

Trombopprofilaxia em pacientes com câncer de mama com catéter totalmente implantável para quimioterapia

Thromboprophylaxis in patients with breast cancer who underwent placement of totally implantable catheter for chemotherapy

Esmálio Barroso de Oliveira¹, Maurício Aguiar reis¹, Ana Luisa de Rezende Almeida¹, Ivan de Rezende Almeida¹, Antônio Vinícius de Oliveira Ferreira², Sabas Carlos Vieira³

Descritores

Trombose venosa profunda
Cateteres implantáveis
Quimioterapia
Câncer de mama

Keywords

Deep vein thrombosis
Implantable catheters
Chemotherapy
Breast cancer

RESUMO

Objetivos: Determinar a ocorrência de trombose venosa profunda sintomática em pacientes com câncer de mama que se submeteram a colocação de cateter totalmente implantável para quimioterapia e receberam trombopprofilaxia com flaxiparina. **Métodos:** De março de 2007 a setembro de 2009, foram analisadas 69 pacientes com câncer de mama com indicação de quimioterapia venosa por seis meses ou mais e que se submeteram a colocação de cateter totalmente implantável, prospectivamente, e foi avaliada a ocorrência de trombose venosa profunda sintomática. **Resultados:** Foram incluídas 69 pacientes com média de idade de 53,9 anos, variando de 29 a 78 anos. O tempo médio de colocação foi de 22 minutos. O acesso venoso por via aberta foi realizado em 92,5% e por punção em 7,5% dos casos. As veias utilizadas na técnica aberta foram: cefálica direita (53,7%), cefálica E (35,8%), jugular externa direita (1,5%) e jugular externa E (1,5%). Por punção, as veias utilizadas foram: subclávia D (3%), subclávia E (3%) e jugular interna E (1,5%). Ocorreram apenas duas complicações: uma paciente que, após 48 h da implantação do cateter, apresentou quadro de sangramento, motivo pelo qual a flaxiparina foi suspensa; uma paciente que teve ruptura da subclávia esquerda por punção e passagem do dilatador durante tentativa de punção da veia subclávia esquerda, evoluindo com hemotórax e hemomediastino, havendo necessidade de drenagem torácica. **Conclusão:** No presente estudo, não ocorreu nenhum caso de trombose venosa profunda sintomática em pacientes com câncer de mama que se submeteram a colocação de cateter e receberam trombopprofilaxia com flaxiparina.

ABSTRACT

Objectives: To determine the incidence of symptomatic deep vein thrombosis in patients with breast cancer who underwent placement of totally implantable catheter for chemotherapy and received thromboprophylaxis with flaxiparina. **Methods:** From March 2007 to September 2009, 69 patients with breast cancer with indication for intravenous chemotherapy for six months or longer, who underwent placement of totally implantable catheter, were analyzed prospectively to evaluate occurrence of symptomatic deep vein thrombosis. **Results:** We included 69 patients with a mean age of 53.9 years, ranging from 29 to 78 years. The average time for placing the catheter was 22 minutes. The venous

Trabalho desenvolvido na Universidade Federal do Piauí (UFPI) – Teresina (PI), Brasil.

¹Acadêmico(a) de Medicina da UFPI – Teresina (PI), Brasil.

²Acadêmico de Economia da UFPI – Teresina (PI), Brasil.

³Professor de Oncologia da UFPI – Teresina (PI), Brasil.

Endereço para correspondência: Ana Luisa de Rezende Almeida – Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, s/n – CEP 64049-550 – Teresina (PI), Brasil – E-mail: aaninha_rezende@hotmail.com

Recebido em: 22/08/2012 Aceito em: 10/06/2013

access by open was performed in 92.5% and by puncture in 7.5% of the cases. The veins used in the open technique were: right cephalic (53.7%), left cephalic (35.8%), right external jugular (1.5%) and left external jugular (1.5%). By puncture, the veins used were: right subclavian (3%), left subclavian (3%) and left internal jugular (1.5%). There were only two complications. One patient, after 48 hours of catheter implantation, presented bleeding, reason why flaxiparina was suspended. Another patient during attempted puncture of the left subclavian vein suffered rupture of the vein with transfixation of the dilator and developed hemomediastin and hemothorax, requiring chest drainage. Conclusion: In this study there were no cases of deep vein thrombosis in symptomatic patients with breast cancer who underwent catheter placement and received thromboprophylaxis with flaxiparina.

Introdução

O acesso venoso central é recomendado no tratamento de pacientes submetidos a terapia endovenosa prolongada. Desse modo, cateteres venosos centrais (CVC) de longa permanência são comumente usados em pacientes oncológicos para quimioterapia, nutrição parenteral, coleta de sangue para exames e hemotransfusão. Apesar de seus benefícios, o CVC está também associado à morbimortalidade, sendo a trombose venosa uma das complicações mais comuns. A extensão da trombose pode envolver a ponta do cateter, seu comprimento ou o vaso cateterizado no membro superior, com ou sem envolvimento das veias do pescoço ou mediastino.

Pacientes portadores de câncer têm maior risco de trombose venosa do que a população geral. A colocação de cateter venoso central aumenta ainda mais esse risco, com uma ampla variação nas taxas de incidência, de 0 até 49%¹.

Quando ocorre trombose relacionada ao cateter, geralmente é necessário retirá-lo, o que determina, normalmente, um atraso na quimioterapia. Quanto maior o tempo de uso do cateter, maior é o risco de eventos trombóticos, o que justifica a retirada do cateter totalmente implantável logo após o término da quimioterapia.

Vários fatores predisponentes à trombose são apontados em pacientes oncológicos em uso de cateter central. Inicialmente, há injúria endotelial no local da inserção do cateter, predispondo à agregação plaquetária e à formação de trombos. Além disso, existe um estado de hipercoagulabilidade inerente aos pacientes com câncer devido aos fatores tumorais liberados na corrente sanguínea². A trombose venosa aumenta em duas vezes o risco de morte para esses pacientes.

Em pacientes com câncer, o uso de tromboprolifaxia já está bem estabelecido após tratamento cirúrgico. O período de uso da anticoagulação não está definido na literatura. Em grandes cirurgias, é recomendado o uso por 30 a 40 dias³. Apesar de reduzir o risco de eventos tromboembólicos, a anticoagulação não altera a mortalidade e a taxa de infecção nos pacientes com cateter venoso central, mas diminui a morbidade^{2,4}. Novas drogas, como o ximelagatran, precisam ser testadas nesse grupo de pacientes para se determinar o seu valor na diminuição dessas complicações⁴.

No presente estudo, avaliamos a ocorrência de trombose venosa profunda sintomática em pacientes com câncer de mama que se submetem a colocação de cateter totalmente implantável para quimioterapia e receberam tromboprolifaxia com flaxiparina.

Métodos

Foram estudados, de forma prospectiva, 69 pacientes com câncer de mama com indicação de quimioterapia venosa por 6 meses ou mais, submetidos a colocação de CVC, no período de março de 2007 a setembro de 2009, nos hospitais São Marcos e Prontomed, em Teresina, Piauí. No momento da indução anestésica, as pacientes receberam 40 mg de flaxiparina via subcutânea na parede abdominal e foi mantida essa dose a cada 24 horas por 10 dias. As pacientes receberam um folheto explicativo para eventuais complicações, inclusive os sintomas e sinais relacionados com a trombose venosa e, no surgimento destas, o cirurgião, o mesmo em todas as cirurgias, foi contactado e as providências foram adotadas. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí.

Os cateteres foram colocados pela técnica aberta, preferencialmente, e contralateral ao tumor de mama. A primeira opção para acesso foi a veia cefálica. Quando esta era de diâmetro inadequado para a colocação do cateter, procedia-se à dissecação da veia jugular externa. A punção era realizada quando não se conseguia o acesso por dissecação e inicialmente tentada na veia jugular interna e, como segunda opção, a veia subclávia. Todas as cirurgias foram realizadas com anestesia local associada à sedação venosa com propofol. Todas as pacientes receberam antibioticoprolifaxia com um grama de cefazolina no momento da indução anestésica. No dia seguinte à colocação dos cateteres, os pacientes recebiam alta hospitalar.

Realizou-se radioscopia no transoperatório para posicionar a ponta do cateter na veia cava superior, próximo à entrada no átrio direito. Somente foram realizadas flebografia ou ultrassonografia com doppler dos vasos da base de rotina quando as pacientes apresentavam sintomas de trombose venosa profunda.

Resultados

A média de idade das pacientes foi de 53,9 anos, variando de 29 a 78 anos. O tempo médio de colocação foi de 22 minutos. O acesso venoso por dissecção foi realizado em 92,5% dos casos. A punção foi realizada para acesso às veias subclávias direita e esquerda e jugular interna esquerda. A veia cefálica direita (53,73% dos casos) foi a mais utilizada (Tabela 1).

O tempo médio de permanência dos cateteres foi de 200,9 dias. Todos os cateteres implantados nesta série já foram retirados.

Durante o período estudado, ocorreram apenas duas complicações. A primeira foi uma paciente que, após 48 h da implantação do cateter, apresentou quadro de sangramento, motivo pelo qual a flaxiparina foi suspensa, cessando o sangramento e sem necessidade de reoperação. A segunda foi uma paciente que teve lesão da artéria subclávia esquerda por punção e passagem do dilataador durante tentativa de punção da veia subclávia esquerda, evoluindo com hemotórax e hemomediastino, havendo necessidade de drenagem torácica. Uma arteriografia não mostrou persistência do sangramento. O cateter foi colocado na veia cefálica esquerda. Inicialmente, achou-se que esta não era adequada; no entanto, o que havia sido isolado era uma veia mais superficial. Depois, explorando-se novamente, encontrou-se a veia cefálica, sendo colocado, portanto, o cateter. Esta paciente evoluiu bem, recebendo alta no quinto dia de pós-operatório e, atualmente, encontra-se sem sequelas 13 meses após anticoagulação.

Discussão

A quimioterapia é, cada vez mais, reconhecida como um fator de risco independente para tromboembolismo arterial e venoso em pacientes com câncer. A avaliação da incidência de tromboembolismo venoso associada com a quimioterapia é dificultada graças à interação de vários fatores, como histologia e estágio da doença, a presença da CVC, várias comorbidades e cirurgia para o câncer.

Tabela 1. Vias de acesso utilizadas para implante dos cateteres venosos centrais

Veias de Acessos	Dissecção	Punção %	(%)
Veia Cefálica Direita	36	0	53,73
Veia Cefálica Esquerda	24	0	35,82
Veia Jugular Externa Direita	1	0	1,49
Veia Jugular Externa Esquerda	1	0	1,49
Veia Subclávia Direita	0	2	2,99
Veia Subclávia Esquerda	0	2	2,99
Veia Jugular Interna Direita	0	0	0,00
Veia Jugular Interna Esquerda	0	1	1,49
Total	62 (92,54)	5 (7,46)	100,00%

Os cateteres totalmente implantáveis para quimioterapia são constituídos de silicone. Têm sua extremidade distal posicionada na junção da veia cava superior com o átrio direito e a proximal junto ao seu ponto de implantação subcutânea. Assim, é permitido o uso seguro e repetido desse acesso vascular no tratamento endovenoso⁵.

Os CVC totalmente implantáveis são um excelente meio de acesso ao sistema venoso, além de serem eficazes e estarem associados a um número cada vez menor de complicações (principalmente quando comparados aos demais cateteres venosos centrais). Apresentam menor necessidade de manipulações (aplicações de solução de heparina e curativos) e favorável aspecto estético (por serem subcutâneos), não restringindo as atividades do paciente. Uma desvantagem pequena é o custo do processo e do próprio dispositivo^{6,7}.

As complicações mais comuns associadas aos cateteres são: infecção, hematoma, pneumotórax, obstrução do cateter, trombose venosa profunda, podendo ocorrer, ainda, fratura com migração do cateter⁵. Dor local ou extravasamento subcutâneo durante a utilização do dispositivo alertam para a possibilidade de oclusão ou fratura do cateter. Até certo tempo atrás, os cateteres venosos centrais não eram indicados devido à alta incidência de complicações⁸. Segundo Kurul, Saip e Aydin⁹, à medida que a equipe médica ganhava experiência, ocorria sensível redução das taxas de complicações. Dessa forma, o adequado conhecimento técnico e habilidade da equipe médica, de enfermagem e farmácia são considerados fundamentais na redução de complicações, tais como as infecciosas e trombóticas.

Trombose venosa profunda (TVP) das veias do compartimento superior do corpo é, geralmente, secundária a cateteres venosos centrais, uso de marcapasso e hipercoagulabilidade relacionada ao câncer¹⁰. As condições primárias que levam à trombose desse sítio venoso são a síndrome de Paget-Schroetter (decorrente de atividades intensas relacionadas ao membro superior) e estados de hipercoagulabilidade, como deficiências de antitrombina III, proteínas C e S; síndrome do anticorpo antifosfolípide e mutação do fator V de Leiden^{11,12}.

Dentre as áreas de ocorrência de trombose venosa profunda, o território superior representa até 10% dos casos, sendo os acessos venosos centrais os principais responsáveis, principalmente se destinados à infusão de quimioterápicos¹³. Nos pacientes com diagnóstico de câncer, a tríade pró-trombótica proposta compreende: estado de hipercoagulabilidade associada à neoplasia; uso de drogas lesivas ao endotélio vascular e a presença de corpo estranho (cateter venoso central)¹⁴.

A incidência geral de trombose venosa profunda associada ao cateter no território superior varia de 0 a 26%; quando indicado para pacientes com câncer pode variar de 0 a 90%¹⁵. Os casos sintomáticos respondem por 2,6 a 16%¹⁶ e as alterações trombóticas assintomáticas variam de 27 a 66%¹³, podendo ser avaliadas por flebografia, embora não tenha sido utilizada no presente estudo.

A patogênese associa-se a fatores relacionados ao acesso venoso e ao paciente, sendo, dessa forma, multifatorial. Em relação ao cateter, tem-se a estrutura química, o diâmetro, o número de lumens, a posição da ponta do cateter, o lado de inserção, a técnica de implantação, o uso prévio de acesso venoso central e as infecções relacionadas ao cateter. As características do paciente incluem a contagem de plaquetas, a presença e o tipo de neoplasia maligna, o protocolo de quimioterapia e os estados de hipercoagulabilidade¹³.

A implantação de acesso venoso central faz com que o endotélio perca sua integridade e leve à ativação de fatores pró-coagulantes e plaquetas, originando um trombo reversível em até 24 horas. O contato intermitente do cateter com o endotélio vascular pode levar à formação de trombo estável^{17,18}.

Atualmente, em diversos centros médicos, utiliza-se a tromboprofilaxia, que são reduzidas doses de warfarina (1 mg ao dia) ou heparina de baixo peso molecular, objetivando a prevenção de trombose venosa profunda e suas complicações em pacientes com acesso venoso central. A tromboprofilaxia traz benefícios, mas também apresenta riscos, devendo o médico e sua equipe ponderar tais fatos^{17,18}. Segundo Akl et al.⁴, o uso da tromboprofilaxia não apresentou resultados estatisticamente significativos na redução de TVP sintomática, na mortalidade, em sangramentos e em infecções.

A trombose venosa profunda associada a cateter venoso central geralmente é assintomática ou apresenta sintomas inespecíficos^{10,13}. Os pacientes sintomáticos relatam, comumente, desconforto no ombro ou pescoço e apresentam eritema, parestesia distal, congestão de veias colaterais subcutâneas e edema no membro superior ipsilateral, estando o grau de obstrução venosa relacionado com os sinais e sintomas. Nos casos de obstrução da veia cava superior, surge edema facial, cefaléia, alterações visuais, dispnéia e vertigem¹⁰, simulando uma síndrome de veia cava superior.

O diagnóstico de trombose é realizado através de ultrassonografia duplex, doppler ultrassonografia, flebografia (ou venografia) e venografia por ressonância magnética. A flebografia é considerada o padrão-ouro. No presente estudo, não ocorreu nenhum caso de trombose venosa profunda sintomática, embora o número de pacientes seja pequeno. No entanto, todas as pacientes já tiveram seus cateteres retirados. Segundo Beckers et al.¹⁸, o tempo médio de ocorrência de trombose relacionado a cateter venoso central é de 33 dias. No seu estudo, apenas 4 de 28 pacientes com cateter totalmente implantável desenvolveram trombose, em média, 91,2 dias após a implantação, variando de 8 a 305,8 dias¹⁸.

O acesso mais utilizado foi a veia cefálica direita (53,73%) por dissecação. Apesar de esse método condicionar maiores riscos de complicações precoces e infecciosas¹⁹, houve apenas duas complicações precoces e nenhuma infecciosa. Neste estudo, foram realizadas apenas cinco punções²⁰.

Houve um caso de sangramento, após 48 horas da implantação do cateter, levando à suspensão da flaxiparina e uma ruptura da artéria subclávia esquerda, evoluindo com hemotórax e hemo-mediastino, sendo a paciente submetida a uma drenagem torácica.

A administração de flaxiparina em profilaxia de cirurgia oncológica sob anestesia geral geralmente é realizada 12 horas antes do procedimento e, nos pacientes que serão operadas sob raqui-anestesia, a administração é realizada 2 horas após o bloqueio^{21,22}. Em pacientes que irão receber um cateter para quimioterapia, a administração se dá 2 horas antes da implantação¹⁷. No presente estudo, foi realizada a administração no momento da indução anestésica, conduta já alterada para administração antes de iniciar o procedimento, conforme é recomendado por Cunningham et al¹⁷.

Existem apenas 17 estudos randomizados comparando profilaxia e placebo em cateter²³. Estudos randomizados com número suficiente de pacientes são necessários a fim de definir a questão da tromboprofilaxia em pacientes com cateter totalmente implantável para quimioterapia.

Conclusão

No presente estudo, não ocorreu nenhum caso de trombose venosa profunda sintomática em pacientes com câncer de mama que se submeteram a colocação de cateter e receberam tromboprofilaxia com flaxiparina.

Referências

1. Bergoing RM, Mertens MR, Valdés EF, Krämer SA, Alvarez ZM, Bertin CP et al. Endovascular treatment of superior vena cava syndrome. *Rev Med Chil.* 2006;134(7):827-32.
2. Morales M. Treatment of thrombotic superior vena cava syndrome. *Top Support Care Oncol.* 1997;24:12-3.
3. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with Enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:975-80.
4. Akl EA, Karmath G, Yosuiço V, Kim SY, Barba M, Sperati F, et al. Thromboprophylaxis for patients with cancer and central venous catheters: a systematic review and a meta-analysis. *Cancer.* 2008 Jun;112(11):2483-92.
5. Miranda RB, Lopes JRA, Cavalcante RN, Kafajian O. Perviedade e complicações no seguimento de cateteres venosos totalmente implantáveis para quimioterapia. *J Vasc Bras.* 2008;7(4):316-20.
6. Biffi R, Pozzi S, Agazzi A, Pace U, Floridi A, Cenciarelli S. Use of totally implantable central venous access ports for high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation: results of a monocentre series of 376 patients. *Ann Oncol.* 2004; 15(2):296-300
7. Hartkamp A, Boxtel AJH, Zonnenberg BA, Witteveen PO. Totally implantable venous access devices: evaluation of complications and a prospective comparative study of two different port systems. *Net J Med.* 2000;57:215-23.

8. Denny MA, Frank LR. Ventricular tachycardia secondary to port-a-cath[®] fracture and embolization. *J Emerg Med.* 2003;24(1):29-34.
9. Kurul S, Saip P, Aydin T. Totally implantable venous-access ports: local problems and extravazation injury. *Lancet Oncol.* 2002;3:684-93.
10. Joffe VH, Goldhaber SZ. Upper-extremity deep vein thrombosis. *Circulation.* 2002; 106:1874-80.
11. Otten HMMB, Mathijssen J, Cate HT, Soesan M, Inghels M, Richel DJ, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy. *Arch Intern Med.* 2004;164(2):190-4.
12. Pak LK, Messina LM, Wakefield TW. Vein & Lymphatics. In: Way LW, Doherty GM. *Current – Diagnosis & Treatment.* 11. ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2003. p. 871-87.
13. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2003;21(19):3665-75.
14. Tesselaar MET, Ouwkerk J, Nooy MA, Rosendaal FR, Osanto S. Risk factors for catheter-related thrombosis in cancer patients. *Eur J Cancer.* 2004;40(15):2253-9.
15. Klerk CPW, Smorenburg SM, Büller HR. Thrombosis prophylaxis in patient populations with a central venous catheter: a systematic view. *Arch Intern Med.* 2003;163(16):1913-21.
16. Kuriakose P, Colon-Otero G, Paz-Fumagalli R. Risk of deep venous thrombosis associated with chest versus arm central venous subcutaneous port catheters: a 5- year singleinstitution retrospective study. *J Vasc Interv Radiol.* 2002;13(2 Pt 1):179-84.
17. Cunningham MS, White B, Hollywood D, O'Donnell J. Primary thromboprophylaxis for cancer patients with central venous catheters: a reappraisal of the evidence. *British Journal of Cancer.* 2006;94(2):189-94.
18. Beckers MMS, Ruven HJT, Sildenrijk CA, Prins MH, Biesma DH. Risk of thrombosis and infections of central venous catheters and totally implanted access port in patients treated for cancer. *Thrombosis Research.* 2010;125(4):318-21.
19. Treiman GS, Silberman H. Chronic venous access in patients with cancer. *Cancer.* 1993;72(3):760-5.
20. Kramer FL, Goodman J, Allen S. Thrombolytic therapy in catheter-related subclavian venous thrombosis. *Can Assoc Radiol J.* 1987;38(2):106-8.
21. Bergqvist D, Wu CL, Neal JM. Anticoagulation and neuraxial regional anesthesia: perspectives. *Reg Anesth Pain Med.* 2003;28(3):163-6.
22. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA, et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med.* 2003;28(3):172-97.
23. Kirkpatrick A, Rathbun S, Whitsett T, Raskob G. Prevention of Central Venous Catheter-Associated Thrombosis: A Meta-analysis. *Am J Med.* 2007;120(10):901.e1-13.