

Biomarcadores associados a trombose em pacientes com cateter central de inserção periférica: revisão sistemática e meta-análise

Tese

Patrícia Cristina Cardoso

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e  
Ciências Cardiovasculares

Biomarcadores associados a trombose em pacientes com cateter  
central de inserção periférica: revisão sistemática e meta-análise

Autor: Patrícia Cristina Cardoso

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Eneida Rejane Rabelo da Silva

Co-orientador: Prof. Marco Aurélio Lumertz Saffi

Tese submetida como requisito parcial  
para obtenção do grau de doutor ao  
Programa de Pós-Graduação em  
Ciências da Saúde, Área de  
Concentração: Cardiologia e Ciências  
Cardiovasculares, da Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre

2022

## CIP - Catalogação na Publicação

Cardoso, Patricia Cristina

Biomarcadores associados a trombose em pacientes com cateter central de inserção periférica: revisão sistemática e meta-análise / Patricia Cristina Cardoso. -- 2022.

70 f.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Eneida Rejane Rabelo-Silva.

Coorientador: Prof. Marco Aurélio Lumertz Saffi.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Cateterismo Periférico. 2. Trombose Venosa Profunda. 3. Biomarcadores. I. Rabelo-Silva, Prof<sup>a</sup> Eneida Rejane, orient. II. Saffi, Prof. Marco Aurélio Lumertz, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## **AGRADECIMENTOS**

À Profa. Dra. **Eneida Rejane Rabelo da Silva**, orientadora deste trabalho, por me guiar nesta trajetória, por todos os ensinamentos, confiança e pelo exemplo de profissional dedicada à Enfermagem.

Ao Prof. Dr. **Marco Aurélio Lumertz Saffi**, co-orientador deste trabalho, pela disponibilidade na realização de etapas importantes para a concretização deste trabalho, pelo seu incentivo e ensinamentos.

Ao meu esposo **André Nectoux** e à minha família, pelo apoio em todos os momentos desta caminhada.

Ao Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, cuja estrutura e disponibilidade deram suporte para a realização deste trabalho.

Às chefias de enfermagem e aos colegas do Serviço de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo incentivo e apoio para o meu aprimoramento profissional.

A todos que de alguma forma colaboraram para a realização desta conquista.

## Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	6
RESUMO .....	7
1. INTRODUÇÃO.....	8
2. REVISÃO DE LITERATURA .....	10
2.1 Cateter Central de Inserção Periférica.....	10
2.2 Trombose relacionada ao Cateter Central de Inserção Periférica: Incidência, relevância e complicações clínicas.....	12
2.3 Fisiopatologia da trombose relacionada ao Cateter Central de Inserção Periférica.....	15
2.4 Biomarcadores de trombose relacionada ao Cateter Central de Inserção Periférica.....	16
Produto da Degradação do Fibrinogênio.....	16
Plaquetas.....	16
Células Brancas .....	17
Fibrinogênio .....	18
D-dímero.....	18
Relação Normatizada Internacional .....	19
Hemoglobina Glicada .....	19
2.5 Fatores de risco para trombose relacionada ao Cateter Central de Inserção Periférica .....	20
2.6 Estratificação de risco para trombose relacionada ao Cateter Central de Inserção Periférica.....	22
2.7 Boas práticas na inserção de Cateter Central de Inserção Periférica e redução de trombose.....	22
2.8 Diagnóstico de trombose relacionada ao Cateter Central de Inserção Periférica ..	24
2.9 Tratamento da trombose venosa relacionada ao Cateter Central de Inserção Periférica .....	25
3. JUSTIFICATIVA .....	26
4. OBJETIVO.....	27
5. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA .....	28
6. ARTIGO Biomarkers associated with thrombosis in patients with peripherally inserted central catheter: a systematic review and meta-analysis.....	35
7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	70

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APTT: *Activated partial thromboplastin time*;

CINAHL: *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature Cochrane Central*;

Cochrane CENTRAL: *Cochrane Central Register of Controlled Trials*

CINAHL: *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*;

ERIC: *Education Resources Information Center*;

CVC: Cateter Venoso Central;

DVT: *Deep vein thrombosis*;

PDF: Produto da Degradação do Fibrinogênio;

Grade: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*;

HbA1c: Hemoglobina Glicada;

HBPM: Heparina de baixo peso molecular;

INR/ RNI: Relação Normalizada Internacional;

JCA: junção cavo atrial;

MEDLINE: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*;

NPT: nutrição parenteral total;

PICC: Cateter Central de Inserção Periférica/ Peripherally Inserted Central Catheter;

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

PRISMA-P: *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis*;

TP: Tempo de Protrombina;

TVP: Trombose Venosa Profunda;

ZIM: *Zone Insertion Method*.

## RESUMO

**Objetivos:** Esta revisão sistemática e metanálise objetivou identificar associação entre biomarcadores e a ocorrência de trombose venosa profunda (TVP) relacionada ao cateter central de inserção periférica (PICC). **Métodos:** Os estudos incluíram pacientes adultos e pediátricos, com PICC e pelo menos um biomarcador disponível. Foram realizadas buscas em sete bases de dados. Uma síntese narrativa e meta-análise dos resultados dos estudos foram descritas. **Resultados:** TVP relacionada com PICC mostrou-se associada com níveis elevados de D-dímeros (0,37 µg/ml, 95% CI 0,02, 0,72; P=0,04, I<sup>2</sup> = 92%; p para heterogeneidade <0,00001) e plaquetas (8,76 x10<sup>9</sup>/L, 95 % CI 1,62, 15,91; P=0,02, I<sup>2</sup>= 41%; p para heterogeneidade =0,06). A TVP relacionada ao PICC não apresentou relação com o tempo de tromboplastina parcial ativada, fibrinogênio, produto de degradação do fibrinogênio, glicose, hemoglobina, hemoglobina glicada, razão normalizada internacional, tempo de protrombina, fragmento 1,2 de protrombina, complexo trombina-antitrombina, células brancas. **Conclusão:** Níveis mais elevados de D-dímero e plaquetas mostraram-se associados a TVP em pacientes com PICC.

**Palavras-chave:** Revisão sistemática; Cateterismo periférico; Trombose.

## ABSTRACT

**Objectives:** This study conducts a systematic review and meta-analysis to determine biomarkers associated with the occurrence of peripherally inserted central catheter (PICC)-related deep vein thrombosis (DVT). **Methods:** Studies included adult and pediatric patients and at least one biomarker available. We searched seven databases. We provided a narrative synthesis and meta-analysis of the findings on biomarkers outcomes from the studies. **Results:** PICC-related DVT was associated with higher D-dimers (0.37 µg/ml, 95% CI 0.02, 0.72; P=0.04, I<sup>2</sup> = 92%; p for heterogeneity <0.00001) and with higher platelets (8.76 x10<sup>9</sup>/L, 95% CI 1.62, 15.91; P=0.02, I<sup>2</sup>= 41%; p for heterogeneity =0.06). PICC-related DVT do not show any relationship with activated partial thromboplastin time, fibrinogen, fibrinogen degradation product, glucose, hemoglobin, glycated hemoglobin, international normalized ratio, prothrombin time, prothrombin fragment 1,2, thrombin–antithrombin complex and white blood cell. **Conclusion:** Higher levels of D-dimer and platelet were associated with DVT in patients with PICC.

**Keywords:** Systematic review; Catheterization, Peripheral; Thrombosis.

## 1. INTRODUÇÃO

O Cateter Central de Inserção Periférica (PICC) é uma alternativa de acesso venoso central para infusão de medicações com extremos de pH e osmolaridade acima de 900 mOsm/L[1]. Quimioterápicos, antibióticos, nutrição parenteral, drogas vasoativas são soluções com algumas destas características e, portanto, indicadas para acesso central. A coleta frequente de sangue e a infusão de hemoderivados também são indicações para uso do PICC[2].

O PICC é um cateter central de média a longa permanência[3], podendo ser utilizado com segurança por meses mediante adoção de boas práticas, monitorização e seguimento sistemático[4]. Na comparação do PICC com cateter venoso central (CVC) de curta permanência, há um menor risco de complicações como pneumotórax/hemotórax quando o acesso venoso é na região torácica superior[5].

Apesar dos benefícios supracitados, a trombose venosa profunda (TVP) é uma complicação que têm preocupado os especialistas na tomada de decisão em relação ao PICC[6]. Sua incidência apresenta variações de acordo com a população estudada: 5% em pacientes hospitalizados, 6% em pacientes oncológicos e aproximadamente 13% em pacientes críticos[7]. O diagnóstico de TVP pode levar a interrupções na terapia intravenosa, aumento dos custos de saúde relacionados à remoção ou substituição do cateter, tratamento com anticoagulante e tempo prolongado de permanência hospitalar[8].

Adicionalmente, a TVP relacionada ao PICC frequentemente leva a reinternações hospitalares e pode ser letal se associada à embolia pulmonar[9]. Embora os percentuais de TVP tenham reduzido ao longo dos últimos anos, ainda é uma preocupação no cenário da prática clínica a ocorrência desta complicação[6]. A estratificação de risco poderia auxiliar a identificar os pacientes com maior predisposição para desenvolvimento dessa complicação, permitindo implementar intervenções para minimizar ou evitar, e até mesmo contra indicar sua inserção, quando outros cateteres poderiam ser ponderados[10].

Nesse contexto, algumas medidas já estão bem estabelecidas e têm sido amplamente preconizadas pela *Infusion Nurses Society* para redução da incidência de TVP[1]. Dentre estas, a escolha do calibre do cateter de acordo com o lúmen do vaso (taxa de ocupação < 45%), a utilização do ultrassom para selecionar o vaso mais adequado e aumentar a assertividade, e a utilização de tecnologia de navegação e localização da ponta final do PICC na junção cavo-atrial[1].



O diagnóstico de TVP cursa com algumas limitações, principalmente quando as manifestações clínicas ocorrem tardiamente como dor e edema do membro onde está inserido o PICC[11]. Além disso, algumas veias profundas são inacessíveis à ultrassonografia, pois estão localizadas dentro da cavidade torácica. Essas limitações são relevantes, pois contribuem para atrasos de diagnósticos e de tratamentos[12,13].

Nesse cenário, pesquisadores vêm estudando biomarcadores potencialmente associados à TVP relacionada ao PICC[3,14–16]. Pesquisadores da Universidade de Michigan propuseram um escore de estratificação de risco para ocorrência de TVP em pacientes que receberam PICC denominado “*The Michigan Risk Score*”. Nesse estudo, a contagem de glóbulos brancos  $> 12.0 \times 10^9/\mu\text{L}$  esteve entre os fatores associados a TVP nestes pacientes. Da mesma forma, pesquisadores chineses propuseram um nomograma para verificar fatores de risco para TVP associada ao PICC. Nesse estudo, D-dímeros e plaquetas, foram identificados como fatores de risco preditores de TVP em pacientes com PICC através de regressão logística multivariável[14]. Ainda nesta mesma linha, um estudo realizado com 116 casos e 589 controles mostrou que a média de glicemia de admissão foi significativamente maior para casos de TVP relacionada ao PICC do que para controles (176,9mg/dL vs 148,9mg/dL,  $P = 0,002$ ) na admissão hospitalar[16].

Os biomarcadores relacionados à TVP foram explorados também em pacientes com CVC. Elevados níveis de D-dímeros,  $> 1300 \mu\text{g/L}$  medidos por aglutinação em látex e  $> 350 \mu\text{g/L}$  medidos por *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA), além de teste positivo para Fator V Leiden tiveram um risco 7,0 e 6,0 vezes maior de desenvolver trombose da veia subclávia, respectivamente, em pacientes submetidos à transplante de medula óssea[17]. Outro estudo realizado com 168 pacientes com doenças hematológicas e CVC, associou o desenvolvimento de TVP com linfócitos  $>10.6 \times 10^9/\text{L}$  e PAI-1  $>12.2 \text{ UI/mL}$ [18].

Diante das evidências até aqui apresentadas, identifica-se que não há consenso entre os estudos de quais biomarcadores estão potencialmente associados com o desenvolvimento de TVP em pacientes com PICC. Para preencher esta lacuna, foi proposto uma revisão sistemática com meta-análise com o objetivo de responder essa questão de forma mais robusta. Esse estudo teve como objetivo identificar a associação entre os níveis de potenciais biomarcadores que refletem a ativação do sistema sanguíneo (D-dímeros, produto de degradação do fibrinogênio, tempo de tromboplastina parcial ativada, fibrinogênio, contagem de plaquetas, inibidor do ativador do plasminogênio-1), fatores para complicações vasculares a longo prazo (glicemia,

hemoglobina glicada), sistema inflamatório (proteína C reativa, contagem de leucócitos) e a ocorrência de TVP relacionada ao PICC.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

A seguir será descrita a fundamentação teórica, embasada por revisão da literatura sobre a temática em estudo. Os seguintes tópicos serão abordados:

- PICC
- TVP relacionada ao PICC: incidência, relevância e complicações clínicas
- Fisiopatologia da TVP relacionada ao PICC
- Biomarcadores de trombose relacionada ao PICC
- Fatores de risco para trombose relacionada ao PICC
- Estratificação de risco para trombose relacionada ao PICC
- Boas práticas na inserção de PICC e redução de trombose venosa
- Diagnóstico da trombose relacionada ao PICC
- Tratamento da trombose relacionada ao PICC

### **2.1 Cateter Central de Inserção Periférica**

O PICC é um dispositivo venoso puncionado periféricamente e que progride até a veia cava superior, adquirindo características de um CVC[2]. A inserção do PICC pode ser realizada por enfermeiro capacitado e habilitado para este procedimento, que pode ser à beira do leito, sob anestesia local, com aplicação de barreira máxima estéril[19,20].

A inserção do PICC é um processo que exige capacitação específica. No Brasil, a sua prática é realizada por enfermeiros e médicos através de cursos regulamentados e reconhecidos. A resolução COFEN n°258/2001 torna lícito ao enfermeiro devidamente capacitado realizar a inserção do PICC[21].

Nos últimos anos, enfermeiros têm se especializado na área da terapia infusional e na inserção de PICC, compondo os times de acessos vasculares[22]. Esses profissionais são capacitados em técnica de inserção e de manutenção de cateteres, proporcionando um acesso vascular seguro e confiável [22–24]. Em estudo realizado por pesquisadores americanos foi demonstrado que a inserção de PICC realizada por um time PICC composto por enfermeiros é segura quando comparado a inserção de médicos radiologistas [25].

Somado a isso, um estudo também realizado nos Estados Unidos demonstrou que a presença do time PICC de enfermeiros nas instituições aumenta a adesão a práticas baseadas em evidências. Nesse estudo, a adesão às medidas de prevenção de infecção de corrente sanguínea associada ao cateter foi maior em hospitais que instituíram times PICC de enfermeiros: uso de barreira máxima estéril (93% versus 88%,  $P = 0,06$ ), uso de clorexidina para antissepsia do local de inserção (96% versus 87%,  $P = 0,003$ ) e aplicação de lista de verificação para inserção de PICC (95% versus 87%,  $P = 0,02$ )[26].

Da mesma forma, um estudo de caso-controle realizado por pesquisadores chineses em pacientes com linfoma não Hodgkin também demonstrou que a aplicação de um pacote de cuidados realizados por enfermeiros reduz complicações, além de aumentar a satisfação dos pacientes. A incidência de trombose relacionada ao PICC foi menor no grupo de intervenção (18 pacientes, 9,73%) do que o grupo controle (35 pacientes, 18,92%;  $P < 0,05$ ) e o índice de satisfação com a enfermagem foi maior no grupo de intervenção do que no grupo de controle ( $P < 0,05$ ). O pacote contemplava os seguintes cuidados: avaliação da rede venosa do paciente, monitorização de complicações após a inserção do PICC, antissepsia da pele e ambiente adequados para inserção, uso de ultrassom guiando a punção, localização de ponta do PICC através de raio-X após a punção, orientação aos pacientes de cuidados com o membro de inserção do PICC, além de proteger o curativo com filme no banho[27].

O PICC está indicado para administração de quimioterapias, nutrição parenteral, qualquer medicação com extremos de pH (abaixo de 5 ou acima de 9) ou com osmolaridade acima de 900mOsm/L[1]. Adicionalmente, pode ser utilizado para realizar infusão de medicação, coletas de sangue e monitorização da pressão venosa central[2].

Diferentemente do CVC inserido nas veias torácicas, a inserção do PICC não cursa com risco de pneumotórax/hemotórax. Além disso, o PICC pode ser utilizado por semanas a meses, sem necessidade de troca rotineira, permitindo a infusão pelo mesmo acesso desde o início da terapia, além de fácil manejo em condições extra-hospitalares [20,28].

Além desses benefícios, PICC proporciona maior conforto ao paciente por evitar múltiplas punções e, conseqüentemente, diminuindo o manuseio e exposição à dor [1,6], além de reduzir consideravelmente a exposição aos riscos de infiltrações, extravasamentos, necrose tecidual e flebite química[5,29,30].

As contraindicações ao uso do PICC incluem administração de grandes volumes em bolus com alta pressão (em alguns tipos de PICC), lesões cutâneas ou infecção em área adjacente ao local da inserção, hematoma ou flebite do vaso, retorno venoso

prejudicado, situações de emergência, história prévia ou risco de TVP (contra-indicação relativa), hemodiálise, punção em membro com alteração anatômica, presença de fístula arteriovenosa ou em que houve esvaziamento axilar que possa prejudicar a progressão do cateter[31].

Apesar de seus inúmeros benefícios supracitados, algumas complicações estão associadas com o uso deste cateter[32,33]. A oclusão é uma das complicações mais comuns, podendo ter consequências importantes para os pacientes, incluindo incapacidade de usar o dispositivo, atrasos no tratamento e necessidade de remoção. Em um estudo realizado em Michigan, com 14,278 PICCs, a taxa de oclusão ocorreu em 12% (1,716 PICCs)[32]. Em um estudo recente realizado em 16 hospitais brasileiros com 12,725 PICCs, a oclusão reversível ocorreu em 2,5%[33].

A infecção de corrente sanguínea também é uma complicação decorrente do PICC. Porém, quando comparado PICC e CVC, uma recente revisão sistemática com 31 artigos estimou uma redução de 48% no risco de infecção de corrente sanguínea para pacientes com PICCs em comparação com CVCs (IRR = 0,52, intervalo de confiança de 95% (IC): 0,30–0,92)[6]. No Brasil, em um estudo com 12,725 PICCs, a infecção de corrente sanguínea ocorreu em 0,9%[33].

A TVP é outra complicação do PICC e, juntamente com a infecção da corrente sanguínea relacionada a cateteres centrais, mostram-se como as mais significativas, pois aumentam o custo dos cuidados e são considerados eventos adversos potencialmente fatais[2,34]. O foco desse trabalho será a TVP relacionada ao PICC, adicionado a potenciais biomarcadores preditores deste evento desfavorável, e será apresentado a seguir.

## **2.2 Trombose relacionada ao Cateter Central de Inserção Periférica: Incidência, relevância e complicações clínicas**

O PICC foi inicialmente proposto como uma alternativa de acesso central para infusão de nutrição parenteral total (NPT). Desde a primeira publicação de seus resultados, em 1975, a tromboflebite já era uma preocupação dos pesquisadores. Dos 35 pacientes do estudo, dois apresentaram sinais de tromboflebite (edema e endurecimento do membro, além de vermelhidão na trajetória da veia)[35].

Desde então, novos estudos vêm sendo realizados para aprimorar a técnica de inserção do PICC e reduzir suas complicações. Conforme artigo publicado em 2000, a técnica de *Seldinger* modificada, já utilizada na inserção dos demais acessos venosos centrais, passou a ser recomendada para inserção de PICC. A técnica consiste em

puncionar com uma agulha fina que permita a passagem de um fio pelo seu lúmen até o vaso. Depois que o fio é inserido na veia, o dispositivo de acesso é removido. O fio fornece uma rota para um dilatador deslizar na veia e alargar a abertura da pele para a veia. Essa técnica apresenta diversos benefícios, entre estes a redução de lesão aos vasos e, conseqüentemente, de trombose[36].

O ultrassom, quando utilizado em conjunto com o uso da técnica de *Seldinger* modificada, chamada de microintrodução, aumenta o sucesso da inserção do PICCs. Em um estudo desenvolvido em um hospital de trauma e grandes queimados da Florida, foi demonstrado que, após treinamento da inserção de PICC com essa metodologia, a assertiva do PICC aumentou de 50 para 91%[31].

Além de melhorar a assertiva dos PICCs, a técnica de microintrodução demonstrou redução de diversas complicações. Em um ensaio clínico randomizado comparando punções utilizando técnica de *Seldinger* modificada e punção às cegas, o grupo experimental (com técnica de *Seldinger*) apresentou menor taxa de remoção não planejada do cateter (4,0% vs. 18,7%;  $p = 0,02$ ), menor incidência de flebite mecânica (0% vs. 22,9%;  $p < 0,001$ ), menor incidência de trombose venosa (0% vs. 8,3%;  $p = 0,037$ ) e maior incidência de migração do cateter (32% vs. 2,1%;  $p < 0,001$ )[37].

O uso do ultrassom permite também identificar a taxa de ocupação do cateter no vaso. Um estudo de coorte prospectivo com 136 pacientes identificou que a proporção ideal de cateter para veia é até 45% (AUC 0,761; IC 95% 0,681–0,830); PICCs que ocuparam taxas maiores dentro do vaso foram associados a um risco 13 vezes maior de trombose (RR 13,  $P = 0,022$ ; IC 1,445-122,788)[38].

Pesquisadores também propuseram uma área ideal para punção do PICC denominada *Zone Insertion Method* (ZIM), que compreende o terço médio do braço, entre zona axilar e epicôndilo medial. No período de 18 meses em que 40 PICCs foram inseridos, nenhuma infecção ou outras complicações foram documentadas. De acordo com os pesquisadores, a punção em zona ZIM reduziria o risco para infecção de corrente sanguínea trombose e flebite[39].

A localização inadequada da ponta do PICC é outro fator que pode predispor a TVP. A ponta do PICC deve ficar na junção cavoatrial, devido ao maior fluxo sanguíneo e ao menor risco de TVP[40]. A inserção de PICCs utilizando tecnologia eletrocardiográfica (ECG) pode auxiliar a garantir a posição ideal da ponta. Um estudo com 90 PICCs, sendo 48 inseridos através de medidas anatômicas e 42 pela técnica de ECG, demonstrou que 25% dos PICCs posicionados com a técnica de medida anatômica não atingiram a posição correta da ponta na veia cava superior. Dos 42 PICCs

posicionados com a técnica de ECG, apenas em três casos (7,14%), foi observada uma posição subótima da ponta, enquanto não houve nenhum caso de posicionamento aberrante[41].

Uma revisão sistemática com 64 estudos e 29,503 pacientes incluídos demonstrou que a incidência de TVP varia de acordo com a população estudada. Por exemplo, a prevalência de TVP relacionada ao PICC em pacientes de um hospital geral foi de 3% e 6% em pacientes com câncer. Pacientes criticamente doentes apresentaram o maior risco de TVP relacionada a este cateter, com uma prevalência de 13%. Entre 12 estudos que compararam diretamente o risco de trombose de PICCs com CVCs inseridos na veia jugular e subclávia interna, os PICCs foram associados a um risco 2,5 vezes maior de trombose[7]. É importante salientar que este estudo não considerou a implementação das boas práticas clínicas para inserção do PICC, como o uso de ultrassom guiando a punção venosa, microintrodutores, dispositivos de fixação sem sutura, confirmação da ponta do PICC em junção cavoatrial, relação veia/diâmetro do cateter[42].

A adesão às boas práticas para inserção do PICC reduziu complicações, como observado na revisão sistemática de 15 estudos, 5,420 pacientes e 5,914 PICCs. A incidência de TVP relacionada ao PICC foi de 2,4% (IC de 95% = 1,5–3,3) e permaneceu baixa em pacientes oncológicos (2,2%, IC de 95% = 0,6–3,9). A taxa trombótica foi maior em pacientes onco-hematológicos (5,9%, IC de 95% = 1,2-10)[42].

Em outra revisão sistemática de 31 estudos teve como objetivo comparar a incidência de TVP em pacientes com PICC e CVC. PICCs foram associados a um risco aumentado de TVP (razão de risco = 2,08, intervalo de confiança de 95%: 1,47–2,94); entretanto, PICCs de diâmetro menor e de lúmen único não foram associados ao aumento do risco. O risco absoluto de TVP foi calculado em 2,3% e 3,9% para PICCs de menor diâmetro e CVCs, respectivamente[6].

Os estudos sobre TVP relacionada ao PICC no Brasil são escassos. Entretanto, um estudo realizado pela nossa equipe de pesquisa incluindo 16 hospitais brasileiros e 12,725 PICCs foi publicado recentemente. A incidência de TVP relacionada ao PICC foi de 1.0% (n=129), indicando que o uso do PICC no Brasil é seguro. Nesse estudo, 98,3% dos PICCs foram inseridos na zona ZIM 'verde' ou 'ideal' e 72,2% foram inseridos com ultrassom e microintrodutor. O ECG intracavitário foi usado para estabelecer a localização final da ponta em 49,5% de todas as inserções, enquanto 75,0% dos PICCs tiveram pontas identificadas por raio-X[33].

Apesar da redução da incidência com a aplicação das boas práticas na inserção do PICC, a TVP segue sendo um tema relevante em decorrência de complicações. A TVP relacionada ao PICC está associada a complicações como embolia pulmonar, infecção de corrente sanguínea, síndrome pós-trombótica, e em alguns casos, necessidade de retirada do acesso[43]. Além disso, a TVP relacionada ao PICC pode levar a interrupções na terapia intravenosa, aumento dos custos de saúde relacionados à remoção ou substituição do cateter, tratamento com anticoagulação e tempo de internação prolongado[34].

As complicações locais incluem flebite e inflamação da veia afetada, levando a cicatrizes e estenose venosa[44]. Essas mudanças têm implicações importantes para os pacientes, especialmente aqueles com doença renal crônica; a inserção de PICC está entre os preditores mais importantes de falha de fístula e ameaça o sucesso de diálise nesses indivíduos devido a esclerose vascular, trombose e estenose provocada pelo cateter [45,46].

Embora menos frequente do que nas extremidades inferiores, também pode ocorrer embolia pulmonar com TVP relacionada a PICC. Síndrome pós-trombótica, embora infrequente, também foi descrita com TVP relacionada ao PICC e pode causar dor crônica, inchaço e / ou descoloração das extremidades[47].

## **2.3 Fisiopatologia da trombose relacionada ao Cateter Central de Inserção**

### **Periférica**

A hemostasia é um processo fisiológico que mantém a fluidez do sangue e evita o sangramento após lesão da parede do vaso. Estão envolvidos nesse processo os componentes celulares (plaquetas, leucócitos, células endoteliais) e as proteínas de coagulação presentes no plasma. Esse sistema é rapidamente ativado em caso de lesão vascular e leva à geração de um trombo[48].

A história natural da TVP relacionada ao cateter representa um aspecto frequentemente negligenciado e abordado superficialmente na compreensão desse fenômeno nos pacientes[49]. Entretanto, foram descritos na literatura mecanismos de desenvolvimento de TVP relacionada ao cateter conforme mencionados a seguir:

### **Bainha de Fibrina (“*fibrin sleeve*”)**

Algumas horas após a inserção, ocorre deposição de fibrina na superfície do cateter e o subsequente crescimento do músculo liso e das células endoteliais[50]. Essa bainha cresce ao longo do cateter a partir do local da venotomia. O fluxo sanguíneo é

reduzido em até 60% ao redor do cateter, o que leva a uma maior adesão celular ao cateter e às paredes da veia[51]. O movimento contínuo do cateter dentro da veia produz erosões endoteliais e desencadeia o desenvolvimento de trombos murais, que invadem o lúmen até que haja oclusão da veia. Ocasionalmente, um trombo na ponta do cateter criará um fenômeno de válvula esférica (“*ball valve phenomenon*”) que impede a retirada de sangue do cateter enquanto a instilação de fluidos permanece possível[52].

### **Tríade de Virchow**

A TVP relacionada ao PICC decorre de lesão endotelial provocada pela punção, da estase circulatória pela presença do cateter no vaso e de estados de hipercoagulabilidade do paciente. Assim, a inserção destes dispositivos contempla a tríade de *Virchow*, levando a um risco aumentado de TVP[10]. Dessa forma, a cascata de coagulação é ativada, havendo aumento de biomarcadores de TVP. Esses biomarcadores foram tema de diversos estudos, e serão apresentados a seguir.

## **2.4 Biomarcadores de trombose relacionada ao Cateter Central de Inserção**

### **Periférica**

#### **Produto da Degradação do Fibrinogênio**

O Produto da Degradação do Fibrinogênio (PDF) constitui um grupo de polipeptídeos resultantes da ação da plasmina sobre o fibrinogênio e sobre os polímeros de fibrina. Desta proteólise resultam fragmentos com diversos pesos moleculares, como os D-dímeros[53].

Em um estudo retrospectivo com 159 pacientes de um hospital geral, não houve diferença significativa entre os grupos de pacientes com e sem TVP relacionada ao PICC (com TVP 5,446ug/mL  $\pm$ 6,053 vs. sem TVP 3,511 ug/mL  $\pm$ 2,959;  $P > 0.05$ )[54]. Entretanto, em uma coorte de 3012 pacientes com carcinoma nasofaríngeo, foi observado valores mais elevados para PDF entre os pacientes com TVP relacionada ao PICC (sem TVP 1,00 ug/mL (0,70–1,50) vs. 1,15 ug/mL (0,70–2,00);  $P = 0,020$ )[55].

### **Plaquetas**

As plaquetas representam um dos principais componentes na formação do tampão hemostático inicial por meio de uma resposta elaborada à lesão vascular e, além disso, desempenham um papel essencial na hemostasia secundária[56]. As plaquetas também são importantes contribuintes para a formação de trombos patológicos e oclusão de vasos quando ativadas de forma inadequada. Além disso, as plaquetas



contribuem para processos além da hemostasia e TVP, como inflamação, cicatrização de feridas e manutenção da integridade vascular[57].

Um estudo retrospectivo realizado por pesquisadores americanos incluiu 237 pacientes oncológicos ambulatoriais e hospitalizados com o objetivo de identificar fatores de risco para TVP relacionada ao PICC. Nesse estudo, não houve associação entre plaquetas e TVP relacionada ao PICC (pacientes sem TVP  $234,7 \times 10^3/\mu\text{L}$  (DP  $\pm 120,9$ ) vs. pacientes com TVP  $258 \times 10^3/\mu\text{L}$  (DP  $\pm 154,3$ ); P= 0.395) [58]. Contrariando esse achado, um estudo de caso com pacientes com PICC diagnosticados com doença inflamatória intestinal demonstrou que as plaquetas estavam aumentadas na data do diagnóstico de TVP em relação à primeira medida coletada (paciente 1: 359 vs.  $822 \times 10^9/\text{L}$ ; paciente 2: 322 vs.  $456 \times 10^9/\text{L}$ )[59].

Em um estudo retrospectivo realizado com 320 pacientes em um hospital geral da China, apesar de inicialmente não ter encontrado resultados significativos ( $220,46 \times 10^3/\mu\text{L} \pm 98,01$  (1,03– 580,00) vs.  $224,26 \times 10^3/\mu\text{L} \pm 80,44$  (34,00– 541,00); P= 0.831), a regressão logística multivariável demonstrou haver associação entre plaquetas e TVP relacionada ao PICC[14].

Em um estudo de caso-controle com 63 pacientes críticos não foi identificado resultado estatisticamente significativo para plaquetas entre os grupos com e sem TVP relacionada ao PICC (com TVP  $241,7 \times 10^3/\mu\text{L} \pm 148,7$  vs.  $207,4 \times 10^3/\mu\text{L} \pm 129,6$ ; P= 0,383)[60].

## **Células Brancas**

As células brancas podem contribuir para a trombose venosa e arterial patológica ou “imunotrombose” pela liberação de armadilhas extracelulares de neutrófilos, um dos principais contribuintes para a trombogênese[61].

Um estudo retrospectivo realizado por pesquisadores americanos incluiu 237 pacientes oncológicos ambulatoriais e hospitalizados com o objetivo de identificar fatores de risco para TVP relacionada ao PICC. Nesse estudo, não houve associação entre células brancas e TVP relacionada ao PICC (pacientes sem TVP  $8,8 \times 10^3/\mu\text{L}$  (DP  $\pm 9,7$ ) vs. paciente com TVP  $8,8 \times 10^3/\mu\text{L}$  (DP  $\pm 4,7$ ); P= 0,974)[58]. Contrariando os achados dessa pesquisa, um estudo prospectivo de 188 pacientes em uso de PICC para quimioterapia, as células brancas estavam elevadas e valores  $>11,4 \times 10^9/\text{l}$  mostraram-se como um fator independente para TVP[62].

Posteriormente, um estudo retrospectivo com 341 pacientes oncológicos demonstrou não haver associação entre células brancas e TVP relacionada ao PICC

(pacientes sem TVP  $8,45 \times 10^3/\mu\text{L}$  (DP  $\pm 20,60$ ) vs. paciente com TVP  $11,63$  (DP  $\pm 34,76$ ); P= 0,35)[63].

### **Fibrinogênio**

O fibrinogênio é uma glicoproteína, sintetizada principalmente no fígado e é o fator de coagulação mais abundante do sangue. O estágio final da formação do coágulo sanguíneo é a conversão do fibrinogênio solúvel em fibrina insolúvel, que podem interromper o processo de sangramento (hemostasia) ou obstruir os vasos sanguíneos (trombose)[64].

Em um estudo retrospectivo com 159 pacientes com PICC de um hospital geral da China, não houve associação entre fibrinogênio e TVP relacionada ao PICC (pacientes com TVP  $4,266\text{g/L} \pm 1,184$  vs pacientes sem TVP  $3,714\text{ g/L} \pm 1,376$ ;  $P > 0,05$ )[54]. Diferente destes autores, um estudo com 200 pacientes com câncer de pulmão em uso de PICC, o fibrinogênio foi considerado um fator de risco independente para TVP relacionada ( $X^2 = 10,86$ ,  $P = 0,001$ )[65].

Posteriormente, um estudo retrospectivo com objetivo de identificar fatores de risco relacionado à TVP em 341 pacientes com câncer em uso de PICC, não associou fibrinogênio a TVP relacionada ao PICC (pacientes com TVP  $4,46\text{ g/L}$  (DP  $1,57$  vs. pacientes sem TVP  $4,50\text{ g/L}$  (DP  $1,48$ ;  $P = 0,86$ )[63].

### **D-dímero**

D-dímero é o produto de degradação da fibrina. Um aumento de D-dímero reflete o aumento de sistema de coagulação e fibrinólise, que pode ser usado como um indicador de hipercoagulabilidade[66]. Concentrações elevadas de D-dímero plasmático indicam coagulação intravascular recente ou em andamento e fibrinólise[67].

Em um estudo com 159 pacientes adultos com PICC de um hospital geral na China foi demonstrado que D-dímeros  $>5\text{ mg/L}$  aumentava o risco para TVP relacionada ao PICC ( $\chi^2 = 36,651$ ;  $P = 0,0025$ )[54]. Ao encontro desse resultado, um estudo retrospectivo com 339 pacientes oncológicos foi identificado o aumento de D-dímeros como fator de risco independente para TVP relacionada ao PICC ( $\chi^2 = 37,81$ ,  $P < 0,001$ )[63]. Confirmando esses achados, um estudo de coorte retrospectivo realizado com 3452 pacientes neurológicos (104 com PICCs inseridos e 3348 sem PICC) demonstrou que a inserção do PICC aumentou o risco de TVP em nove vezes e promoveu o aumento dos D-dímeros em 5 vezes[68].

Todavia, um estudo retrospectivo de 2163 pacientes adultos internados e com PICC demonstrou que D-dímero apresentou baixa acurácia para estimativa de risco de TVP relacionada ao PICC[69].

### **Tempo de Protrombina**

O tempo de protrombina (TP) representa o teste de coagulação mais comumente utilizado na clínica laboratorial. A duração do tempo até a coagulação é determinada principalmente pela concentração de protrombina [70]. O TP foi avaliado em 3012 pacientes com carcinoma nasofaríngeo com PICC. Não foi observado resultado estatisticamente significativo entre os grupos com e sem TVP relacionada ao PICC (sem TVP  $11,18 \text{ g/L} \pm 0,80$  vs. com TVP  $11,11 \text{ g/L} \pm 0,81$  ( $P=0.235$ )).[55] De forma semelhante, em um estudo com 200 pacientes com câncer de pulmão em uso de PICC, não foi identificado resultado estatisticamente significativo de TP entre os grupos com e sem TVP relacionada ao PICC ( $P=0.722$ ).[65]

### **Relação Normalizada Internacional**

Os valores obtidos para o TP podem apresentar variabilidade, mesmo quando dosadas em uma mesma pessoa, se ocorrerem diferenças na atividade do fator tecidual e no sistema utilizado para dosar essa medida. Dessa forma, a Relação Normalizada Internacional (RNI) foi desenvolvida como meio de padronizar as medidas do TP. O RNI é a proporção entre o TP do indivíduo e o da amostra de controle normal elevado à potência índice internacional de sensibilidade[71].

O RNI foi avaliado em um estudo de caso-controle com 21 casos de TVP relacionada com PICC sintomática e 42 controles com PICC, mas sem TVP. Os resultados não identificaram diferenças para RNI entre os grupos (com TVP  $1,4s \pm 0,35$  vs. sem TVP  $1,58s \pm 1,14$ ;  $P= 0,412$ )[60]. Contrapondo esses achados, um estudo retrospectivo com 3012 pacientes com carcinoma nasofaríngeo em uso de PICC demonstrou um INR mais baixo em pacientes que apresentaram TVP (sem TVP  $0,99s \pm 0,07$  vs. com TVP  $0,97s \pm 0,07$ ;  $P= < 0,001$ )[55].

### **Hemoglobina Glicada**

O diabetes é uma comorbidade frequente em pacientes com diagnóstico de TVP[72]. Fisiologicamente, causa dano ao endotélio e afeta a cascata de coagulação em diversas etapas, aumentando assim, o risco de TVP[73,74].

Um estudo de caso-controle foi realizado comparando pacientes com PICCs e diagnóstico de TVP versus pacientes que não desenvolveram TVP. Glicemia capilar na admissão foi significativamente maior entre os casos com TVP do que os controles (176,9mg/dL vs. 148,9mg/dL,  $P = 0,002$ ). Não foram identificadas diferenças significativas entre os grupos de HbA1c ou glicemia capilar no terceiro dia de internação e também para HbA1c entre os grupos com e sem TVP relacionada ao PICC[16].

## **2.5 Fatores de risco para trombose relacionada ao Cateter Central de Inserção**

### **Periférica**

Os fatores de risco para TVP relacionada ao PICC podem ser categorizados de acordo com as características dos pacientes, do cateter e da inserção.

#### **Fatores relacionados às características do paciente**

São fatores de risco para TVP em pacientes com PICC: gravidade da doença[7], malignidade[7], história prévia de TVP[10], índice de massa corporal  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup> [75], hipertensão arterial[75], trauma[76], insuficiência renal[76], diabetes[77].

Esses fatores de risco para TVP não são modificáveis, mas essas condições dos pacientes são relevantes na prática clínica para vigilância de sinais de TVP e rápido diagnóstico.

#### **Fatores relacionados às características do Cateter Central de Inserção Periférica**

Os fatores do dispositivo mais associados à TVP incluem o tamanho do cateter, que, por sua vez, está relacionado ao número de lúmens (mono, duplo ou triplo). Tal como acontece com cateteres inseridos centralmente, a incidência de TVP relacionada ao PICC aumenta com o aumento do número de lúmens[10,78]. Adicionalmente, o comprimento do PICC e a relação que o cateter ocupa dentro do vaso são fatores que contribuem para agregação e formação de trombos em torno do dispositivo[79].

O aumento da trombogenicidade dos PICCs é explicado, em parte, por sua via de inserção. Os PICCs são colocados nas veias periféricas menores da extremidade superior, geralmente no braço (por exemplo, veia braquial, veia basílica), onde ocupam uma fração maior da área de secção transversal da veia. Esta propriedade (denominada razão cateter-veia) é um fator-chave associado à TVP relacionada ao PICC[7]. Some-se a isso, a lesão endotelial e o perfil hipercoagulável de pacientes hospitalizados que costumam receber este dispositivo, o que compreendem a tríade de *Virchow*.

Um estudo de coorte prospectivo sugeriu que a proporção ideal de cateter para veia é <45%; ou seja, o cateter não deve ocupar mais de 45% do diâmetro do vaso; PICCs que ocuparam taxas maiores dentro do vaso foram associados a um risco 13 vezes maior de TVP[38]. Assim, a observância da proporção cateter-veia é um importante fator relacionado a ocorrência à TVP.

Em geral, quanto maior o número de lúmens do PICC, maior será o tamanho do cateter e o tamanho da veia resultante que é necessário. O diâmetro maior dos cateteres de duplo ou triplo lúmen ocupa uma área transversal maior da veia periférica menor (em comparação com a axilo-subclávia), levando a mais estase venosa. Um estudo prospectivo que avaliou os resultados para PICCs de triplo lúmens foi encerrado prematuramente após a TVP ser identificada em 58% dos pacientes. Destes, 20% mostraram-se sintomáticos e 10% tiveram as veias profundas acometidas [80].

Usar o menor número de lúmens e definir o tamanho de cateter compatível com o vaso para atender às necessidades clínicas é, portanto, recomendado pelas diretrizes[1].

### **Fatores relacionados a inserção do Cateter Central de Inserção Periférica**

O uso de ultrassom é recomendado para guiar a inserção de PICC. Essa prática está associada ao aumento da assertiva da veia e conseqüente menor lesão endotelial ligada a menos tentativas de punção e associa-se a taxas mais reduzidas de TVP relacionada a PICC, menores taxas de flebite e TVP[37,40].

A localização da ponta do cateter é outro fator importante do dispositivo. A ponta do PICC deve ficar na junção cavoatrial (JCA) onde o fluxo sanguíneo é maior e o risco de TVP é o mais baixo[81]. PICCs que não posicionam-se neste local (ou seja, aqueles no terço médio a proximal da veia cava superior) estão associados a taxas sete vezes maiores de TVP[82]. Tecnologia de navegação e localização de ponta são métodos que garantem o posicionamento adequado da ponta do PICC e podem reduzir a incidência de TVP.

A colocação de PICCs usando tecnologia eletrocardiográfica (uma técnica que localiza a ponta do PICC no nó sinoatrial que reside próximo a junção cavoatrial/ átrio direito) ajuda a garantir a posição ideal da ponta[41]. Em uma análise secundária de um registro prospectivo, a incidência geral de TVP entre 42.687 pacientes com PICCs foi de 1,3 %[83]. Cerca de metade dos PICCs foram confirmados radiograficamente, e a outra confirmada por eletrocardiografia. Após o ajuste para outros fatores de risco de TVP (por exemplo, cateter maior tamanho, história de TVP e câncer), a orientação

eletrocardiográfica foi associada a um menor risco de TVP relacionada ao PICC em comparação com a imagem radiográfica (OR 0,74, IC 95%, 0,58-0,93; P=0,0098. Esses achados sugerem que a orientação eletrocardiográfica pode não apenas trazer benefícios relacionadas à exposição radiográfica, mas também à segurança em relação à TVP.

## **2.6 Estratificação de risco para trombose relacionada ao Cateter Central de Inserção Periférica**

A aplicação de escores preditores de risco para desenvolvimento de TVP relacionada ao PICC auxilia a identificar pacientes com maior predisposição para desenvolvimento dessa complicação, permitindo implementar intervenções para minimizar ou evitar, e até mesmo contraindicar sua inserção. Além disso, o uso desses escores também podem informar a duração e a intensidade do tratamento com anticoagulantes em pacientes que apresentam TVP, considerando os cursos prolongados para determinados grupos[10].

Um grupo de pesquisadores da China, a partir de uma revisão de dados retrospectiva com 320 pacientes que receberam PICC, identificou fatores de risco associados a TVP e propôs um modelo de nomograma preditor de risco. Quatro componentes mostraram-se como fatores preditores de risco de TVP relacionada ao PICC: 1) história prévia de quimioterapia; 2) contagem de plaquetas; 3) valores de D-dímeros; 4) escore que quantifica o bem estar geral dos pacientes - *Karnofsky performance scores* (KPS)[14].

Nessa mesma linha, um grupo de pesquisadores de Michigan propôs um escore de estratificação de risco para ocorrência de TVP em pacientes que receberam PICC denominado “*The Michigan Risk Score*”. Trata-se de um escore desenvolvido a partir da observação de 23 mil pacientes que receberam PICC. Nesse estudo, cinco fatores foram associados com TVP: história de TVP das extremidades superiores ou inferiores, número de lumens do PICC, contagem de glóbulos brancos  $> 12.0 \times 10^9/\mu\text{L}$ , câncer ativo e presença de outro CVC[10].

## **2.7 Boas práticas na inserção de Cateter Central de Inserção Periférica e redução de trombose**

Em 2021, a *Infusion Nurses Society* publicou recomendações de boas práticas clínicas que incluía estratégias para redução incidência de TVP venosa relacionada ao PICC[1]:

- Uso do ultrassom: permite a visualização do vaso a ser puncionado, aumentando sucesso da punção e reduzindo lesão endotelial. Além disso, seu uso possibilita a escolha do calibre do cateter adequado ao lúmen do vaso, que pode ocupar até 45% da sua luz[1,84];

- Técnica de *Seldinger* modificada: reduz a lesão endotelial. Essa técnica consiste na inserção de uma fina agulha no vaso, seguida da passagem de fio guia, que irá fornecer a rota para o dilatador alargar a pele e a veia[36];

- Punção do PICC em Zona ZIM: região delimitada entre o terço médio do epicôndilo medial e da linha axilar, mantém o cateter afastado da fossa cubital, zona de flexão do braço que promove atrito do cateter na veia do paciente. Dentre as principais vantagens, essa região apresenta menor concentração de pelos, menor umidade, ausência de compressão direta em óstio de inserção do PICC, melhor local para aderência de curativos e dos dispositivos de estabilização dos cateteres sem sutura. A zona vermelha corresponde à porção inicial do braço, próxima a fossa antecubital, área de compressão como resultado da flexão da articulação do cotovelo. A compressão pode levar ao movimento do cateter, sangramento, equimose e irritação da veia. Por fim, a zona amarela corresponde à região da parte superior do braço, tendo início no final da zona verde e terminando na linha axilar. Nessa região, a concentração de pelos e umidade são maiores, o que propicia a colonização bacteriana e dificulta a aderência de curativos e dispositivos de fixação sem sutura[39].

- Posição da ponta do PICC em junção cavo atrial: região com menor estase venosa, reduzindo risco de formação de trombos[85];

- Por último, recomenda que pacientes sejam estratificados quanto ao risco para desenvolver TVP relacionada ao PICC[1].

Uma meta-análise de 31 estudos demonstrou que, ao aderir às melhores práticas, as preocupações relacionadas aos PICCs e ao risco de TVP são minimizadas: PICC foi associado a um risco aumentado de TVP (razão de risco = 2,08; IC 95%: 1,47-2,94); no entanto, cateteres centrais de menor diâmetro e de lúmen único inseridos periféricamente não foram mais associados a risco aumentado. O risco absoluto de TVP foi calculado em 2,3% e 3,9% para PICCs de menor diâmetro e cateteres centrais inseridos centralmente, respectivamente[6].

O uso de tecnologias, como a orientação eletrocardiográfica para inserção do PICC, também demonstrou reduzir a incidência de TVP. Um total de 42.687 PICCs (21.098 radiologia vs. 21.589 eletrocardiográficos) foram incluídos no estudo. A orientação eletrocardiográfica foi associada a uma redução na TVP relacionada ao

cateter central inserido periféricamente em comparação com a imagem radiográfica (OR 0,74; IC 95%, 0,58-0,93; P = 0,0098)[83].

## **2.8 Diagnóstico de trombose relacionada ao Cateter Central de Inserção**

### **Periférica**

A TVP relacionada ao PICC ocorre predominantemente nos primeiros sete a 14 dias após a inserção do cateter e estima-se que apenas 3 a 10% destes pacientes apresentam sintomas relacionados a este evento[9]. Seu diagnóstico deve ser orientado pela suspeita clínica, que por sua vez pode ser avaliada por meio de modelos de predição de risco[86].

Os sinais e sintomas de TVP devem ser verificados para realizar o diagnóstico precocemente: dor ou edema no membro do acesso, ombro, pescoço ou peito; dificuldade com o movimento do pescoço ou da extremidade. Além disso, deve-se verificar a medida externa do PICC e comparar com a medida documentada na inserção, com objetivo de verificar a ocorrência de deslocamento, que é um fator de risco para TVP[1].

O diagnóstico de TVP tem várias limitações, visto que depende da presença de sinais ou sintomas clínicos para realização de testes confirmatórios. O desenvolvimento de dor e edema associado à TVP relacionada ao PICC é frequentemente um achado tardio. Além disso, o tromboembolismo pulmonar pode ocorrer antes do desenvolvimento dos sintomas. Somado a isso, algumas veias profundas da extremidade superior são inacessíveis à ultrassonografia, pois estão localizadas dentro da cavidade torácica. Essas limitações são relevantes na medida em que atrasam o diagnóstico e, conseqüentemente, início do tratamento[13,87].

O doppler deve ser utilizado para confirmação de TVP relacionada ao PICC. A venografia com injeção de contraste, a venografia por tomografia computadorizada ou a venografia por ressonância magnética também podem ser usadas para avaliar as veias que estão abaixo da clavícula ou das costelas[86].

O termo TVP relacionada ao cateter deve ser reservado para evidências radiográficas de trombose envolvendo a veia em que um cateter se localiza. Como é o caso da maioria das TVP, seu diagnóstico relacionado ao PICC é melhor identificado por ultrassonografia de compressão ou ultrassonografia duplex ou Doppler aprimorada para tromboes de extremidades[88]. Trombo visível na veia em que o cateter reside, ausência de compressibilidade ou reversão do fluxo sanguíneo são achados radiográficos comumente relatados no cenário de TVP relacionada ao PICC.



Uma revisão sistemática de 793 pacientes relatou uma sensibilidade e especificidade do ultrassom de compressão de 97% e 96%, respectivamente[89]. No entanto, o desempenho reduz significativamente para trombozes centrais envolvendo as veias subclávia ou torácica quando as estruturas anatômicas e a profundidade do vaso limitam a compressão e a visualização. Se a suspeita de TVP permanecer alta, apesar da ultrassonografia negativa, testes adicionais são recomendados usando venografia (tomografia computadorizada, baseada em cateter) com ou sem o uso de D-dímero altamente sensível[88].

A maior parte da TVP relacionada ao PICC não ocorre no local da inserção, mas nas veias profundas da extremidade superior, geralmente na junção das veias axilar e subclávia. A embolia pulmonar é rara com TVP relacionada ao PICC. No entanto, o uso de PICC foi vinculado ao desenvolvimento de trombose de membros inferiores e pode aumentar o risco de embolia pulmonar com esta localização. O mecanismo preciso de como os PICCs estão ligados à TVP dos membros inferiores não está claro, mas o fato de que os coágulos das extremidades inferiores são mais frequentemente sintomáticos e mais fáceis de detectar[90].

## **2.9 Tratamento da trombose venosa relacionada ao Cateter Central de Inserção Periférica**

As diretrizes para o tratamento de TVP recomendam pelo menos três meses de anticoagulação sistêmica ininterrupta quando envolve veias profundas da extremidade superior (braquial, axilar, subclávia)[88,91]. Tanto a varfarina quanto a heparina de baixo peso molecular podem ser utilizadas para o tratamento de pacientes com TVP relacionada ao PICC[92].

As técnicas intervencionistas também podem ser utilizadas no tratamento, especialmente se a TVP for extensa ou se houver preocupação com flegmasia. A trombólise pode ser considerada para pacientes que atendem aos seguintes critérios: sintomas graves que não melhoram com anticoagulação, TVP abrangendo as veias subclávia e axilar, sintomas <14 dias, expectativa de vida > 1 ano e baixo risco de sangramento[88].

Não está recomendada a retirada do PICC em pacientes com TVP quando o cateter estiver posicionado corretamente na JCA, funcional, permeável e sem evidência de infecção[1].

A anticoagulação profilática para prevenção de TVP relacionada ao PICC não está estabelecida. A heparina de baixo peso molecular foi associada a uma redução na TVP

relacionada ao PICC sintomática para pacientes com câncer; no entanto, seu efeito na mortalidade é inconclusivo; recomenda-se avaliar os riscos de sangramento e trombocitopenia versus o benefício de reduzir o risco de TVP relacionada ao PICC[93].

Pacientes com PICC devem ser encorajados a utilizar estratégias não farmacológicas para prevenção de TVP sempre que possível, incluindo-se a mobilização precoce da extremidade a qual foi inserido o cateter, realização de atividades normais da vida diária, exercícios leves para os membros e hidratação adequada[94].

### 3. JUSTIFICATIVA

A incidência de TVP relacionada ao PICC vem reduzindo devido a evolução tecnológica, a qualificação dos profissionais e a adesão às boas práticas de cuidado durante todo o tratamento para o qual esse dispositivo foi indicado.

Entretanto, quando ocorre, a TVP pode cursar com complicações, prolongar a internação e custos hospitalares. Seu diagnóstico é tardio devido aos sinais e sintomas que não ocorrem imediatamente a esse evento. Nesse contexto, a identificação de biomarcadores que possam mostrar-se como eventuais preditores de TVP previamente ao desenvolvimento de sintomas clínicos, representa um importante avanço no conhecimento fisiopatológico deste evento.

Diante das evidências até aqui apresentadas, identifica-se que não há consenso na literatura sobre quais biomarcadores podem estar potencialmente relacionados à TVP relacionada ao PICC e nenhuma revisão sistemática foi realizada com este objetivo.

Com isso, esta revisão sistemática e meta-análise objetivou responder às seguintes questões de pesquisa:

-Há associação entre os níveis de biomarcadores sanguíneos, como D-dímeros, P-selectina solúvel, fator VIII, contagem de plaquetas, inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1) e a ocorrência de TVP relacionada ao PICC?

- Há associação entre níveis de biomarcadores inflamatórios, como proteína C reativa, contagem de leucócitos e ocorrência de TVP relacionada ao PICC?

Os resultados deste estudo apresentam relevância e podem auxiliar os profissionais a identificar os pacientes com maior risco de TVP, além de buscar uma melhor qualidade de assistência e uma prática clínica mais segura.

#### 4. OBJETIVO

Esse estudo teve como objetivo identificar a associação entre os níveis de potenciais biomarcadores que refletem a ativação do sistema sanguíneo (D-dímeros, produto de degradação do fibrinogênio, tempo de tromboplastina parcial ativada, fibrinogênio, contagem de plaquetas, inibidor do ativador do plasminogênio-1), sistema inflamatório (proteína C reativa, contagem de leucócitos) e a ocorrência de TVP relacionada ao PICC.

## 5. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Gorski L, Hadaway L, Hagle ME, McGoldrick M, Orr M, Doellman D. Infusion Therapy Standards of Practice Reviewers [Internet]. *J. Infus. Nurs.* 2021. Available from: <https://library.ins1.org/hai13r/3%0Ahttps://source.yiboshi.com/20170417/1492425631944540325.pdf>
2. Chopra V, Flanders S a, Saint S. The problem with peripherally inserted central catheters. *JAMA J Am Med Assoc* [Internet]. 2012;308:1527–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23073947>
3. Chopra V, Flanders SA, Saint S, Woller SC, O’Grady NP, Safdar N, et al. The Michigan appropriateness guide for intravenous catheters (MAGIC): Results from a multispecialty panel using the RAND/UCLA Appropriateness Method. *Ann Intern Med.* 2015;163:S1–39.
4. O’Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e162–e193.
5. Cotogni P, Pittiruti M. Focus on peripherally inserted central catheters in critically ill patients. *World J Crit Care Med* [Internet]. 2014;3:80–95. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4220141/pdf/WJCCM-3-80.pdf>
6. Schears GJ, Ferko N, Syed I, Arpino J, Alsbrooks K. Peripherally inserted central catheters inserted with current best practices have low deep vein thrombosis and infection risk compared with centrally inserted central catheters : A contemporary meta-analysis. *J Vasc Access.* 2020;1–17.
7. Chopra V, Anand S, Hickner A, Buist M, Rogers MAM, Saint S, et al. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;382:311–25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23697825>
8. Rajasekhar A, Streiff MB, Streiff MB. How We Treat Central Venous Access Device Thrombosis. 2017.
9. Chopra V, Fallouh N, Mcguirk H, Salata B, Healy C, Kabaeva Z, et al. Patterns , risk factors and treatment associated with PICC-DVT in hospitalized adults : A nested case – control study ☆. *Thromb Res* [Internet]. Elsevier B.V.; 2015;135:829–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2015.02.012>
10. Chopra V, Kaatz S, Conlon A, Paje D, Grant PJ, Rogers MAM, et al. The Michigan Risk Score to predict peripherally inserted central catheter-associated thrombosis. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2017;15:1951–62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28796444>
11. Fallouh N, Mcguirk HM, Flanders SA, Chopra V. Peripherally Inserted Central Catheter-associated Deep Vein Thrombosis : A Narrative Review. *Am J Med* [Internet]. Elsevier Inc; 2015;128:722–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.01.027>

12. Ramacciotti E, Blackburn S, Hawley AE, Vandy F, Ballard-lipka N, Stabler C, et al. Evaluation of Soluble P-Selectin as a Marker for the Diagnosis of Deep Venous Thrombosis. *Clin Appl Thromb*. 2011;17:425–31.
13. Kucher N. Deep-Vein Thrombosis of the Upper Extremities. *N Engl J Med* [Internet]. 2011;364:861–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21366477>
14. Hao N, Xie X, Zhou Z, Li J, Kang L, Wu H, et al. Nomogram predicted risk of peripherally inserted central catheter related thrombosis. *Sci Rep* [Internet]. Springer US; 2017;7:6344. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17968019>
15. Koo CM, Vissapragada R, Sharp R, Nguyen P, Ung T, Solanki C, et al. ABO blood group related venous thrombosis risk in patients with peripherally inserted central catheters. *Br J Radiol*. 2018;91:1–6.
16. Wilson JD, Guardiola JH, Simonak B, Wenhold J. Does hyperglycemia affect risk of peripherally inserted central catheter-related upper extremity venous thrombosis? *J Infus Nurs*. 2018;41:176–9.
17. Jansen F, Straaten H van der, Roest M, Haas F, Groot P de, Fijnheer R. Elevated levels of D-dimer and fragment 1+2 upon central venous catheter insertion and factor V Leiden predict subclavian vein thrombosis. *Haematologica*. 2005;90:1–6.
18. Boersma RS, Hamulyak K, Oerle R Van, Tuinenburg A, Cate-hoek AJ, Schouten HC. Biomarkers for Prediction of Central Venous Catheter Related-Thrombosis in Patients With Hematological Malignancies. *Clin Appl Thromb*. 2016;22:779–84.
19. Meyer BM. Developing an Alternative Workflow Model for Peripherally Inserted Central Catheter Placement. *J Infus Nurs* [Internet]. 2012;35:34–42. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00129804-201201000-00005>
20. O’Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011;52:e162–e193. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3106269/>
21. Conselho Federal de Enfermagem. Resolução COFEN 258 / 2001. COFEN [Internet]. 2001; Available from: <http://www.helpa-prometheus.gr/διαγνωστικές-εξετάσεις-για-τον-καρκί/>
22. Ratz D, Shader S, Vaughn VM. Vascular Access Specialist Training , Experience , and Practice in the United States. *Infus Nurses Soc*. 2017;40.
23. Moureau NL. Vessel Health and Preservation : The Right Approach for Vascular Access. Suíça: Springer Open; 2019.
24. PJ C, Higgins N, ML C, G M, CM R, Carr. Vascular access specialist teams for device insertion and prevention of failure (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:1–36.
25. Walker G, Todd A. Nurse-led PICC insertion: is it cost effective? *Br J Nurs*. 2013;22:9–15.
26. Krein SL, Kuhn L, Ratz D, Chopra V. Use of Designated Nurse PICC Teams and CLABSI Prevention Among U.S. Hospitals: A Survey-Based Study. *J Patient Saf*. 2015;00:1–3.
27. Qian H, Liu J, Xu C, Zhu W, Chen L. Predisposing factors and effect of bundle

- nursing in PICC-related upper extremity deep venous thrombosis in patients with non-Hodgkin's lymphoma undergoing chemotherapy. *Am J Transl Res*. 2021;13:9679–86.
28. Hunter M. Peripherally Inserted Central Catheter Placement @ the Speed of Sound. *Nutr Clin Pract [Internet]*. 2007;22:406–11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17644694>
29. Tejedor SC, Tong D, Stein J, Payne C, Dressler D, Xue W, et al. Temporary Central Venous Catheter Utilization Patterns in a Large Tertiary Care Center Tracking the “Idle Central Venous Catheter.” *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33:50–7.
30. Chopra V, O'Horo JC, Rogers MAM, Maki DG, Safdar N. The Risk of Bloodstream Infection Associated with Peripherally Inserted Central Catheters Compared with Central Venous Catheters in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34:908–18.
31. Anstett M, Royer T. The Impact of Ultrasound on PICC Placement. *J Assoc Vasc Access*. 2003;8:24–6.
32. Smith SN, Moureau N, Vaughn VM, Boldenow T, Kaatz S, Grant PJ, et al. Patterns and Predictors of Peripherally Inserted Central Catheter Occlusion: The 3P-O Study. *J Vasc Interv Radiol [Internet]*. Elsevier, Inc; 2017;28:749-756.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2017.02.005>
33. Rabelo-Silva ER, Lourenço SA, Maestri RN, Candido da Luz C, Carlos Pupin V, Bauer Cechinel R, et al. Patterns, appropriateness and outcomes of peripherally inserted central catheter use in Brazil: a multicentre study of 12 725 catheters. *BMJ Qual Saf*. 2022;1–10.
34. Chopra V, Anand S, Krein SL, Chenoweth C. Bloodstream Infection , Venous Thrombosis , and Peripherally Inserted Central Catheters : Reappraising the Evidence. *AJM [Internet]*. Elsevier Inc.; 2012;125:733–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.04.010>
35. Hoshal VL. Total Intravenous Nutrition With Peripherally Inserted Silicone Elastomer Central Venous Catheters. *Arch Surg*. 1975;110:644–6.
36. Moureau N. Modified Seldinger Insertion technique for PICC Insertion: The New Wave for Nurses. *J Vasc Access Devices [Internet]*. 2000;5:3–4. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083008100707771>
37. Li J, Fan YY, Xin MZ, Yan J, Hu W, Huang W hua, et al. A randomised, controlled trial comparing the long-term effects of peripherally inserted central catheter placement in chemotherapy patients using B-mode ultrasound with modified Seldinger technique versus blind puncture. *Eur J Oncol Nurs [Internet]*. Elsevier Ltd; 2014;18:94–103. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejon.2013.08.003>
38. Sharp R, Cummings M, Fielder A, Mikocka-Walus A, Grech C, Esterman A. The catheter to vein ratio and rates of symptomatic venous thromboembolism in patients with a peripherally inserted central catheter (PICC): A prospective cohort study. *Int J Nurs Stud [Internet]*. Elsevier Ltd; 2015;52:677–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2014.12.002>
39. Dawson RB. PICC Zone Insertion Method™ (ZIMTM): A Systematic Approach to Determine the Ideal Insertion Site for PICCs in the Upper Arm. *J Assoc Vasc Access [Internet]*. 2011;16:156–65. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1552885511700228>

40. Katheria AC, Fleming SE, Kim JH. A randomized controlled trial of ultrasound-guided peripherally inserted central catheters compared with standard radiograph in neonates. *J Perinatol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2013;33:791–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2013.58>
41. Baldinelli F, Capozzoli G, Pedrazzoli R, Marzano N. Evaluation of the correct position of peripherally inserted central catheters: Anatomical landmark vs. electrocardiographic technique. *J Vasc Access*. 2015;16:394–8.
42. Balsorano P, Virgili G, Villa G, Pittiruti M, Romagnoli S, Gaudio AR De. Peripherally inserted central catheter–related thrombosis rate in modern vascular access era—when insertion technique matters: A systematic review and meta-analysis. *J Vasc Access*. 2019;1–10.
43. Thornburg CD, Smith PB, Laura M, Cotten CM, Benjamin DK. Association between thrombosis and bloodstream infection in neonates with peripherally inserted catheters. *Thromb Res*. 2008;122:782–5.
44. Gonsalves CF, Eschelmann DJ, Sullivan KL, Dubois N. Incidence of Central Vein Stenosis and Occlusion Following Upper Extremity PICC and Port Placement. *Cardiovasc Interv Radiol*. 2003;26:123–7.
45. Ters M El, Schears GJ, Taler SJ, Williams AW, Albright RC, Jenson BM, et al. Association Between Prior Peripherally Inserted Central Catheters and Lack of Functioning Arteriovenous Fistulas: A Case-Control Study in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 2013;60:601–8.
46. McGill RL, Tsukahara T, Bhardwaj R, Kapetanios AT, Marcus RJ. Inpatient venous access practices: PICC culture and the kidney patient. *J Vasc Access*. 2015;16:206–10.
47. Ong B, Gibbs H, Catchpole I, Hetherington R, Harper J. Peripherally inserted central catheters and upper extremity deep vein thrombosis. *Australas Radiol* [Internet]. 2006;50:451–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16981942>
48. Furie B FB. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Engl J Med*. 1992;326:800–6.
49. Pinelli F, Balsorano P. Catheter-related thrombosis natural history in adult patients: a tale of controversies, misconceptions, and fears. *J Vasc Access*. 2020;21:405–7.
50. Theoharis CGA, Dasika NL. Jugular Vein Catheter Placement: Histologic Features and Development of Catheter-related (Fibrin) Sheaths in a Swine Model. *Radiology*. 2006;240:427–34.
51. Nifong TP, Mcdevitt TJ. The Effect of Catheter to Vein Ratio on Blood Flow Rates in a Simulated Model of Peripherally Inserted Central Venous Catheters. *Chest* [Internet]. The American College of Chest Physicians; 2011;140:48–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-2637>
52. Geerts W. Central venous catheter – related thrombosis. *Am Soc Hematol*. 2014;1:306–11.
53. Ottani F, Galvani M. Prognostic role of hemostatic markers in acute coronary syndromes patients. *Clin Chim Acta*. 2001;311:33–9.
54. Pan L, Zhao Q, Yang X. Risk factors for venous thrombosis associated with peripherally inserted central venous catheters. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7:5814–9.
55. Liang YJ, Tang LQ, Sun XS, Fan YY, Yan JJ, Du YY, et al. Symptomatic venous

- thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters predicts a worse survival in nasopharyngeal carcinoma: Results of a large cohort, propensity score-matched analysis. *BMC Cancer*. *BMC Cancer*; 2018;18:1–9.
56. Hoffman M, 3rd MD. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*. 2001;85:958–65.
57. Smyth SS, McEver RP, Weyrich AS, Morrell CN, Hoffman MR, Arepally GM, French PA, Dauerman HL BR 2009 PCP. Platelet functions beyond hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2009;1759–66.
58. Ahn DH, Illum HB, Wang DH, Sharma A, Dowell JE. Upper extremity venous thrombosis in patients with cancer with peripherally inserted central venous catheters: A retrospective analysis of risk factors. *J Oncol Pract*. 2013;9.
59. Maneval RE, Clemence BJ. Case report: Inflammatory bowel disease and thrombosis. *J Infus Nurs*. 2016;39:151–7.
60. Bhargava M, Broccard S, Bai Y, Wu B, Dincer EH. Risk factors for peripherally inserted central catheter line – related deep venous thrombosis in critically ill intensive care unit patients. *SAGE Open Med*. 2020;8:1–5.
61. Kapoor S, Opneja A, Nayak L, Cleveland H. The Role of Neutrophils in Thrombosis. *Thromb Res*. 2019;170:87–96.
62. Shi Y, Wen L, Zhou Y, Tao S. Thrombotic risk factors in patients undergoing chemotherapy via peripherally inserted central catheter. *J Int Med Res*. 2014;42:863–9.
63. Song X, Lu H, Chen F, Bao Z, Li S, Li S. A longitudinal observational retrospective study on risk factors and predictive model of PICC associated thrombosis in cancer patients. *Sci Rep [Internet]*. Springer US; 2020;20:1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-67038-x>
64. Litvinov RI, Pieters M, Lange-Loots Z de, John W Weisel. Fibrinogen and Fibrin. *Subcell Biochem*. 2021;96:471–501.
65. Fu X, Lu P, Ye G, Wang C. Analysis of the risk factors of peripherally inserted central catheter-associated venous thrombosis after chemotherapy in patients with lung cancer. *Int J Clin Exp Med*. 2019;12:5852–9.
66. Liem TK, Yanit KE, Moseley SE, Landry GJ, Deloughery TG, Rumwell CA, et al. Peripherally inserted central catheter usage patterns and associated symptomatic upper extremity venous thrombosis. *J Vasc Surg [Internet]*. Elsevier Inc.; 2012;55:761–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2011.10.005>
67. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70.
68. Liu W, He L, Zeng W, Yue L, Wei J, Zeng S, et al. Peripherally inserted central venous catheter in upper extremities leads to an increase in D-dimer and deep vein thrombosis in lower extremities. *Thromb J. Thrombosis Journal*; 2021;19:1–8.
69. Kang J, Sun W, Li H, Chen W. Validation of Michigan risk score and D-dimer to predict peripherally inserted. *J Vasc Access*. 2021;1–6.
70. Favaloro EJ, Bahraini M, Rad F. Standardization of Prothrombin Time / International Normalized Ratio ( PT / INR ). *Int J Lab Hematol*. 2021;43:21–8.
71. Arthur C. Guyton, John E. Haal. *Tratado de Fisiología médica*. 2021.



72. Joffe H, Kucher N, Tapson V, Godhaber S. Upper-extremity deep vein thrombosis: a prospective registry of 592 patients. *Circulation*. 2004;10:1605–11.
73. Stegenga ME, Crabben SN Van Der, Levi M, Vos AF De, Tanck MW, Sauerwein HP, et al. Hyperinsulinemia Impairs Fibrinolysis in Healthy Humans. *Diabetes*. 2006;55:1807–12.
74. Ceriello A, Pathology C. Coagulation activation in diabetes mellitus: the role of hyperglycaemia and therapeutic prospects. *Diabetologia*. 1993;36:1119–25.
75. Maneval RE, Clemence BJ. Risk factors associated with catheter-related upper extremity deep vein thrombosis in patients with peripherally inserted central venous catheters: A prospective observational cohort study: Part 2. *J Infus Nurs*. 2014;37:260–8.
76. Marnejon T, Angelo D, Abdou AA, Gemmel D. Risk factors for upper extremity venous thrombosis associated with peripherally inserted central venous catheters. *J Vasc Access*. 2012;13:231–8.
77. Aw A, Carrier M, Koczerginski J, Mcdiarmid S, Tay J. Incidence and predictive factors of symptomatic thrombosis related to peripherally inserted central catheters in chemotherapy patients. *Thromb Res* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;130:323–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2012.02.048>
78. Evans RS, Sharp JH, Linford LH, Lloyd JF, Tripp JS, Jones JP, et al. Risk of symptomatic DVT associated with peripherally inserted central catheters. *Chest* [Internet]. The American College of Chest Physicians; 2010;138:803–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0154>
79. Bonizzoli M, Batacchi S, Cianchi G, Zagli G, Lapi F, Tucci V, et al. Peripherally inserted central venous catheters and central venous catheters related thrombosis in post-critical patients. *Intensive Care Med*. 2011;37:284–9.
80. Trerotola SO, Stavropoulos SW, Mondschein JI, Patel AA, Fishman N, Fuchs B, et al. Triple-Lumen Peripherally Inserted Central Catheter in Patients in the Critical Care Unit: Prospective Evaluation. *Radiology* [Internet]. 2010;256:312–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20574104>
81. Amerasekera SSH, Jones CM, Patel R, Cleasby MJ. Imaging of the complications of peripherally inserted central venous catheters. *Clin Radiol* [Internet]. The Royal College of Radiologists; 2009;64:832–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2009.02.021>
82. Luciani A, Clement O, Halimi P, Goudot D, Portier F, Bassot V, et al. Catheter-related Upper Extremity Deep Venous Thrombosis in Cancer Patients: A Prospective Study Based on Doppler US. *Radiology*. 2001;220:655–60.
83. Kleidon TM, Nurs M, Rne P, Ma JH, Rickard CM, Ullman AJ, et al. Peripherally Inserted Central Catheter Thrombosis Following placement via electrocardiography vs. traditional methods: an analysis of 42,687 patients. *Am J Med* [Internet]. Elsevier Inc.; 2020;134:e79–88. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.06.010>
84. Stokowski G, Steele D, Wilson D. The use of ultrasound to improve practice and reduce complication rates in peripherally inserted central catheter insertions: final report of investigation. *J Infus Nurs* [Internet]. 2009;32:145–55. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19444022>
85. Petersen J, Delaney JH, Brakstad MT, Rowbotham RK, Bagley CM. Silicone

- venous access devices positioned with their tips high in the superior vena cava are more likely to malfunction. *Am J Surg* [Internet]. 1999;178:38–41. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002961099001245>
86. Grant JD, Stevens SM, Woller SC, Lee EW, Kee ST, Liu DM, et al. Diagnosis and management of upper extremity deep-vein thrombosis in adults. *Thromb Haemost.* 2012;108:1097–108.
87. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Schünemann HJ, Gutterman DD, Lewis SZ. Introduction to the ninth edition: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141:48S-52S.
88. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, King HBMHCS, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest.* 2016;149:315–52.
89. Di Nisio M, Van Sluis GL, Bossuyt PMM, Büller HR, Porreca E, Rutjes AWS. Accuracy of diagnostic tests for clinically suspected upper extremity deep vein thrombosis: A systematic review. *J Thromb Haemost.* 2010;8:684–92.
90. Greene MT, Flanders SA, Woller SC, Bernstein SJ, Chopra V. The Association between PICC Use and Venous Thromboembolism in Upper and Lower Extremities. *Am J Med* [Internet]. Elsevier Inc; 2015;128:986-993.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.03.028>
91. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141:e419S-e496S.
92. Lee AYY, Peterson EA. Treatment of cancer-associated thrombosis. *Blood.* 2013;122:2310–7.
93. La K, Ig T, Mb H, Cf M, Barba M, Ved Y, et al. Anticoagulation for people with cancer and central venous catheters ( Review ). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6.
94. Yacopetti N. Central Venous Catheter-Related Thrombosis: a Systematic Review. *J Infus Nurs.* 2010;31:241–8.