal, foram instituídos blocos de 06 sujeitos. Após a geração da lista aleatória pelo programa, a mesma foi utilizada para alocação dos sujeitos incluídos no estudo.

#### 6.4 – Definições operacionais

- ✓ Fluxo: capacidade de infundir fluidos através do cateter;
- ✓ Refluxo: capacidade de aspirar sangue através do cateter;
- ✓ Obstrução parcial de CVC-LP: incapacidade de retirar amostras de sangue via cateter, mantendo a capacidade de infundir fluidos sem dificuldade <sup>43</sup>;
- ✓ Obstrução completa ou total de CVC-LP: incapacidade de infundir fluidos e aspirar amostras de sangue através do cateter <sup>43</sup>;
- ✓ Desobstrução CVC-LP: presença de fluxo e refluxo, possibilitando tanto a aspiração de amostras de sangue quanto à infusão de soluções através do cateter <sup>67</sup>;
- ✓ Tempo de desobstrução: tempo decorrido entre o início do procedimento de desobstrução e a presença de fluxo e refluxo;
- ✓ Grau de desobstrução (qualitativo): definido de acordo com o fluxo e refluxo obtido através do cateter após a desobstrução. Poderá receber as seguintes classificações: flui com facilidade/reflui com facilidade; flui com facilidade/reflui com resistência; flui com resistência/ refluí com facilidade; flui com resistência/reflui com resistência ou flui com facilidade/não refluí.

#### 6.5 – Registro dos dados

Os dados oriundos da realização do estudo foram registrados no Instrumento de Coleta de Dados construído para este estudo (Apêndice A). O mesmo foi constituído de três partes. A primeira diz respeito aos dados de caracterização dos sujeitos, tais como idade, sexo, diagnóstico e questões referentes ao cateter. A parte II contempla os dados referentes ao cateter como a implantação de cateter anteriormente, tipo do cateter que foi implantado e complicações anteriores; assim como dados relativos ao experimento propriamente dito, como o tipo de obstrução encontrada, tempo de desobstrução e presença de sinais e sintomas durante o procedimento. Já a terceira parte registra os resultados da análise laboratorial de eosinófilos.

## 6.6 – Dosagem do ácido ascórbico

O ácido ascórbico utilizado apresentava-se em ampolas de 5 mL numa concentração de 100mg/ml. Os protocolos adotados em duas instituições de tratamento oncológico no Brasil foram consultados com o objetivo de estabelecer as doses a serem utilizadas neste estudo. A menor e a maior dose identificada na literatura, a saber, 50mg e 200mg, determinaram os pontos extremos deste estudo<sup>77,78</sup>. Entretanto, dose intermediária a estes valores também foi incluída e analisada.

## 6.7 – Procedimentos de pesquisa

O investigador entrou em contato diariamente com o serviço, buscando ativamente os sujeitos que poderiam ser incluídos na pesquisa, tendo como objetivo informar aos mesmos o tipo de pesquisa que seria realizada, convidando-os a participar. No momento em que havia aquiescência em participar do estudo, era solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Livre-Esclarecido.

Os enfermeiros dos referidos ambulatorios ao identificarem a obstrução de um cateter, de acordo com a definição de obstrução estabelecida por este estudo, comunicaram o investigador, responsável por aplicar o protocolo de desobstrução.

O investigador checou a informação, confirmando a presença de obstrução. Uma vez confirmada, foi, então, aplicado o protocolo de desobstrução e coletados os dados constantes no instrumento padronizado (Apêndice A).

Após a aplicação do protocolo, o investigador administrou a solução de heparina (descrita posteriormente) a fim de manter a permeabilidade do cateter.

Para monitorar reações de hipersensibilidade, uma amostra de sangue periférico foi coletada imediatamente antes do uso de ácido ascórbico para determinar a contagem de eosinófilos. Após 24 horas da administração dessa substância no interior do cateter, nova amostra foi coletada e este parâmetro foi novamente determinado.

## 6.8 – Protocolos de pesquisa - Material e técnicas para procedimento estéril

### 6.8.1 – Confirmação da obstrução

A obstrução foi confirmada pelo investigador.

A manipulação do CVC-LP foi realizada utilizando luva estéril, seringa de 3 mL, seringa de 05 mL, seringa de 10 mL, agulha 40x12, gaze estéril, agulha tipo Huber, ampola de soro fisiológico (SF) à 0,9%, álcool a 70% e bola de algodão para desinfecção das ampolas.

Para avaliar a obstrução, tentava-se aspirar sangue com a seringa de 03 mL. Caso não houvesse refluxo, instilava-se 10 mL de SF 0,9% no interior do CVC-TI. Após isso, o cateter era novamente aspirado. Se não houvesse refluxo e/ou possibilidade de instilar o SF, a obstrução estava confirmada. Neste caso, era indicado, então, o protocolo de desobstrução com ácido ascórbico e o sujeito era alocado para um dos grupos de tratamento propostos nesta pesquisa.

### 6.8.2 – Preparo do ácido ascórbico

A solução de ácido ascórbico foi preparada pelo investigador.

O preparo do ácido ascórbico para ser utilizado no tratamento da obstrução foi realizado com técnica asséptica. Foi utilizada neste procedimento luva estéril, gaze estéril, agulha 40x12, ampola de ácido ascórbico, seringa de 05 ml, álcool a 70% e bolas de algodão para a desinfecção da ampola.

Todo o material foi aberto com técnica asséptica e realizada a desinfecção da ampola de ácido ascórbico. O conteúdo aspirado para a seringa de 05 ml variou de acordo com o grupo estabelecido na randomização, a saber: 0,5 mL de AA + 1,5 mL de SF 0,9% para o grupo I; 1,0 mL de AA + 1,0 mL de SF 0,9% para o grupo II; 2,0 mL para o grupo III. Todos os sujeitos receberam o volume de 2 mL, independente da randomização.

### 6.8.3 – Preparo da solução de heparina

A solução de heparina utilizada na heparinização do CVC-TI após a desobstrução foi, igualmente, manipulada com técnica asséptica.

Os materiais necessários utilizados foram luva estéril, seringa de 05 mL, agulha 40x12, gaze estéril, almotolia com álcool a 70%, frasco ampola de heparina (5000 U/mL), ampola de SF a 0,9%.

Todo o material foi manipulado com técnica asséptica, fazendo a desinfecção do frasco de heparina, aspirando 0,2 mL de heparina e completando para 02 mL com SF a 0,9%. A solução final obtida apresentava uma concentração final de 500 U/mL de heparina.

Esta solução foi instilada no interior do cateter após o procedimento de desobstrução com o objetivo de prevenir novas obstruções.

### 6.8.4 – Protocolo de desobstrução

Uma torneira plástica com três vias de acesso era conectada à agulha Hubber utilizada para puncionar o cateter. Uma seringa vazia de 10 mL era conectada a uma saída e na outra saída a seringa de 05 mL contendo o volume de ácido ascórbico definido pela randomização (figura 6.1), a saber: 50 mg, 100 mg, ou 200 mg. Pressão negativa era exercida puxando o êmbolo da seringa vazia de 10 mL. Logo em seguida, a via com a seringa contendo o ácido ascórbico era aberta e a substância entrava no interior do cateter ( $T_0$ ). Imediatamente após, essa via era fechada e a seringa que continha o ácido ascórbico substituída por uma seringa vazia de 10 mL, utilizada para exercer novamente pressão negativa. O cateter era acessado a cada 15 minutos ( $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$ ) a fim de verificar a ocorrência de desobstrução. Caso a desobstrução não ocorresse nos primeiros 15 minutos ( $T_1$ ), o ácido ascórbico permanecia no interior do cateter por um período máximo de uma hora.

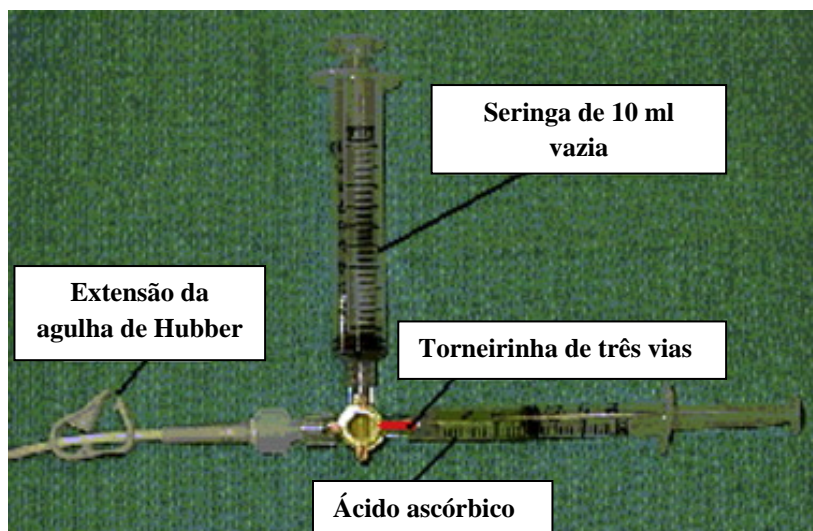


Figura 6.1 – Esquema representativo da técnica de pressão negativa – adaptado de Semba (2002)<sup>74</sup>

Após restabelecimento do fluxo e refluxo do cateter, aspirava-se 05 mL de sangue com o intuito de retirar resíduo de ácido ascórbico e/ou coágulos. Em seguida, era lavado com 20 mL de SF 0,9% e heparinizado com a solução anteriormente descrita.

Caso não houvesse desobstrução após uma hora de aplicação deste protocolo, o CVC-TI era classificado como obstruído e instituído falha na dose de ácido ascórbico utilizada. Este sujeito era, então, encaminhado para desobstrução de acordo com a rotina de cada Instituição.

## 6.9 – Análise dos dados

Com a finalidade de armazenar os dados oriundos da fase de coleta, foi criada uma planilha de dupla alimentação no Microsoft Excel for Windows, versão 2007. Em seguida, esta planilha foi exportada para o SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 15.0 for Windows, a fim de que fossem realizadas as análises adequadas.

### 6.9.1 – Definição e ajustamento das variáveis

#### 6.9.1.1 - Variável desfecho – Desobstrução

Variável categórica que será determinada a partir do sucesso do tratamento com o uso do AA. A mesma foi categorizada em sim e não.



#### 6.9.1.2 – Variável desfecho – Tempo de desobstrução do CVC-TI

A variável dependente ou desfecho deste estudo é o tempo (T) necessário para a desobstrução do CVC-TI que foi medido com o auxílio de um cronômetro disparado no momento em que o ácido ascórbico foi instilado no interior do cateter e desligado a cada 15 minutos até completar uma hora. A unidade de medida desta variável foi o minuto.

#### 6.9.1.3 – Variável desfecho – Contagem de eosinófilos

Drogas são alérgenos habitualmente envolvidos em reações de hipersensibilidade, tipo anafilaxia e pseudo-alérgicas. Estas reações são sistêmicas e imediatas, ocorrendo dentre de um período de 15 a 30 minutos após o contato. Podem ser mediadas tanto pela ação de IgE quanto pela ação de mecanismos não imunológicos. Indivíduos que sofrem este tipo de reação têm seus mastócitos ativados, seguida de infiltração tecidual de eosinófilos e liberação de PAF (fator de agregação plaquetária) e IL-5 (interleucina 5). Portanto, os níveis séricos destas células e substâncias encontram-se em número elevado<sup>114-117</sup>.

A reação de hipersensibilidade foi avaliada por meio da contagem de eosinófilos antes e 24 horas após aplicação do protocolo de desobstrução proposto por este estudo.

#### 6.9.1.4 – Variável tratamento

A variável independente ou tratamento a ser analisada é a dose da solução de ácido ascórbico que foi utilizada. Esta variável foi definida de acordo com a alocação do sujeito (50, 100 e 200mg de AA).

#### 6.9.1.5 – Variáveis explanatórias

As variáveis explanatórias deste estudo buscam caracterizar os sujeitos e o cateter do qual ele é portador, a saber:

- ✓ Idade;
- ✓ Sexo;

- ✓ Diagnóstico;
- ✓ Complicação anterior;
- ✓ Tipo de complicação;
- ✓ Tempo de permanência do cateter;
- ✓ Intervalo entre o diagnóstico da primeira obstrução e o tratamento com AA.

#### 6.9.2 – Análise estatística

Após serem exportados para o SPSS, inicialmente, os dados foram descritos utilizando medidas de tendência central e dispersão.

As respostas para variável desobstrução, categorizadas em sim ou não, foram comparados com as variáveis explanatórias a fim de identificar associação ou diferenças entre os grupos. Para tal foram utilizados o teste exato de Fisher, no caso de variáveis explanatórias categóricas ou o teste de Mann-Whitney no caso de variáveis explanatórias quantitativas, com nível de significância igual a 0,05 ( $\alpha = 5\%$ ).

No caso da variável contagem de eosinófilo, comparada pré e pós-tratamento com AA, foi aplicado teste de Wilcoxon para verificação da diferença entre as medianas. Teste de Correlação de Spearman foi aplicado a fim identificar a existência de correlação positiva entre tempo de exposição ao AA e contagem de eosinófilos 24 horas após o tratamento com AA.

#### 6.10 – Aspectos éticos

O estudo foi submetido aos Comitês de Ética em Pesquisa dos locais de pesquisa supracitados e aprovado sob processos nº 1592/2008, nº 65/09 e nº 128/09.

Os sujeitos eleitos foram informados sobre os objetivos, assim como os procedimentos que seriam realizados e possíveis riscos decorrentes do estudo. Aos mesmos foi dado o direito de recusa ou desistência da participação, de acordo com o estabelecido pela Resolução CNS 196/96. Foram incluídos no estudo apenas aqueles que concordaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre-Esclarecido (APÊNDICE B).

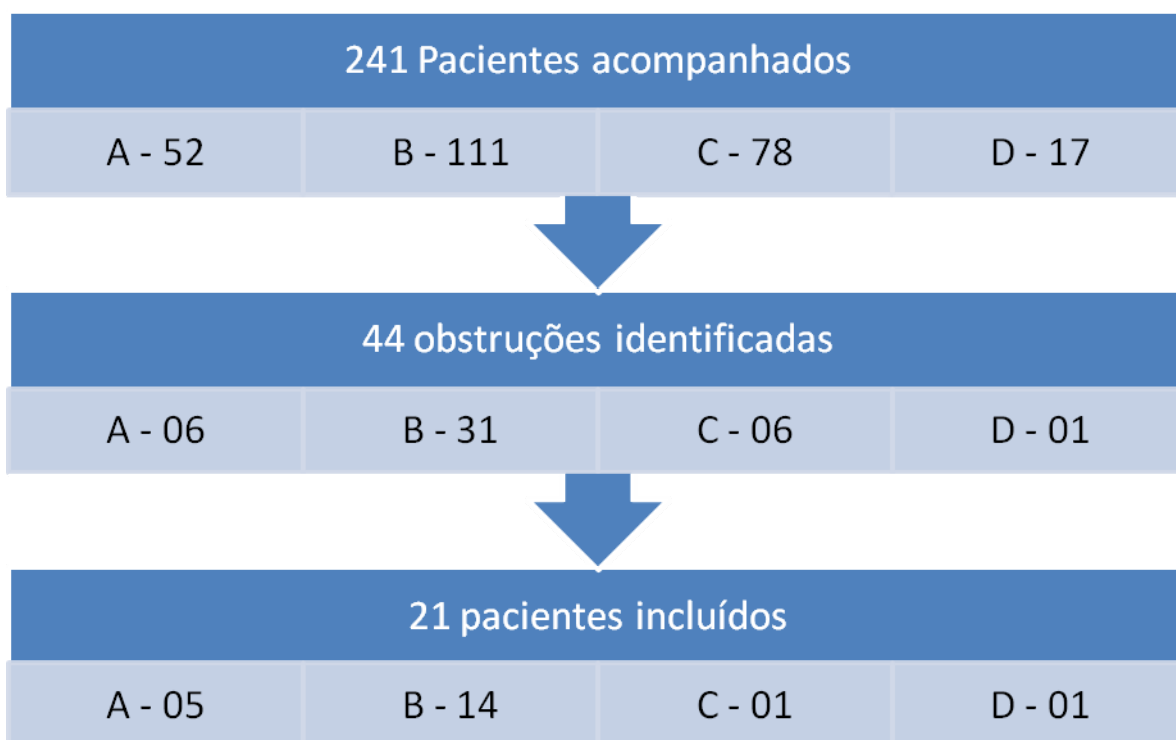
Os instrumentos contendo os dados desta pesquisa foram armazenados em envelopes lacrados e serão guardados em poder do pesquisador por um período de cinco anos.

## 7 - RESULTADOS

Duzentos e quarenta e um pacientes foram acompanhados e avaliados, no período de outubro de 2008 a junho de 2010, nos quatro serviços que compuseram os locais de coleta de dados da presente pesquisa. Dentre este total, 44 obstruções foram identificadas (fluxograma 7.1). Vinte e três perdas foram identificadas, a saber: duas por suspeita de infecção no cateter; quatro por mau posicionamento do cateter; três por terem resolvido a obstrução, espontaneamente, no momento da avaliação; uma por óbito; três por perda de contato; cinco por estarem participando de outros estudos clínicos e quatro por recusa.

A amostra foi composta por 21 sujeitos que atenderam aos critérios de inclusão. Cabe aqui enfatizar que foram incluídos sujeitos cujos cateteres apresentavam obstrução parcial ou total no momento da avaliação, não importando se as mesmas eram recentes ou não.

Fluxograma 7.1 - Número de pacientes identificados nos locais de coleta de dados e inclusões resultantes do acompanhamento.



De acordo com a randomização, sete sujeitos foram alocados no grupo I, recebendo dose de 50 miligramas de AA; seis sujeitos no grupo II, recebendo dose de 100 miligramas de AA e oito sujeitos no grupo III, recebendo dose de 200 miligramas de AA.

### 7.1 - Caracterização dos sujeitos

Vinte mulheres e um homem compuseram a amostra. Em relação à idade, computada em anos completos, os sujeitos alocados no grupo I tinham idade média de 53 anos, enquanto que aqueles alocados nos grupos II e III tinham 51 e 55 anos, respectivamente. Destacando que a idade variou de 19 a 71 anos de idade, os dados evidenciaram não haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p = 0,934$ ).

Quanto à doença de base, o diagnóstico mais freqüente foi câncer de mama (71%). No momento da inclusão, apenas sete sujeitos encontravam-se, ainda, na fase de tratamento quimioterápico (tabela 7.1).

Tabela 7.1 – Distribuição dos sujeitos participantes segundo sexo, diagnóstico e tratamento quimioterápico (n = 21).

Variáveis demográficas e clínicas		n
Sexo	Feminino	20
	Masculino	01
Diagnóstico	Ca mama	15
	Ca ovário	04
	Ca endométrio	01
	Dç Hodgkin	01
Tratamento Quimioterápico	Não	14
	Sim	07

Os locais de implantação dos dispositivos foram os mais variados. Entretanto, houve predominância das veias jugular interna direita (n = 04) e esquerda (n = 06). Ressalta-se que três sujeitos tiveram o cateter implantado fora dos serviços que compuseram local de coleta de dados deste estudo, não sendo possível identificar o vaso sanguíneo onde os mesmos foram implantados pela documentação disponível.

O tempo de permanência dos cateteres até a inclusão no estudo foi calculado a partir do intervalo entre a data de implantação do dispositivo e a data do experimento, obtendo-se uma média de 617 dias (tabela 7.2).

Tabela 7.2 – Distribuição dos sujeitos participantes segundo local de implantação do cateter venoso central totalmente implantado e os respectivos tempos médios de permanência em dias.

Local de implantação dos cateteres venosos*	n	Tempo médio de permanência (dias)
Jugular interna D	04	331
Jugular interna E	06	589
Subclávia D	03	774
Subclávia E	01	1022
Cefálica D	01	351
Jugular externa D	02	351
Basílica E	01	22
Total	18	

\* Em três casos não havia o registro do local de implantação

Os cateteres também foram avaliados quanto à presença e tipo de complicação apresentado anteriormente ao experimento. Quatro sujeitos não haviam apresentado complicações anteriores; portanto, a obstrução parcial ou total identificada no momento da inclusão na pesquisa, caracterizou-se como a primeira complicação destes sujeitos. Distingue-se entre os mesmos a presença de uma obstrução total e três obstruções parciais.

Os demais 17 sujeitos já haviam apresentado alguma complicação anterior, sendo a ausência de refluxo a mais frequente delas (n = 15). Os outros dois sujeitos apresentaram, respectivamente, capotamento do port (rotação na posição do port que impede ou dificulta a punção e o fluxo através do cateter) e, fluxo com resistência e ausência de refluxo, configurando uma obstrução total (tabela 7.3).

Portanto, o tempo médio entre a implantação do cateter e a primeira obstrução identificada pela equipe de enfermagem foi de 442,5 dias. Cabe destacar que nenhum dos sujeitos incluídos teve cateter anterior àquele que foi avaliado nesta pesquisa.

Tabela 7.3 – Distribuição dos sujeitos que apresentaram complicação anterior segundo tipos de complicações apresentadas anteriormente à inclusão.

Tipo de complicação	n
Ausência de refluxo	15
Capotamento do port	01
Obstrução total	01
Total	17

Dentre os 16 sujeitos que apresentaram comprometimento de fluxo e/ou refluxo anterior à intervenção, observou-se que apenas 04 deles tiveram o cateter submetido a manobras de desobstrução pela equipe de enfermagem que os acompanhava. Esse procedimento só foi realizado nos sujeitos atendidos em um dos serviços e consistiu em fazer flush pelo cateter com 60 ml de soro fisiológico a 0,9%, obtendo sucesso em apenas um caso que apresentou nova obstrução posteriormente.

Em relação ao intervalo entre a data da heparinização anterior ao experimento e a data do experimento, outra variável analisada, o tempo médio observado foi de 36 dias (mínimo de 11 e máximo de 144 dias). Cabe ressaltar que apenas um sujeito ultrapassou o limite de 30 dias para heparinização do cateter.

## 7.2 - Caracterização dos sujeitos em relação à intervenção

De acordo com os dados apresentados na tabela 7.4, seis desobstruções foram obtidas após o tratamento com AA, a saber: quatro desobstruções no grupo tratado com 50 miligramas, uma no grupo tratado com 100 miligramas e uma no grupo tratado com 200 miligramas. Em relação ao tempo de desobstrução, duas delas ocorreram em 15 minutos, uma em 30 e três em 60 minutos, sendo que duas das desobstruções ocorridas em 60 minutos receberam dose de 50 miligramas.

Tabela 7.4 – Distribuição dos sujeitos participantes segundo presença de desobstruções, dose administrada e tempo de desobstrução.

Desobstrução	Dose administrada (mg)				Tempo de desobstrução (minutos)				
	50	100	200	Total	15	30	45	60	Total
	n	n	n		n	n	n	n	
Sim	04	01	01	06	02	01	00	03	06
Não	03	05	07	15	00	00	00	00	15
<b>Total</b>	07	06	08	21					21

Em relação aos cateteres que não foram desobstruídos ( $n = 15$ ), todos apresentavam fluxo presente e refluxo ausente no período pré-tratamento e mantiveram esta condição no período pós-tratamento.

Dentre aqueles que tiveram o cateter desobstruído ( $n = 6$ ), metade da amostra ( $n = 3$ ) apresentou desobstrução completa (fluxo e refluxo presentes) ao final da intervenção. A outra metade que apresentou obstrução total (ausência de fluxo e refluxo), após o tratamento com ácido ascórbico, recuperou o fluxo através do cateter. No entanto, o refluxo manteve-se prejudicado, estando ausente ( $n = 2$ ) ou com resistência ( $n = 1$ ); o que não caracteriza desobstrução completa. Ainda assim, para fins de análise dos dados, estes três casos foram considerados como desobstrução, tendo em vista o benefício clínico obtido com a recuperação do fluxo (tabela 7.5).

Tabela 7.5 – Distribuição dos sujeitos cujos cateteres foram desobstruídos, segundo a situação do fluxo e refluxo pré e pós-tratamento com AA.

Situação do F/R pré-tratamento	Situação do F/R pós-tratamento			Total
	F presente R presente	F presente R com resistência	F presente R ausente	
R ausente	03	00	00	03
F/R ausente	00	01	02	03
<b>Total</b>	03	01	02	06

Legenda: F- fluxo, R- refluxo, F/R- fluxo e refluxo

Com o intuito de avaliar a existência de relação entre complicações anteriores e a desobstrução dos cateteres, o resultado do teste exato de Fisher demonstrou que aqueles que já haviam apresentado alguma complicação anterior ao tratamento com AA foram menos beneficiados que aqueles que apresentavam, no momento da inclusão, a primeira complicação ( $p = 0,028$  - tabela 7.6).

Tabela 7.6 – Distribuição dos sujeitos participantes segundo presença de complicações anteriores e desobstrução dos cateteres venosos centrais totalmente implantados.

Complicação anterior	Desobstrução		Total	<i>p</i>
	Sim (n)	Não (n)		
Sim	02	15	17	0,028*
Não	03	01	04	
Total	05	16	21	

\* 0,01 < p < 0,05; \*\* p < 0,01; Teste exato de Fisher      α = 0,05

O teste exato de Fisher também foi aplicado a fim de identificar relação entre a presença de obstrução anterior ao tratamento com AA e a desobstrução. Os resultados apontaram que os cateteres que já haviam apresentado obstrução anteriormente foram menos beneficiados pelo tratamento com AA que aqueles cuja obstrução estava sendo identificada pela equipe de enfermagem pela primeira vez ( $p = 0,028$ ). Dentre aqueles que apresentaram obstrução anteriormente ( $n = 17$ ), apenas dois foram desobstruídos após o tratamento com ácido ascórbico (tabela 7.7).

Tabela 7.7 – Distribuição dos sujeitos participantes segundo a presença de obstrução anterior e desobstrução.

Obstrução anterior	Desobstrução		Total	<i>p</i>
	Sim (n)	Não (n)		
Sim	02	15	17	0,028*
Não	03	01	04	
Total	05	16	21	

\* 0,01 < p < 0,05; \*\* p < 0,01; Teste exato de Fisher      α = 0,05

Outra importante variável que foi analisada mede o intervalo entre a primeira obstrução identificada pela equipe de enfermagem e o tratamento com AA, observando um tempo médio de 297 dias.

Dentre os sujeitos que apresentaram desobstrução do cateter após tratamento com AA, o tempo mediano observado para esta variável foi menor que o apresentado dentre aqueles que mantiveram o cateter obstruído, assumindo valores entre 0 e 252,5 dias, respectivamente.



O teste de Mann-Whitney foi aplicado e o resultado demonstrou não haver diferença estatisticamente significativa entre os intervalos observados nos sujeitos que tiveram o cateter desobstruído e aqueles que não obtiveram desobstrução ( $Z = -1,902$ ;  $p = 0,057$ ), apesar do resultado no limite da região de rejeição.

Cabe destacar que o tempo médio entre a primeira obstrução identificada pela equipe de enfermagem e o tratamento com AA foi maior dentre aqueles que não tiveram o cateter desobstruído, assumindo o valor de 355,2 dias; enquanto que dentre os que tiveram o cateter desobstruído o tempo médio foi de 112,8 dias.

Quadro 7.1 – Tempo mediano, em dias, entre a primeira obstrução e tratamento com ácido ascórbico dos sujeitos participantes, segundo desobstrução.

Desobstrução	Tempo entre diagnóstico da primeira obstrução e tratamento (em dias)	<i>p</i>
Sim	0	0,057
Não	252,5	

\*  $0,01 < p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; Teste de Mann Whitney  $\alpha = 0,05$

A contagem de eosinófilos pré e pós-tratamento foi realizada como uma medida de segurança a fim de identificar se o AA induziria reação de hipersensibilidade nos sujeitos. As amostras de sangue periférico pré e pós-tratamento só foram possíveis serem colhidas de 10 sujeitos. Quatro pacientes não tinham condições de acesso venoso periférico que possibilitasse a coleta da amostra e sete deles não retornaram após 24 horas para a segunda coleta. Portanto, as análises realizadas levam em consideração apenas os valores obtidos dos 10 sujeitos que tiveram amostras coletadas no pré e pós-tratamento com AA (quadro 03).

A contagem mediana global de eosinófilos pré-tratamento foi de 124 células/mm<sup>3</sup> enquanto que a contagem mediana de eosinófilos 24 horas após o tratamento foi de 256,5 células/mm<sup>3</sup>. A diferença entre as medianas identificadas pré- tratamento com ácido ascórbico e 24 horas após foi de 26 células/mm<sup>3</sup>, variando de -116 a 502 células/mm<sup>3</sup>. O teste de Wilcoxon demonstrou não haver diferença estatisticamente significativa entre os valores encontrados no pré e pós-tratamento ( $Z = 0,36$ ;  $p = 0,72$ ). Este resultado foi corroborado pelo Teste de Correlação de Spearman, cujo resultado demonstrou não haver correlação entre o

tempo de exposição ao AA e o aumento nos valores de eosinófilos pós-tratamento ( $Z = 0,216$ ;  $p = 0,548$ ).

Quadro 7.2 – Contagem de eosinófilos no período pré e pós-tratamento com AA para cada um dos sujeitos participantes e respectivos valores medianos para o período pré e pós-tratamento.

Sujeitos	Eosinófilos Pré- tratamento (células/mm <sup>3</sup> )	Eosinófilos Pós-tratamento (células/mm <sup>3</sup> )	Diferença entre a contagem de eosinófilos pré e pós- tratamento
01	100	46	-54
02	74	576	502
03	-	-	-
04	-	-	-
05	409	465	56
06	-	-	-
07	920	806	-114
08	865	749	-116
09	124	-	-
10	152	162	10
11	53	-	-
12	104	66	-38
13	74	-	-
14	-	-	-
15	85	-	-
16	184	-	-
17	207	226	19
18	66	-	-
19	93	198	105
20	140	-	-
21	400	287	-113
Mediana	124	256,5	26

Dois sujeitos relataram que sentiram gosto amargo na boca após a administração de ácido ascórbico. Ressalta-se que nenhum outro sinal ou sintoma foi relatado pelos sujeitos no momento do experimento e até 24 horas após o mesmo.

## 8 - DISCUSSÃO

Analisando os 21 sujeitos incluídos no estudo, nota-se a predominância de diagnósticos de câncer de mama e câncer ginecológico (ovário e endométrio). Tal fato é justificado, em parte, devido a um dos locais de coleta de dados ser um serviço destinado ao atendimento exclusivo de pacientes portadores de câncer do aparelho ginecológico e da mama. No entanto, as limitações impostas pela cirurgia realizada nos pacientes portadores de câncer de mama, também explicam a maior frequência desses diagnósticos na amostra, pois após esse tipo de intervenção cirúrgica, o membro superior homolateral à cirurgia não deve ser puncionado, com vistas a protegê-lo, principalmente de infecções.

Outro fator importante a ser destacado refere-se ao longo período de tratamento quimioterápico ao qual esses pacientes são expostos. Os resultados oriundos de estudo observacional realizado com portadores de câncer de mama submetidos à administração de quimioterápicos por via endovenosa periférica demonstraram que a visibilidade, palpabilidade, mobilidade e elasticidade da rede venosa são reduzidas ao longo dos ciclos de tratamento quimioterápico<sup>118</sup>.

Dessa forma, um número grande de pacientes que sofrem essas alterações, necessitam da implantação de cateter totalmente implantado para que seja dado prosseguimento ao tratamento clínico.

A maior parte dos cateteres avaliados neste estudo foram implantados nas veias jugular interna, direita ou esquerda; sendo as veias cefálica direita e subclávia esquerda as que tiveram menor número de implantação. Estudo experimental<sup>119</sup> realizado com 403 sujeitos buscou avaliar o melhor local de implantação de cateter venoso central a fim de prevenir complicações. Entretanto, os resultados encontrados apontaram que o local de implantação do dispositivo não está relacionado à ocorrência de complicações, tanto agudas quanto tardias.

O tempo médio de permanência dos cateteres até a inclusão no estudo foi de 617 dias. Estudo retrospectivo<sup>120</sup> avaliou os fatores relacionados à falha no funcionamento do cateter de 236 pacientes portadoras de câncer ginecológico observou que o tempo médio de permanência do cateter nesta população foi de 648 dias. Os resultados encontrados nesta pesquisa são, também, corroborados por estudo<sup>20</sup> que avaliou as complicações relacionadas ao uso de cateter totalmente implantado e identificou tempo médio de permanência de 675 dias. Cabe destacar que o tempo de permanência apresentado foi calculado entre a data de implantação do cateter e o data do experimento, sendo somente uma estimativa, uma vez que o tempo de permanência é uma variável calculada após a retirada do mesmo. Todavia, os

resultados encontrados neste estudo estão bem próximos do que é relatado na literatura internacional.

Em relação ao tempo médio observado entre a heparinização anterior ao experimento e a data da intervenção foi de 36 dias, com mínimo de 11 e máximo de 144 dias. Somente um sujeito ultrapassou o limite de 30 dias. Estudiosos<sup>6,7,13</sup> afirmam que o intervalo entre duas heparinizações não deve ultrapassar 30 dias, sendo considerado este o intervalo seguro para evitar o surgimento de complicações, principalmente a obstrução.

Segundo os dados apontados por este estudo, apenas quatro sujeitos apresentaram a primeira complicação imediatamente antes da intervenção. Observou-se que o tempo médio entre a implantação e a primeira obstrução identificada pela equipe de enfermagem foi de 442,5 dias. Estudo observacional<sup>37</sup> acompanhou 324 sujeitos com o intuito de identificar o desenvolvimento de complicações relacionadas ao uso do cateter, evidenciando que as mesmas surgem, em média, 76 dias após a implantação. O referido estudo afirma, ainda, que o tempo médio entre a identificação da primeira complicação e a ocorrência da complicação subsequente é de 53,7 dias.

Quanto ao experimento, seis cateteres obtiveram sucesso no tratamento com AA. Analisando as desobstruções obtidas segundo o tempo de desobstrução, observou-se que três ocorreram em 60 minutos e outras três em menos de 60 minutos (duas em 15 e uma em 30 minutos, respectivamente). Os demais cateteres não foram desobstruídos no período estipulado. A hipótese inicial deste estudo visava avaliar a efetividade do ácido ascórbico no período máximo de 60 minutos. Tendo em vista este resultado, há que se investigar a possibilidade de desobstrução destes cateteres quando expostos ao ácido ascórbico por um período superior a 60 minutos. Estudos que avaliaram a efetividade de outras substâncias para o tratamento da obstrução de cateter relatam maior taxa de desobstrução quando os cateteres são expostos às substâncias analisadas por um período de 120 minutos em relação aos períodos de 30 e 60 minutos<sup>70-72,74</sup>.

Ao analisar o tempo de desobstrução em relação à dose, observou-se que das três desobstruções obtidas em 60 minutos, duas delas receberam dose de 50 miligramas. Assim sendo, a dose de 50 miligramas foi vista como a mais efetiva, uma vez que quatro dos cateteres desobstruídos pertenciam a esse grupo.

Associação entre a presença de complicações anteriores e a falha na desobstrução dos cateteres foi identificada nos dados aqui apresentados ( $p = 0,028$ ), assim como a associação entre a presença de obstrução anterior e a falha na desobstrução dos dispositivos ( $p = 0,028$ ).

O tempo mediano entre a primeira obstrução identificada pela equipe de enfermagem e o tratamento com AA variou de 0 a 252,5 dias ( $p = 0,057$ ), não havendo diferença estatisticamente significativa entre os que tiveram e não tiveram o cateter desobstruído. No entanto, observou-se tempo médio maior (355 dias) naqueles em que houve falha no tratamento com AA em relação àqueles que obtiveram sucesso (112 dias). Apesar disso, um estudo <sup>52</sup> afirma ser menor a chance de obter sucesso quando aplicados protocolos de desobstrução em cateteres que se encontram obstruídos há um longo período. Provavelmente, o tamanho da amostra não permitiu que tal diferença fosse identificada neste estudo.

Ainda analisando os cateteres que foram desobstruídos, notou-se que metade deles apresentou desobstrução parcial, ou seja, recuperaram apenas o fluxo através do cateter. No momento pré-tratamento com AA esses sujeitos apresentavam cateter totalmente obstruído, não sendo possível retirar amostras de sangue e infundir fluidos ou quimioterapia pelo dispositivo.

Cabe aqui ressaltar o benefício clínico obtido pelos sujeitos com a desobstrução, ainda que parcial, pois com a recuperação do fluxo após o tratamento com AA, os mesmos puderam receber as medicações e quimioterápicos que lhes foram prescritos, permitindo que não houvesse atraso no tratamento clínico.

Estudo experimental <sup>121</sup> avaliou a ação do AA no processo de coagulação *in vitro* de indivíduos saudáveis, adicionando AA nas amostras de sangue antes da formação do coágulo e uma hora após a formação do coágulo. Os resultados apontam que nas amostras de sangue tratadas previamente com AA não ocorreu formação de coágulo bem estruturado; enquanto que nas amostras tratadas após a formação do coágulo, observou-se que o peso dos coágulos, tanto na primeira como na segunda e terceira hora aumentou, não apresentando diferença estatisticamente significativa entre eles. No entanto, os coágulos eram inconsistentes e facilmente degradados pela ação do AA, o que poderia explicar o sucesso do seu uso na desobstrução de CVC-TI. Os autores afirmam, ainda, que os resultados confirmam a prática clínica com o uso do AA para esta finalidade.

O uso do ácido ascórbico como agente de desobstrução também foi avaliado retrospectivamente <sup>76</sup> em 60 cateteres com obstrução total em crianças, demonstrando que 57 foram desobstruídos com AA e em apenas três casos foi necessário o uso da estreptoquinase.

Há uma divergência entre os resultados obtidos no presente estudo e os dados descritos no parágrafo anterior. Acredita-se que tal fato pode ser explicado devido à técnica de desobstrução utilizada. No presente estudo, optou-se pela técnica de pressão negativa para a administração do medicamento, cujo objetivo foi não deslocar qualquer trombo existente no

interior ou ponta do cateter. Já a técnica utilizada pelo estudo descrito acima, faz movimentos de “vai e vem” com o êmbolo da seringa para infundir o AA no interior do cateter, o que pode ter deslocado trombos, contribuindo para o alto índice de sucesso com o uso do AA.

Os resultados referentes à segurança apontaram contagem mediana global de 124 eosinófilos/mm<sup>3</sup> imediatamente antes do tratamento com AA e 256,5 eosinófilos/mm<sup>3</sup> 24 horas após o tratamento. A diferença entre as medianas foi de 26 eosinófilos/mm<sup>3</sup> (variando entre -113 e 502 células/mm<sup>3</sup>), demonstrando, portanto, que não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores encontrados no pré e pós-tratamento com AA ( $p=0,72$ ). Assim como, não houve correlação entre o tempo de exposição ao AA e o aumento nos valores de eosinófilos pós-tratamento ( $p=0,548$ ).

De acordo com a literatura<sup>95, 122-124</sup>, graus leves ou moderados de eosinofilia sugerem reação de hipersensibilidade, o que significa que a contagem de eosinófilos pode variar de 5 a 40% dos leucócitos periféricos. Tendo em vista esses parâmetros, podemos afirmar que apenas o sujeito número 02 apresentou eosinofilia leve (576 eosinófilos/mm<sup>3</sup>), porém não foram identificados quaisquer sinais ou sintomas sugestivos de reação de hipersensibilidade.

A partir destes resultados podemos afirmar que o AA não induziu reação de hipersensibilidade nos sujeitos. Tal dado corrobora os resultados encontrados em dois estudos<sup>107, 108</sup> que avaliaram a ação citotóxica de ácido ascórbico administrado por via endovenosa com o intuito de reduzir volume tumoral. Os resultados apresentados por eles afirmam que o ácido ascórbico não induziu reação de hipersensibilidade nos indivíduos que receberam a substância.

Todavia, notou-se que os sujeitos nº 07 e 08 apresentavam eosinofilia leve prévia ao tratamento com ácido ascórbico, respectivamente 920 células/mm<sup>3</sup> e 865 células/mm<sup>3</sup>. Tal fato pode ser explicado pelo que estudos<sup>125,126</sup> tem observado em relação ao nível de IgE em pacientes portadores de câncer. De acordo com esses estudos, o nível de IgE sérica é mais elevado nos pacientes portadores de câncer, principalmente no câncer de útero e mama, e este nível aumenta proporcionalmente ao estadiamento do tumor. Acredita-se que a IgE desencadeie resposta alérgica no local do tumor, recrutando e ativando eosinófilos, o que favorece a destruição de células tumorais. Traçando um paralelo com os dados apontados na literatura, estes sujeitos poderiam estar em fase de progressão da doença, o que explicaria os valores encontrados acima da faixa de normalidade.

Por outro lado, cinco sujeitos apresentaram queda na contagem de eosinófilos após o tratamento com AA, inclusive aqueles que apresentavam eosinofilia prévia. Não foram

encontradas evidências na literatura que demonstrassem a ação do AA na reação de fase tardia nas reações de hipersensibilidade.

O único sintoma relatado pelos sujeitos foi o surgimento de gosto amargo na boca logo após a administração de AA. Tal fato não se configura como sintoma característico de reação de hipersensibilidade e também foi descrito em estudo que apresentou sua experiência com o uso de AA como agente de desobstrução de cateter venoso central de longa permanência <sup>76</sup>.

Uma vez que estudo experimental *in vitro* <sup>121</sup> demonstrou que o ácido ascórbico quando administrado a amostras de sangue antes da formação do coágulo consegue impedir a formação do mesmo, sugere-se avaliar a capacidade desta substância em prevenir obstruções, administrando-a tal como hoje se utiliza a solução de heparina.

## 9 - CONCLUSÕES

Com a realização do presente estudo, procurou-se avaliar o uso do AA no tratamento da obstrução de cateter venoso central totalmente implantado.

Os dispositivos avaliados foram implantados, predominantemente, nas veias jugular interna direita e esquerda, não havendo relação entre o local de implantação e o desenvolvimento de obstrução. Em relação ao tempo médio de permanência, observou-se que os cateteres permaneceram implantados por uma média de 617 dias.

No momento da avaliação, 17 sujeitos já haviam apresentado complicações anteriores, sendo a obstrução parcial a mais freqüente dentre elas. Nos quatro sujeitos que apresentaram a primeira complicação no momento da avaliação, identificaram-se três obstruções parciais e uma obstrução total. Todos os sujeitos analisados haviam implantado o cateter pela primeira vez.

O intervalo médio entre a heparinização anterior e o tratamento com AA foi de 36 dias. Verificou-se, também, que o tempo necessário para a identificação de uma obstrução após a implantação do cateter foi de 442,5 dias.

Os resultados evidenciaram que seis cateteres foram desobstruídos após o tratamento com AA. A dose de 50 miligramas foi mais efetiva na desobstrução de CVC-TI que as demais doses analisadas por este estudo, sendo responsável pela desobstrução de quatro cateteres.

Em relação ao tempo de desobstrução, dois cateteres foram desobstruídos em 15 minutos, um em 30 minutos e três cateteres em 60 minutos. Notou-se, entretanto, que três dos seis cateteres desobstruídos se concentraram no intervalo de 60 minutos e dentre eles, dois receberam a dose de 50 miligramas.

Atentando-se, ainda, para os cateteres que foram desobstruídos, três apresentaram desobstrução completa, caracterizada pela presença de fluxo e refluxo, e três recuperaram apenas o fluxo através do cateter. É importante destacar que apesar de não ter sido obtida apenas desobstrução parcial nestes casos, esta é suplantada pelo benefício clínico ofertado a estes sujeitos; uma vez que, puderam receber quimioterápicos e outros medicamentos necessários para dar continuidade ao tratamento, evitando assim múltiplas punções periféricas e a dor ocasionada por elas.

Os demais cateteres que não foram desobstruídos apresentavam fluxo presente e refluxo ausente no período pré-tratamento e assim permaneceram no período pós-tratamento.



Houve associação das variáveis complicação anterior e desobstrução, evidenciando que os cateteres que já haviam apresentado complicação anterior à avaliação tiveram maior falha na desobstrução ( $p = 0,028$ ).

Também foi encontrada associação entre a presença de obstrução anterior e desobstrução, apontando que os cateteres que haviam sido identificados com obstrução anterior à avaliação tiveram maior falha na desobstrução ( $p = 0,028$ ).

Quando analisado o intervalo entre o diagnóstico da obstrução e o tratamento com AA, não houve diferença estatisticamente significativa entre os intervalos observados nos sujeitos que tiveram o cateter desobstruído e aqueles que não obtiveram desobstrução ( $Z = -1,902$ ;  $p = 0,057$ ).

Em relação à contagem de eosinófilos pré e pós-tratamento com AA, os resultados apontam que não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores encontrados no pré e pós-tratamento ( $p = 0,72$ ). Também, não houve correlação estatisticamente significativa entre o tempo de exposição ao AA e aumento nos valores de eosinófilos pós-tratamento ( $p = 0,548$ ).

O único sintoma relacionado à administração do AA e relato por dois sujeitos foi o “gosto amargo” na boca, não caracterizado como sintoma sugestivo de reação de hipersensibilidade.

## 10 - CONSIDERAÇÕES FINAIS

O ensejo de avaliar a efetividade do ácido ascórbico na desobstrução de CVC-TI surgiu a partir do uso, nem sempre fundamentado em evidências, dessa substância na prática clínica diária de uma instituição de tratamento oncológico.

Logo no início do desenvolvimento do trabalho de campo, uma realidade muito diferente daquela descrita na literatura desvelou-se. A taxa de obstrução que poderia chegar a 78%, segundo a literatura internacional, não foi encontrada no local de coleta de dados inicialmente proposto, o que motivou a busca e a inclusão de outros serviços especializados no tratamento oncológico como locais de coleta de dados, a fim de que fosse possível identificar um número maior de obstruções.

Acredita-se que as poucas obstruções levantadas nos locais de coleta de dados se devem, principalmente, à subutilização dos cateteres em parte dos serviços que participaram deste estudo. Nestes locais, os cateteres são utilizados em sua quase totalidade para a infusão de quimioterápicos; portanto, somente aqueles dispositivos que apresentavam ausência de fluxo, ou seja, que ficavam impossibilitados de infundir qualquer solução eram vistos como cateteres obstruídos. Os demais que apresentavam ausência de refluxo, mas mantinham o fluxo preservado, não eram considerados cateteres obstruídos.

Com a presença constante do pesquisador em um dos locais de coleta de dados, houve mudança na compreensão do que é obstrução de CVC-TI por parte dos enfermeiros que lá atuam. Mudanças foram notadas, inclusive, na rotina de avaliação dos cateteres recentemente implantados. Passou-se a solicitar a avaliação da equipe médica responsável pela implantação dos cateteres sempre que estes apresentavam obstrução parcial nas primeiras manipulações. Além disso, a administração de quimioterápicos ficava suspensa até que o cateter fosse avaliado por exames de imagem, liberado para uso pela equipe médica e apresentassem fluxo e refluxo preservados.

Apesar dos esforços realizados para a obtenção de um tamanho de amostra maior, não foi possível atingir um número desejado; contudo, o tamanho da amostra obtida é insuficiente para afirmar que o AA não seja efetivo na desobstrução de CVC-TI.

Apesar de a desobstrução ter sido obtida em apenas 28% da amostra, observou-se que a dose de 50 miligramas foi responsável por quatro das seis desobstruções após tratamento com AA.

Seria extremamente relevante para a prática clínica de enfermagem que mais pesquisas envolvendo o uso do AA na desobstrução de CVC-TI fossem desenvolvidas com o intuito de confirmar sua efetividade nesta área de conhecimento.

Uma vez que os resultados evidenciaram a dose de 50 miligramas como sendo a mais efetiva dentre as que foram analisadas, sugere-se a realização de ensaio clínico de fase III, com maior tamanho de amostra, a fim de validar o uso do ácido ascórbico como agente de desobstrução de CVC-TI, possibilitando o estabelecimento de protocolo para o tratamento da obstrução relacionada ao uso desses dispositivos.

É possível, ainda, sugerir que seja realizado ensaio clínico com o objetivo de comparar a efetividade do ácido ascórbico em relação à solução de heparina na prevenção de obstrução de cateter venoso central totalmente implantado.

Espera-se que este estudo possa incentivar os enfermeiros da prática clínica a desenvolver estudos clínicos capazes de responder às questões que lhes surgem diariamente.

## 11 – REFERÊNCIAS\*\*\*

- 1 – Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2009. 98 p.
- 2 – Guimarães JRQ. Manual de oncologia. São Paulo: BBS; 2006. Capítulo 1, Epidemiologia; p. 27-36.
- 3 – Murad AM. Oncologia. Bases clínicas para o tratamento. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. 268 p.
- 4 – Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Ações de Enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. 3a ed. Rio de Janeiro: INCA; 2008. 488 P.
- 5 – Brentani MM, Coelho FRG, Iyeyasu H, Kowalski LP. Bases da oncologia. São Paulo: Lemar; 1998. 640 p.
- 6 – Bonassa EMA. Enfermagem em terapêutica oncológica. 3a ed. São Paulo: Atheneu; 2005. Administração de antineoplásicos, p. 45-88.
- 7 – Phillips LD. Manual of I.V. therapeutics. 4a ed. Philadelphia: F.A. Davis Company; 2005. Central venous access, p. 502-572.
- 8 – Brasil. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria n. 733, 10 de outubro 2002. [citado 02 maio 2007] Disponível em: [http://sna.saude.gov.br/legisla/legisla/opm/SAS\\_P733\\_02opm.doc](http://sna.saude.gov.br/legisla/legisla/opm/SAS_P733_02opm.doc)
- 9 – Martins FTM, Carvalho EC. A percepção do paciente referente a ser portador de um cateter de longa permanência. Rev Esc Enf USP. 2008; 42(3): 526-31.

---

\*\*\* Foram utilizadas as normas de Vancouver para formulação desta seção. Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas. Grupo DiTeses. Diretrizes para a apresentação de dissertações e teses da USP: documento eletrônico e impresso/Vânia M.B. de Oliveira Funaro, coord...[et al]. São Paulo. SIBI-USP, 2004. 110 p.

- 10 – Gonçalves AR, Carvalho RV, Coelho CO, et al. Escolha do braço como sítio de implantação do cateter venoso central de longa permanência em crianças: experiência do serviço de cirurgia pediátrica do Hospital do Câncer I – INCA. *Rev Bras Cancerol.* 2005; 51(4): 305-11.
- 11 – Gallieni M, Pittiruti M, Biffi R. Vascular access in oncology patients. *CA Cancer J Clin.* 2008; 58: 323-46.
- 12 – Vandoni RE, Guerra A, Sanna P, et al. Randomized comparison of complications from three different permanent central venous access systems. *Swiss Med Wkly.* 2009; 129(21-22): 313-16.
- 13 – Baskin J, Piu C, Reiss U, et al. Management of occlusion and thrombosis associated with long-term indwelling central venous catheter. *Lancet.* 2009; 374: 159-69.
- 14 – Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, et al. ESPEN Guidelines in parenteral nutrition: central venous catheters (Access, care, diagnosis and therapy of complications. *Clin Nutr.* 2009; 28: 365-77.
- 15 – Santos AD, Pitta GBB. Acesso vascular para quimioterapia. In: Pitta GBB, Castro AA, Burihan E. *Angiologia e cirurgia vascular: guia ilustrado.* Maceió: UNCISAL/ECMAL & LAVA; 2003. [citado 10 out 2010]. Disponível em: <http://www.lava.med.br/livro>
- 16 – Kalil AN, Mastalir ET, Riccardi F, et al. Cateteres venosos totalmente implantáveis em pacientes com neoplasia hematológica e não hematológica. *Rev Col Bras Cir.* 2001; 28(6): 401-03.
- 17 – Drewet SR. Complications of central venous catheters: nursing care. *Br J Nurs.* 2000; 9(8): 466-78.
- 18 – Macklin D. Catheter management. *Semin Oncol Nurs.* 2010; 26(2): 113-120.
- 19 – Kuo YS, Schwartz B, Santiago J, et al. How often should a port-a-cath be flushed? *Cancer Invest.* 2005; 23(7): 582-85.

- 20 – Ignatov A, Hoffman O, Smith B, et al. An 11-years retrospective study of totally implanted central venous access ports: complications and patient satisfaction. *Eur J Surg Oncol*. 2009; 35: 241-46.
- 21 – Kuter DJ. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. *Oncologist*. 2004; 9: 207-14.
- 22 – Bow EJ, Kilpatrick MG, Clinch JJ. Totally implantable venous access ports systems for patients receiving chemotherapy for solid tissue malignancies: a randomized controlled trial examining the safety, efficacy, costs and impact on quality of life. *J Clin Oncol*. 1999; 17(4): 1267-73.
- 23 – Camp-Sorrel D. State of the science of oncology vascular access devices. *Semin Oncol Nurs*. 2010; 26(2): 80-87.
- 24 – Brasil. Conselho Federal de Enfermagem. Dispõe sobre o código de ética dos profissionais de enfermagem. Resolução n. 240, 30 agosto 2000. Código de ética dos profissionais de enfermagem. 2000: capítulo III, artigos 17 e 18.
- 25 – Hendrickson ML. How to Access na implanted port. *Nursing*. 1993; 23(1): 50-3.
- 26 – Doane LS. Administering intraperitoneal chemotherapy using a peritoneal port. *Nurs Clin North Am*. 1993; 28(4):885-97.
- 27 – Winters V, Peters B, Coilá S, et al. A trial with a new peripheral implanted vascular access device. *Oncol Nurs Forum*. 1990; 17(6): 891-96.
- 28 – Larouere E. The art of accessing an implanted port. *Nursing*. 1999; 29(5): 56-8.
- 29 – Smith RM. A nurse's guide to implanted port. *RN*. 1993; 56(4): 48-52.
- 30 – Gullo SM. Implanted port: technologic advances and nursing care issues. *Nurs Clin North Am*. 1993; 28(4): 859-71.

- 31 – Larouere E. Deaccessing an implanted port. *Nursing*. 1999; 29(6): 60-1.
- 32 – McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med*. 2003; 348(12): 1123-133.
- 33 – Vescia S, Baumgartener AK, Jacobs VR, et al. Management of venous port systems in oncology: a review of current evidence. *Ann Oncol*. 2008; 19: 9-15.
- 34 – Biffi R, De Braud F, Orsi F, et al. A randomized, prospective Trial of central venous ports connected to standard open-ended or groshong catheters in adult oncology patients. *Cancer*. 2001; 92(5): 1204-212.
- 35 – Fratino G, Mazzola C, Buffa P, et al. Mechanical complications related to indwelling central venous catheter in pediatric hematology/oncology patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001; 17(3): 317-24.
- 36 – Arch P. Port navigation: let the journey begin. *Clin J Oncol Nurs*. 2007; 11(4): 485-88.
- 37 – Tolar B, Gould JR. The timing and sequence of multiple device-related complications in patients with long-term indwelling catheters. *Cancer*. 1996; 78: 1308-313.
- 38 – Revel-Vilk S, Menahem M, Stoffer C, Weintraub M. Post-thrombotic syndrome after central venous catheter removal in childhood cancer survivors is associated with a history of obstruction. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 march 15; [Epub ahead of print]. Available from: <http://interscience.wiley.com/22459>
- 39 – Bagnall-Reeb H. Evidence for the use of antibiotic lock technique. *J Infus Nurs*. 2004; 27(2): 118-22.
- 40 – Elliot TS, Tebbs SE. Prevention of central venous catheter-related infection. *J Hosp Infect*. 1998; 40(3): 193-201.
- 41 – Gorski LA. Central venous access devices occlusions. Part 1: thrombotic causes and treatment. *Home Healthc Nurse*. 2003; 21(2): 115-22.

- 42 – Nakazawa N. Infectious and thrombotic complications of central venous catheters. *Semin Oncol Nurs.* 2010; 26(2): 121-31.
- 43 – Skinner R, Koler K, McIntosh N, McCarthy A, Pizer B. Prevention and management of central venous catheter occlusion and thrombosis in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2008; 50: 826-30.
- 44 – Schulmeister L. Management of non-infectious central venous access device complications. *Semin Oncol Nurs.* 2010; 26(2): 132-41.
- 45 – Mayo DJ. Catheter-related thrombosis. *J Intraven Nurs.* 2001; 24(3 Suppl): S13-22.
- 46 – Christianson D. Caring for a patient who has an implanted port. *Am J Nurs.* 1994; 18(2): 24-30.
- 47 – Santilli J. Fibrin sheaths and central venous catheter occlusions: diagnosis and management. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2002; 5(2): 89-94.
- 48 – Yacopetti N. Central venous catheter-related thrombosis. *J Infus Nurs.* 2008; 31(4): 241-38.
- 49 – Viale PH. Abnormal clotting in cancer: an overview of pathophysiology and etiology. *Semin Oncol Nurs.* 2005; 21(4): 12-20.
- 50 – Lenhart C. Preventing central venous access devices occlusions with saline only flush by use of an adapter. *J Vasc Access Dev.* 2001; 6(6): 29-31.
- 51 – Hadaway LC. Major thrombotic and nonthrombotic complications: loss of patency. *J Intrav Nurs.* 1998; 21(5 Suppl): S143-60.
- 52 – Rihn TL. Fibrinolytic therapy in central venous occlusion. *J Intrav Nurs.* 2001; 24(3 Suppl): S9-12.
- 53 – McKnight S. Nurse's guide to understanding and treating thrombotic occlusion of central venous access devices. *Medsurg Nurs.* 2004; 13(6): 377-86.



- 54- Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e a busca de evidências. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2007; 15(3) [citado 08 dez 2010]. Disponível em: [http://www.scielo.br/pdf/rlae/v15n3/pt\\_v15n3a23.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rlae/v15n3/pt_v15n3a23.pdf)
- 55 – Jennings BM, Loan LA. Misconceptions among nurses about evidence-based practice. *J Nurs Scholarsh*. 2001; 33(2): 121-27.
- 56 – Galvão CM, Sawada NO, Rossi LA. A prática baseada em evidências: considerações teóricas para sua implementação na enfermagem perioperatória. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2002; 10(5): 690-5.
- 57 – Stetler CB, Brunell M, Giuliano KK, Morsi D, Prince L, Stokes VN. Evidence-based practice and the role of nursing leadership. *JONA*. 1998; 28(7-8): 45-53.
- 58 – Thompson C, Cullum N, McCaughan D, Sheldon T, Raynor P. Nurses, information use, and clinical decision making – the real world potential for evidence-based decisions in nursing. *Evid Based Nurs*. 2004; 7: 68-72.
- 59 – Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Evidence-based practice in nursing and health care. A guide to best practice. Philadelphia: LWW; 2005. Making the case for evidenced-based practice, p. 3-24.
- 60 – Caliri MHL, Marziale MHP. A prática de enfermagem baseada em evidências. Conceitos e informações disponíveis online. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2000; 8(4): 103-4.
- 61 – French P. The development of evidence-based nursing. *J Adv Nurs*. 1999; 29(1): 72-8.
- 62 – Silveira RCCP. O cuidado de enfermagem e o cateter de Hickman: a busca por evidências [mestrado]. Ribeirão Preto: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2005.
- 63 – Vasques CI. Obstrução de cateter venoso central de longa permanência: identificando possíveis formas para o tratamento desta complicação em pacientes pediátricos [monografia]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2005.

- 64 – Deitcher SR, Frascini G, Himmelfarb J, Schuman E, Smith TJ, Schulz GA, et al. Dose-ranging trial with a recombinant urokinase (urokinase alfa) for occluded central venous catheters in oncology patients. *J Vasc Interv Radiol.* 2004; 15: 575-79.
- 65 – Haire WD, Atkinson JB, Stephens LC, Kotulak GD. Urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator in thrombosed central venous catheter: a double-blind, randomized trial. *Thromb Haem.* 1994; 72(4): 543-47.
- 66 – Haire WD, Deitcher SR, Mullane KM, Jaff MR, Firszt CM, Schulz GA. Recombinant urokinase for restoration of patency in occluded central venous access devices. *Thromb Haemost.* 2004; 92: 575-82.
- 67 – Terril KR, Lemons RS, Goldsby RE. Safety, dose and timing of reteplase in treating occluded central venous catheters in children with cancer. *J Ped Hemat Onc.* 2003; 25(11): 864-67.
- 68 – Liu CY, Jain V, Shields AF, Heilbrun LK. Efficacy and safety of reteplase for central venous catheter occlusion in patients with cancer. *J Vasc Interv Rad.* 2004; 15: 39-44.
- 69 – Ponec D, Irwin D, Haire WD, Hill PA, Li X, McCluskey ER. Recombinant tissue plasminogen (alteplase) for restoration of flow in occluded central venous access devices: a double-blind placebo-controlled trial – The Cardiovascular Thrombolytic to Open Occluded Lines (COOL) Efficacy Trial. *J Vasc Interv Rad.* 2001; 12: 951-55.
- 70 – Blaney M, Shen V, Kerner JA, Jacobs BR, Gray S, Armfield J, et al. Alteplase for the treatment of central venous catheter occlusion in children: results of a prospective, open-label, single-arm study (The Cathflo Activase Pediatric Study). *J Vasc Interv Rad.* 2006; 17: 1745-51.
- 71 – Shen V, Li X, Murdock M, Resnansky L, McCluskey ER, Semba CP. Recombinant tissue plasminogen activator (alteplase) for restoration of function to occluded central venous catheters in pediatric patients. *J Ped Hemat Onc.* 2003; 25(1): 38-45.

- 72 – Deitcher SR, Fesen MR, Kiproff PM, Hill PA, Li X, McCluskey ER, et al. Safety and efficacy of alteplase for restoring function in occluded central venous catheter: results of the cardiovascular thrombolytic to open occluded lines trial. *J Clin Onc.* 2002; 20(1): 317-24.
- 73 – Jacobs BR, Haygood M, Hingl J. Recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of central venous catheter occlusion in children. *J Pediat.* 2001; 139(4): 593-96.
- 74 – Semba CP, et al. Treatment of occluded central venous catheters with alteplase: results in 1.064 patients. *J Vasc Interv Rad.* 2002; 13(12): 1199-1205.
- 75 – Moll S, Kenyon P, Bertoli L, Maio J, Homesley H, Deitcher SR. Phase II Trial of alfineprase, a novel-acting fibrin degradation agent, for occluded central venous Access devices. *J Clin Onc.* 2006; 24(19): 3056-60.
- 76 – Santana GO, Menezes RO, Finóquio RA. O ácido ascórbico como agente de desobstrução de CVC: um relato de experiência sobre a prática de enfermagem oncológica pediátrica. Congresso Brasileiro de Enfermagem; 2003 outubro; Rio de Janeiro, Brasil. Rio de Janeiro: ABEN; 2003.
- 77 – Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Manual de técnicas para o manuseio de cateteres venosos centrais. 2a ed. Rio de Janeiro: INCA, 2004.
- 78 – Oliveira AMA. O processo TCTH na unidade de internação. In: Ortega ETT, et al. *Compêndio de enfermagem em transplante de células tronco hematopoéticas.* Curitiba: Maio; 2004. p. 129-66.
- 79 – Cameron E, Pauling L, Leibovitz B. Ascorbic acid and câncer: a review. *Cancer Res.* 1979; 39: 663-81.
- 80 – Hickey S, Roberts H. *Ascorbate: the science of vitamin C.* Saint Louis: Mosby; 2004. 254 p.
- 81 – Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Ácido ascórbico.* Farmacopéia brasileira. 3a ed. São Paulo: Andrei; 1977. p. 82-3.

- 82 – Gonzalez MJ, Miranda-Massari JR, Mora EM, Guzmán A, Riordan NH, Riordan HD, et al. Orthomolecular oncology review: ascorbic acid and câncer 25 years later. *Integr Cancer Ther.* 2005; 4(1):32-44.
- 83 – Wilson CW, Greene M, Loh HS. Metabolism of supplementary vitamin C during common cold. *J Clin Pharm.* 1976; 16:19.
- 84- Brenner G. Enteral absorption of ascorbic acid in man after administration of microcapsules of a retard preparations. *Med Klin.* 1975; 70: 1219.
- 85 – Blanchard J, Tozer TN, Rowland M. Pharmacokinetics perspectives on megadose of ascorbic acid. *Am J Clin Nut.* 1997; 66: 1165-71.
- 86 – Angel J, Alfred B, Leichter J. Effect of oral administration of large quantities of ascorbic acid on blood levels and urinary excretion of ascorbic acid in healthy men. *Int Z Vitam.* 1975; 45: 237.
- 87 – Levine M. New concepts in the biology and biochemistry of ascorbic acid. *N Engl J Med.* 1986; 314: 892-902.
- 88 – Block G. Vitamin C and cancer prevention: the epidemiologic evidence. *Am J Clin Nut.* 1991; 53: S270-82.
- 89 – Frei B, England L, Ames B. Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989; 86: 6377-381.
- 90 – Nikki E. Action of ascorbic acid as a scavenger of active and stable oxygen radicals. *Am J Clin Nutr.* 1991; 54: S1119-124.
- 91 – Olas B, Wachowicz B. Resveratrol and vitamin C as antioxidant in blood platelets. *Thromb Res.* 2002; 106; 143-48.
- 92 – Savini I, Catani MV, Arnone R, Rossi A, Frega G, Del Principe D, et al. Translational control of the ascorbic acid transporter SVCT2 in human platelets. *Free Radic Biol Med.* 2007; 42: 608-16.

- 93 – Del Principe D, Menichelli A, De Matteis W, Di Giulio S, Giordani M, Savini I, et al. Hydrogen peroxide is an intermediate in the platelet activation cascade triggered by collagen, but not by thrombin. *Thromb Res.* 1991; 62: 365-75.
- 94 – Franco RF. Fisiologia da coagulação do sangue e fibrinólise. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Hematologia: fundamentos e prática*, editores. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 739-748.
- 95 – Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Hematologia: fundamentos e prática*. São Paulo: Atheneu; 2004. Hemostasia, p. 731-38.
- 96 – Soares VE. Coagulação e choque. *Rev SOCERJ.* 2001; 14(2): 95-104.
- 97 – Souza MHL, Elias DO. *Fundamentos da circulação extracorpórea*. 2a ed. Rio de Janeiro: Alfa Rio; 2006. Fisiologia do sangue, p. 95-104.
- 98 – Yoshino A, Suzuki K, Urano T, Aoki K, Takada Y, Kazuit T, et al. Enhanced secretion of tissue plasminogen activator by simultaneous use of retinoic acid and ascorbic acid from tissue cultured gastroepiploic artery. *Life Sci.* 2002; 70: 1461-70.
- 99 – Tousoulis D, Anotniades C, Tountas C, Bosinakou E, Kotsopoulou M, Toutouzas P, et al. Vitamin C affects thrombosis/fibrinolysis system and reactive hyperemia in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care.* 2003; 26(10): 2749-53.
- 100 – Mehta J, Li D, Mehta JL. Vitamin C and E prolong time to arterial thrombosis in rats. *J Nutr.* 1999; 129: 109-12.
- 101 – Tofler GH, Stec JJ, Stubbe I, Beadle J, Feng D, Lipinska I, et al. The effect of vitamin C supplementation on coagulability and lipid levels in healthy male subjects. *Thromb Res.* 2000; 100: 35-41.
- 102 – Inada Y, Hagiwara H, Kojima S, Shimonaka M, Saito Y. Synergism of vitamins A and C on fibrinolysis. *Biochem Biophys Res Commun.* 1985; 130(1): 182-87.

- 103 – Woodhouse PR, Meade TW, Khaw KT. Plasminogen activator inhibitor-1, the acute phase response and vitamin C. *Atherosclerosis*. 1997; 133(1): 71-6.
- 104 – Macedo AA. Ação da vitamina C no processo fibrinolítico *in vitro* [mestrado]. Niterói: Universidade Federal Fluminense; 2009.
- 105 – Martinello F, Silva EL. Interferência do ácido ascórbico nas determinações de parâmetros bioquímicos séricos: estudos *in vivo* e *in vitro*. *J Bras Patol Med Lab*. 2003; 39(4): 323-34.
- 106 – Lilienberg A, Bengtsson M, StarKhammar H. Implantable devices for venous access: nurse's and patient's evaluation of three different port systems. *J Adv Nurs*. 1994; 19: 21-8.
- 107 – Casciari JJ, Riordan NH, Schmidt TL, Meng XL, Jackson JA, Riordan HD. Cytotoxicity of ascorbate, lipoic acid and other antioxidants in hollow fibre *in vitro* tumors. *Br J Cancer*. 2001; 84(11): 1544-550.
- 108 – Riordan NH, Riordan HD, Meng XL, Li Y, Jackson JA. Intravenous ascorbate as a tumor cytotoxic chemotherapy agent. *Med Hypothesis*. 1995; 44: 207-13.
- 109 – Rampazzo L. Metodologia científica. 3a ed. São Paulo: Loyola; 2005. 141 p.
- 110 – Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. Delineando a pesquisa clínica. Uma abordagem epidemiológica. 3a ed. Porto Alegre: Artmed, 2009. 384 p.
- 111 – Medronho RAED, Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL. Epidemiologia. São Paulo: Atheneu, 2003. Estudos de intervenção, p. 151-60.
- 112 – Fletcher RH, Fletcher SW. Epidemiologia clínica. Elementos Essenciais. 4a ed. Porto Alegre: Artmed, 2008. Capítulo 8, Tratamento; p. 154-78.

- 113 – Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Considerações e definições para pesquisa clínica [internet]. Brasília, DF; 2008 [citado 11 mar. 2008]. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm>
- 114 – Wedner HJ. Alergia medicamentosa. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG. Imunologia médica. 9a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 335-342.
- 115 – Terr AI. Anafilaxia e urticária. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG. Imunologia médica. 9a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 317-324.
- 116 – Peakman M. Reações de Hipersensibilidade e alergia clínica. In: Peakman M, Vergani D. Imunologia básica e clínica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999. p.127-42.
- 117 – Moreno F. Determination of inflammatory markers in allergic reactions to drugs. *Allergy Proc.* 1995; 16(3): 119-22.
- 118 – Rodrigues CC. Trauma vascular: ocorrência em pessoas submetidas a tratamento quimioterápico para câncer de mama [mestrado]. Ribeirão Preto: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2010.
- 119 – Biffi R, Orsi F, Pozzi S, Pace U, Bonomo G, Monfardini L. Best choice of central venous insertion site for the prevention of catheter-related complications in adult patients who need cancer therapy: a randomized trial. *Ann Oncol.* 2009; 20(5): 935-40.
- 120 – Cohn DE, Mutch DG, Rader JS, Farrel M, Awantag R, Huzog TJ. Factors predicting subcutaneous implanted central venous port function: the relationship between catheter tip location and port failure in patients with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol.* 2001; 83: 533-36.
- 121 – Macedo AA, Oliveira BGRB, Kang HC, Carvalho MR. A ação da vitamina C no processo de coagulação *in vitro*. *OBJN.* [serial on the internet]. 2010 March 16; [cited 2010 december 03]; 9(1). Available from: <http://www.objnursing.uff.br/index.php/nursing/article/view/j.1676-4285.2010.2670/590>

- 122 – Minai-Fleminger Y, Levi-Schaffer F. Mast cells and eosinophils: the two key effector in allergic inflammation. *Inflamm Res.* 2009; 58: 631-38.
- 123 – Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia celular e molecular.* 6a ed. Rio de janeiro: Elsevier; 2008.
- 124 – Arruda LK, Genov IR, Trombone APF. Métodos diagnósticos de hipersensibilidade imediata. In: Voltarelli JC, Donadi EA, Carvalho IF, Arruda LK, Louzada Junior P, Sarti W. *Imunologia clínica na prática médica.* São Paulo: Atheneu; 2009.
- 125 – Reali E, Greiner JW, Corti A, Gould HJ, Bottazzoli F, Paganelli G, et al. IgEs targeted on tumor cells. *Cancer Res.* 2001; 61: 5517-522.
- 126 – Geller M, Ribeiro M, Araújo APQC, Oliveira L. Correlação entre IgE e crescimento tumoral: prognóstico e terapias. *Rev Bras Med.* 2010 [citado 07 dezembro 2010]. Disponível em: [http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=3155](http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=3155)



## APÊNDICE A

## INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS

Determinação da dose de segurança de ácido ascórbico utilizado na desobstrução de cateter venoso central totalmente implantado

## Parte I: Dados de caracterização do sujeito

Randomização para experimento (1) (2) (3)

Data do experimento \_\_\_\_\_

Iniciais do sujeito \_\_\_\_\_ Nº Prontuário \_\_\_\_\_

Data de nascimento \_\_\_\_\_

Sexo 1- Feminino

2- Masculino

Diagnóstico \_\_\_\_\_

Data de colocação do CVC \_\_\_\_\_

Já teve CVC anteriormente? 1- Sim

2- Não

Se sim, de que tipo? 1- Totalmente implantado

2- Semi-implantado

Qual foi o motivo da retirada? 1- Infecção

2- Obstrução

3- Deslocamento

4- Ruptura

5- Fissura

Já apresentou alguma complicação anteriormente?

1- Sim Qual? \_\_\_\_\_

2- Não Quando? \_\_\_\_\_

Está em tratamento quimioterápico atualmente?

1- Sim Qual protocolo? \_\_\_\_\_

2- Não

Fez uso de anticoagulante nos últimos sete dias?

Sim Qual? \_\_\_\_\_

Não

Data da última heparinização \_\_\_\_\_

É a primeira obstrução identificada pela equipe?

1- Sim

2- Não

Se não, como foi tratada a última obstrução? \_\_\_\_\_

Houve sucesso? 1- Sim 2- Não

## Parte II: Dados relativos ao experimento

Tipo de obstrução confirmada pelo investigador

1- Parcial

2- Total

Início da administração do ácido ascórbico/SF

T<sub>0</sub> \_\_\_\_\_ T<sub>1</sub> \_\_\_\_\_ T<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ T<sub>3</sub> \_\_\_\_\_ T<sub>4</sub> \_\_\_\_\_ T<sub>5</sub> \_\_\_\_\_

Houve desobstrução

1- Sim T<sub>0</sub> \_\_\_\_\_

2- Não

Tempo decorrido entre o início do procedimento e a desobstrução \_\_\_\_\_

Fluxo/refluxo após desobstrução:

1- flui com facilidade/reflui com facilidade

2- flui com facilidade/reflui com resistência

3- flui com resistência/ refluí com facilidade

4- flui com resistência/reflui com resistência

5- flui com facilidade/não refluí

Sujeito apresentou algum sinal/sintoma durante o procedimento?

Sim

Não

Qual? Local? Sistêmico? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### Parte III: Dados referentes à análise de segurança

1ª amostra laboratorial

Data/Hora da coleta \_\_\_\_\_

Valor de eosinófilo \_\_\_\_\_

2ª amostra laboratorial

Data/Hora da coleta \_\_\_\_\_

Valor de eosinófilo \_\_\_\_\_

## APÊNDICE B

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“Determinação da dose de segurança de ácido ascórbico utilizado no tratamento da obstrução de cateter venoso central totalmente implantado”

Nome do Voluntário: \_\_\_\_\_

Você está sendo convidado(a) a participar de um estudo que envolve preencher o seu cateter com vitamina C. Isso será feito porque o cateter está entupido e a vitamina C pode ser capaz de desentupi-lo. Para que você possa decidir se quer participar ou não deste estudo, precisa conhecer seus benefícios, riscos e implicações.

#### OBJETIVO DO ESTUDO

O objetivo desse estudo é conhecer a melhor dose de vitamina C para desentupir seu cateter.

#### PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Se concordar em participar deste estudo responderá algumas questões sobre a sua doença e o tratamento; permitirá que o pesquisador tente desentupir seu cateter com vitamina C, lembrando que o cateter será manuseado da mesma forma que é feito quando você precisa coletar sangue ou receber quimioterapia. Será necessário, também, coletar duas amostras de sangue (5 mililitros cada uma) para ser submetido a exames laboratoriais exclusivamente destinados a este estudo. Uma amostra será coletada antes de usar a vitamina C e a outra amostra no dia seguinte, no mesmo local e pela mesma pessoas que foi colheu a primeira amostra . A partir dessas substâncias serão realizados exames para determinar os níveis de glóbulos brancos.

#### RISCOS

Com a aplicação da vitamina C você poderá sentir gosto amargo na boca. A coleta de sangue para o estudo coincidirá com a coleta de sangue para os exames rotineiros, de forma a não ser prevista outras picadas. Estas picadas para coletar sangue para exames laboratoriais, que são parte de seu tratamento regular, podem resultar em dor no local da picada ou manchas roxas transitórias, chamadas de equimoses.

Apesar de o seu cateter ser manuseado com técnica estéril, corre-se o risco de infecção do cateter, como em qualquer procedimento desenvolvido dentro do hospital.

## BENEFÍCIOS

Você não será pago pela sua participação no estudo, sendo esta totalmente voluntária.

## ACOMPANHAMENTO, ASSISTÊNCIA E RESPONSÁVEIS

Durante o uso da vitamina C em seu cateter, você estará sob os cuidados da equipe de enfermagem e do pesquisador. Posteriormente, você também poderá entrar em contato com o pesquisador se desejar esclarecer dúvidas ou relatar qualquer sintoma.

## CARÁTER CONFIDENCIAL DOS REGISTROS

Além da equipe de saúde que cuidará de você, seus registros médicos poderão ser consultados pelo Comitê de Ética em Pesquisa e equipe de pesquisadores envolvidos.

Seu nome não será revelado ainda que informações de seu registro médico sejam utilizadas para propósitos educativos ou de publicação, que ocorrerão independentemente dos resultados obtidos.

## TRATAMENTO MÉDICO EM CASO DE DANOS

Todo e qualquer dano decorrente do desenvolvimento deste projeto de pesquisa, e que necessite de atendimento médico, ficará a cargo da instituição. Seu tratamento e acompanhamento médico independem de sua participação neste estudo.

## BASES DA PARTICIPAÇÃO

É importante que você saiba que a sua participação neste estudo é completamente voluntária e que você pode recusar-se a participar ou interromper sua participação a qualquer momento sem penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Em caso de você decidir interromper sua participação no estudo, a equipe assistente deve ser comunicada e a coleta de amostras para os exames relativos ao estudo será imediatamente interrompida.

O médico responsável por sua internação pode interromper sua participação no estudo a qualquer momento, mesmo sem a sua autorização.

## GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

Nós estimulamos a você ou seus familiares a fazerem perguntas a qualquer momento do estudo. Neste caso, por favor, ligue para Christiane Inocência Vasques no telefone (16) 3965 3201 ou Emília Campos de Carvalho pelo telefone (16) 3602 3475 .

## DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO E ASSINATURA

Li as informações acima e entendi o propósito deste estudo assim como os benefícios e riscos potenciais da participação no mesmo. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas. Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar neste estudo.

Entendo que poderei ser submetido a exames de sangue adicionais aos necessários a meu tratamento e não receberei compensação monetária por minha participação neste estudo.

Eu recebi uma cópia assinada deste formulário de consentimento.

\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

(Assinatura do Paciente)

dia mês ano

\_\_\_\_\_  
(Nome do Paciente – letra de forma )

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes deste estudo ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo paciente.

\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

(Assinatura da pessoa que obteve o consentimento) dia mês ano

