

UNIMED-RIO

Recomendações Médicas

Drotrecogina Alfa Ativada



Drotrecogina Alfa Ativada

DATA DA ÚLTIMA ATUALIZAÇÃO: 05/2006

- Coordenação: Dra. Claudia Cantanheda
- Superintendência Médica: Dr. Eduardo Assis
- Gerência Médica: Dra. Valéria Azevedo

GRUPO DE ESTUDO:

- Responsáveis técnicos: Dr. Vitor André Romão e Dra. Claudia Cantanheda.

ESPECIALIDADES ENVOLVIDAS: Medicina Intensiva, Infectologia e Clínica Geral.

QUESTÃO CLÍNICA OU MÉRITO: A drotrecogina alfa ativada é segura e efetiva no tratamento da sepse grave?

ENFOQUE: Tratamento

Introdução

A Seps se corresponde à presença de SIRS (Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica) associada à infecção já diagnosticada ou fortemente presumida. A Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS) é definida como a presença de dois ou mais dos seguintes quadros de inflamação sistêmica:

1. febre ou hipotermia.
2. leucocitose (contagem de leucócitos maior que 12.000 mm³) ou leucopenia (contagem de leucócitos menor que 4.000 mm³).
3. taquicardia.
4. taquipnéia (frequência respiratória maior que 20 respirações por minuto), ou hiperventilação (pCO₂ menor que 32 mmHg) (Bone et al, 2002; ACCP/SCCM 2002).

A Seps grave é a seps associada à disfunção orgânica, hipoperfusão ou hipotensão arterial. O choque séptico é a fase evolutiva da seps grave, onde o doente, apesar de adequada ressuscitação volêmica, persiste com sinais de hipoperfusão tecidual que podem estar associados à acidose metabólica, com lactato elevado, alteração do estado mental, sendo mandatório o início de drogas vasopressoras.

Dados epidemiológicos coletados por diversos autores em todo o mundo mostram que 10% a 27% dos pacientes internados em unidade de terapia intensiva geral têm choque séptico, com mortalidade que varia de 50% a 60%.

Em estudo publicado por Angus e col. (Crit Care Med 2001) foi demonstrado que nos EUA ocorrem aproximadamente 750.000 casos de seps por ano, com 215.000 mortes/ano. Nos últimos dez anos, dados epidemiológicos americanos mostram aumento de incidência de 91,3% de seps nas UTIs daquele país.

A mortalidade desta doença é maior que a de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, câncer de mama e cólon e Aids. Quase se equipara à mortalidade por síndrome coronariana aguda.

No Brasil, dados coletados por Silva e col. (Crit Care 2004) mostram incidência de seps grave em torno de 27% em pacientes com mais de 24 horas de internação em UTI e uma mortalidade em 28 dias de 47%.

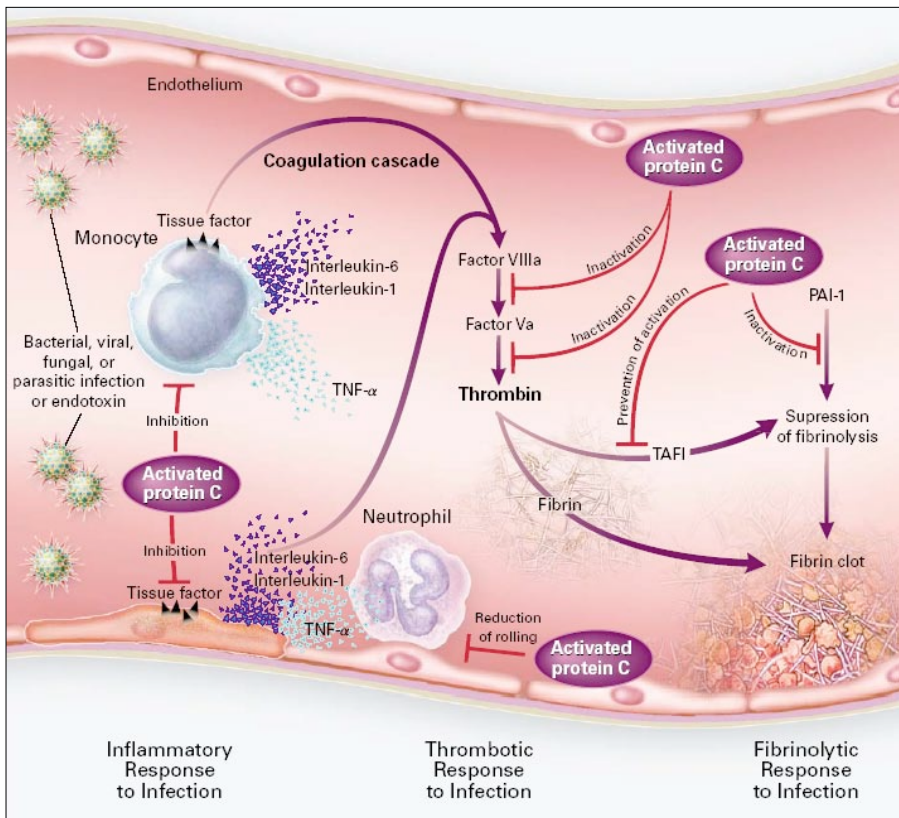
Baseado nos resultados do estudo PROWESS, a drotrecogina alfa (ativada), ou proteína C ativada humana recombinante (Xigris®), reduziu significativamente a mortalidade em 28 dias nos pacientes com seps grave tratados com a medicação durante 96 horas em relação ao grupo placebo.

A proteína C ativada ou drotrecogina alfa tem ação anti-trombótica prevenindo trombose microvascular, congestão vascular e falência de órgãos. Além disso, também tem ação antiinflamatória através da inibição da geração do fator necrose tumoral alfa e interleucina – 1, diminui a adesão dos neutrófilos mediada pela seletina ao endotélio vascular lesado e diminui a produção de citocinas pró-inflamatória.

O estudo PROWESS também mostrou que o tratamento é associado com aumento do risco de sangramentos ($p=0.06$), portanto a indicação deve ser precisa, minimizando o risco dos efeitos adversos, algumas vezes fatais.

Finalmente a indicação dessa droga deve preencher diversos critérios e muitas são as contra-indicações, já que diversas situações, aparentemente de alto risco, não foram avaliadas e, portanto, excluídas dos estudos com a drotrecogina alfa ativada.

Os Múltiplos mecanismos de ação da proteína C ativada endógena



(Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF. Efficacy and safety of recombinant human activated protein c for severe sepsis. N Engl J Med 2001; 344:699-709)

Metodologia

1. Bases de dados pesquisadas: Medline, Pubmed, Scielo, Cochrane Library, Revistas eletrônicas(<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=522852&blobtype=pdf>,http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11700394&dopt=Abstract) The New England Journal of Medicine, Agency for Healthcare Research and Quality, Blue Cross Blue Shield Association, National Guideline Clearinghouse, The Health Services Technology/Assessment Texts (HSTAT).
2. Descritores utilizados: Sepse, choque séptico, drotrecogina alfa ativada, recombinant human activated protein C, Brazilian Sepsis Epidemiological Study, Consenso Brasileiro de Sepse, cost-effectiveness drotrecogina alfa.
3. Desenhos dos estudos procurados: Revisão sistemática com homogeneidade de ensaios clínicos controlados e Metanálise, Randomizados, Coorte, Guidelines e estudos de análise econômica.
4. População Incluída e excluída: pacientes portadores ou sob forte suspeição de ter infecção detectada clinicamente e que apresentassem os seguintes critérios dentro de um período de 24 horas: três ou mais sinais de inflamação sistêmica e disfunção induzida pela sepsis em ao menos um órgão ou sistema, cujo início não ultrapassasse 24 horas. Os pacientes tinham que iniciar o tratamento dentro de 24 horas após preencherem os critérios de inclusão. Os pacientes incluídos foram randomizados numa proporção de 1:1 para receber drotrecogina alfa ativada ou placebo.

Os critérios de exclusão foram: tempo de tromboplastina parcial ativada maior do que duas vezes o limite superior do normal; contagem de plaquetas menor que 300.000 / mm³; sangramento ativo ou risco de sangramento aumentado; uso de heparina em dose terapêutica 8 horas antes da inclusão; warfarin; AAS em doses superiores a 650 mg / dia durante o período de estudo; com expectativa de vida menor que 6 horas ou sem expectativa de sobreviver por pelo menos 28 dias; sinais de morte cerebral e insuficiência renal terminal.

5. Período pesquisado: 2001 a 2006.
6. Resultados (referências selecionadas por tipo): 1 Revisão sistemática, 4 Randomizados, 3 Coorte, 1 Guideline, 1 meta-análise, 1 revisão e 3 boletins.

Revisão Bibliográfica

PROWESS TRIAL (2001)

É um ensaio clínico multicêntrico com a participação de 164 centros em 11 países. Os pacientes (1728p) foram recrutados de julho de 1998 a junho de 2000. Foram considerados elegíveis para o estudo, o paciente que tinha ou era suspeito de ter infecção detectada clinicamente e se apresentassem os seguintes critérios dentro de um período de 24 horas: três ou mais sinais de inflamação sistêmica e disfunção induzida pela sepse em ao menos um órgão ou sistema, cujo início não ultrapassasse 24 horas.

Os pacientes tinham que iniciar o tratamento dentro de 24 horas após preencherem os critérios de inclusão. Os pacientes incluídos foram randomizados numa proporção de 1:1 para receber drotrecogina alfa ativada ou placebo. A dose de drotrecogina alfa ativada utilizada foi 24 mcg/Kg de peso corporal por hora via intravenosa.

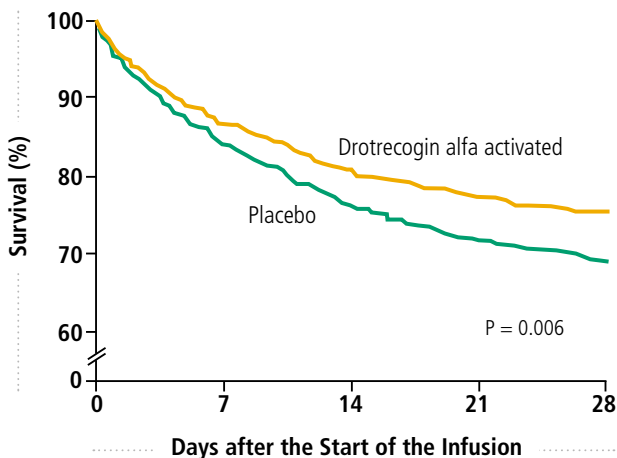
O período de seguimento foi de 28 dias após a infusão ou até ocorrência de morte. O desfecho primário foi morte por qualquer causa. A randomização foi estratificada por bloco de acordo com o centro e o sigilo de alocação foi central. O placebo utilizado foi solução salina.

Ocorreram algumas alterações no protocolo do estudo. A mais importante foi modificação na fabricação do medicamento. A alteração da molécula resultou numa mudança significativa na resposta terapêutica. A drotrecogina alfa ativada com a estrutura inicial apresentou uma taxa de mortalidade quando 720 pacientes haviam sido recrutados de 28%, enquanto no grupo placebo a taxa de mortalidade foi de 30%.

Após mudança na estrutura da drotrecogina, a resposta passou a ser estatisticamente significativa em favor da intervenção, sendo que nesta segunda fase, a diferença de risco em favor da drotrecogina foi de 10%. Outras alterações no protocolo foram: mudanças nos critérios de exclusão, que passaram a excluir pacientes que se submeteram a transplantes, pacientes moribundos, casos de pancreatite aguda, pacientes portadores de neoplasias malignas e os casos cuja falência de órgão tenha ocorrido por mais de 24 horas.

Portanto, não é possível afirmar se a melhora da eficácia se deva as diferenças nas características da população, ou pela alteração na molécula da droga ou se ocorreu ao acaso, ou mesmo, uma combinação dos três.

Curva de Kaplan-Meier de 850 p do grupo da drotrecogina e 840 p do grupo controle – evidenciando uma alta sobrevida para o grupo da drotrecogina alfa p=0.006



Nº at Risk

Drotrecogin alfa activated	850	737	684	657	640
Placebo	840	705	639	602	581

Figure 2: Kaplan Meler Estimates of Survival among 850 Patients with Severe Sepsis in the Drotrecogin Alfa Activated Group and 840 Patients with Severe Sepsis in the Placebo Group

Treatment with drotrecogin alfa activated was associated with a significantly higher rate of survival ($P = 0.006$ by the stratified log-rank test).

SAFETY AND DOSE RELATIONSHIP OF RECOMBINANT HUMAN ACTIVATED PROTEIN C FOR COAGULOPATHY IN SEVERE SEPSIS. BERNARD ET AL (2001)

O estudo de Bernard et al (2001) foi conduzido em 40 centros médicos nos EUA e Canadá. Os critérios de inclusão foram: pacientes com 18 anos ou mais, com sepse grave e um local de infecção conhecida ou suspeita, além de disfunção cardiovascular ou respiratória. Para o diagnóstico de infecção foi utilizada a definição modificada da síndrome de resposta inflamatória sistêmica da ACCP/SSCM Consensus Conference.

O diagnóstico de sepse e falência dos órgãos tinham que ser efetuado dentro de vinte e quatro horas e a infusão da medicação tinha que ser realizada em não mais do que 36 horas da inclusão.

Os critérios de exclusão:

1. Tempo de tromboplastina parcial ativada maior do que duas vezes o limite superior do normal.
2. Contagem de plaquetas menor que 300.000 / mm³.
3. Sangramento ativo ou risco de sangramento aumentado.
4. Uso de heparina em doses terapêuticas 8 horas antes da inclusão.
5. Uso de ácido acetil salicílico (AAS) em doses superiores a 650 mg / dia dentro de 7 dias antecedendo a infusão da drotrecogina alfa ativada.
6. Necessidade de usar heparina em doses terapêuticas, warfarin ou AAS em doses superiores a 650 mg / dia durante o período de estudo.
7. Com expectativa de vida menor que 6 horas ou sem expectativa de sobreviver por pelo menos 28 dias.
8. Sinais de morte cerebral.
9. Insuficiência renal terminal.

No estudo de Bernard et al (2001) o estudo é descrito como duplo-cego, mas não há detalhes sobre as características do placebo. Também não há detalhes sobre como foi gerada a randomização ou como foi o processo de ocultação da randomização.

ADDRESS TRIAL (2005)

O ADDRESS é um ensaio clínico randomizado conduzido em 516 centros de 34 países. Os pacientes foram recrutados no período entre setembro de 2002 a fevereiro de 2004.

Foram incluídos indivíduos com sepse grave, a qual foi definida como suspeita ou comprovação de infecção e disfunção induzida pela sepse em ao menos um órgão ou sistema. Os critérios de exclusão apresentaram algumas variações de acordo com o país envolvido no estudo. Por exemplo, na Europa, indivíduos foram excluídos se apresentavam falência múltipla de órgãos ou pacientes com alto risco de morte, enquanto os centros americanos foram utilizados como critérios de exclusão aqueles que tinham escore do APACHE II maior ou igual a 25.

Tabela do Cálculo do escore de APACHE II

Foram excluídos pacientes que apresentassem um risco aumentado de sangramento, se estivessem em estado terminal ou se não houvesse nenhuma indicação para manuseio mais agressivo.

Os pacientes receberam infusão de drotrecogina alfa ativada na dose de 24 mcg/Kg de peso corporal por hora durante 96 horas ou placebo (solução de cloreto de sódio a 0,9%).

Cálculo de índices de gravidade Apache II e SAPS II

Dados Vitais
 Temperatura Rectal (C°): Freqüência Cardíaca:
 T. Sistólica (mmHg): T. Diastólica (mmHg): T. Média:

Dados Respiratórios
 Freqüência Respiratória: pH arterial: HCO₃ (mEq/L):
 PaO₂ (mmHg): FIO₂: a-aO₂ (mmHg):
 PaCO₂ (mmHg):

Doente ventilado ou com monitorização contínua da pressão da artéria pulmonar: ☐ Sim ☐ Não

Resultados Analíticos
 Hematócrito (%): Leucócitos (x10⁹/L):
 Na⁺ (mEq/L): K⁺ (mEq/L):
 Creatinina (mg/dL): Ureia (mg/dL):
 Bilirrubinas (mg/L): Doente com Ila: ☐ Sim ☐ Não

Débito urinário (L): Tempo débito urinário (h): Índice de Glasgow:

APACHE II
 Insuficiência de órgão alvo Doença Crônica?: ☐ Sim ☐ Não
 Tipo de admissão: Médica
 Diagnóstico na admissão: Asplação - I.142 Idade: 41

Apache II: **0** SAPS II: **0**

Calcular >> Cancelar Gravar e Terminar

JavaApplet Window

O estudo ADDRESS foi planejado para 11.444 pacientes para assegurar um poder estatístico de pelo menos 90% para detectar uma diferença de 6% entre placebo e drotrecogina-alfa ativada. Entretanto, após uma análise interina não planejada quando 2640 pacientes haviam sido incluídos, decidiu-se suspender o estudo porque a probabilidade de sucesso na redução da mortalidade era menor que 5%, além da observação de um risco aumentado de sangramento no grupo recebendo drotrecogina alfa ativada.

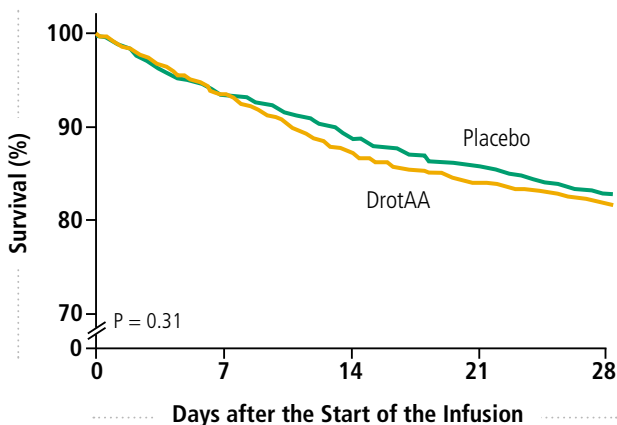


Figure 2: Kaplan Meier Estimates of Survival among 1316 Patients with Severe Sepsis in the Drotrecogin Alfa (Activated) (DrotAA) Group and 1297 Patients in the Placebo Group
 There was no significant difference between the treatment groups in survival at 28 days ($P = 0.31$ by the log-rank test).

Table 3. Adverse Events*

Event	Placebo (N = 1293)	DrotAA (N = 1317)	Pvalue
	N° (%)		
Days 0-6 (infusion period)			
Any serious adverse event	78 (6.0)	75 (5.7)	0.71
Serious bleeding events	15 (1.2)	31 (2.4)	0.02
Bleeding involving the central nervous system	3 (0.2)	4 (0.3)	0.72
Serious nonbleeding events	66 (5.1)	46 (3.5)	0.04
Days 0-28			
Any serious adverse event	183 (14.2)	182 (13.8)	0.81
Serious bleeding events	28 (2.2)	51 (3.9)	0.01
Bleeding involving the central nervous system	5 (0.4)	6 (0.5)	0.79
Any bleeding event leading to transfusion	44 (3.4)	90 (6.8)	<0.001
Serious nonbleeding events	168 (13.0)	143 (10.9)	0.09

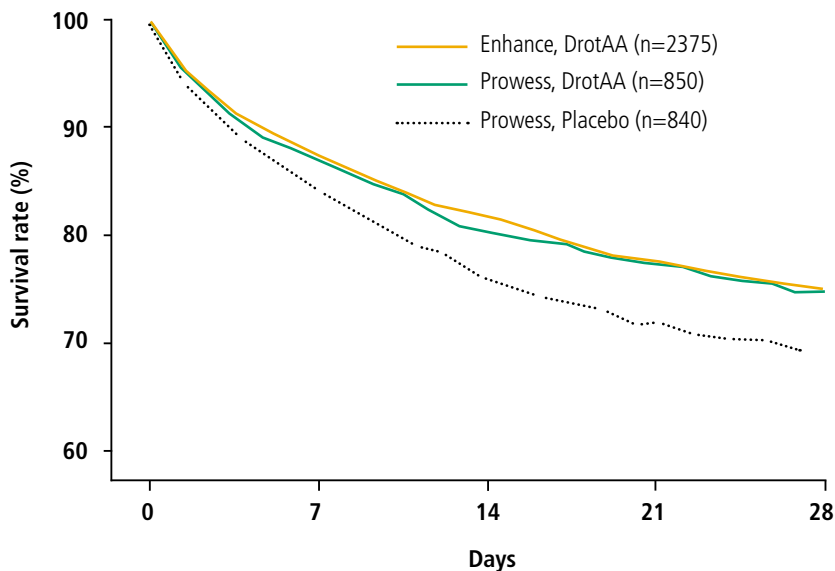
DROTRECOGIN ALFA (ACTIVATED) TREATMENT IN SEVERE SEPSIS: A "JOURNAL CLUB" REVIEW OF THE GLOBAL-ENHANCE TRIAL

Estudo internacional, braço único, sem placebo em adultos com sepse grave, com vinte e cinco países incluindo o Brasil e com 361 centros.

Crerios de Inclusão: Infecção estabelecida ou fortemente suspeita; trs ou quatro (critrios de SIRS); e pelo menos uma disfunção orgânica induzida por sepsis (cardiovascular, respiratória, renal, hematológica, etc).

Todos os pacientes foram tratados com alfadrotrecogina (ativada) 24 mg/kg/hr 96h.

Desfecho primário analisado: Mortalidade geral aos 28 dias e segurança.



ENHANCE 28-d Survival (*Kaplan-Meier*)

Conclusões: O estudo clínico ENHANCE fornece evidências adicionais de eficácia e segurança fortalecendo a relação risco-benefício da alfadrotrecogina (ativada) no tratamento da sepse grave. Eficácia idêntica ao PROWESS. Taxas de sangramento um pouco maiores que o estudo PROWESS. Pacientes tratados nas primeiras 24h exibiram menor mortalidade que pacientes tratados após as 24h, independentemente da gravidade da doença.

CENTRO COCHRANE DO BRASIL – DROTRECUGINA NO TRATAMENTO DE SEPSIS GRAVE

Esse trabalho consiste em Revisão Sistemática realizada por solicitação do Ministério da Saúde para seu uso exclusivo.

Objetivo: Avaliar se a drotrecogina alfa ativada é efetiva e segura para o tratamento de pacientes com sepsis grave.

Critérios de seleção: Consideraram ensaios clínicos randomizados e quase randomizados comparando drotrecogina alfa ativada versus placebo ou tratamento de suporte.

Discussão

Esta revisão sistemática avaliou a efetividade da drotrecogina alfa ativada em pacientes com sepsis grave. Os três estudos incluídos nesta meta-análise foram produzidos pela indústria responsável pelo desenvolvimento da droga. A inclusão dos três estudos na avaliação da mortalidade resultou em heterogeneidade estatisticamente significativa, provavelmente por diferenças nas características de gravidade entre os pacientes incluídos no estudo PROWESS em relação ao estudo ADDRESS, sendo que este último, os pacientes eram menos graves com menor risco de morte. Entretanto, na avaliação de segurança os três estudos foram incluídos e analisados numa mesma meta-análise sem que houvesse heterogeneidade estatística.

O resultado da metanálise dos dois estudos que apresentavam pacientes com as mesmas características de gravidade (PROWESS 2001; Bernard et al, 2001) resultou em benefício estatisticamente significativo e um número necessário para tratar de 17 em 28 dias.

Esse resultado é semelhante ao observado pelo estudo primário PROWESS, visto que ele tem amostra maior. Devido a ausência de outros estudos, os resultados desta metanálise devem ser interpretados com a mesma cautela que se deve ter ao se avaliar o PROWESS.

Em primeiro lugar, o estudo apresentou modificações no protocolo com alterações nos critérios de inclusão, mudando as características dos participantes, além de modificações no placebo e na fabricação da medicação (Warren et al, 2002).

Modificações na molécula resultaram numa alteração importante no efeito do tratamento com melhora na eficácia com redução estatisticamente significativa na curva de mortalidade em favor da drotrecogina. Portanto, não é possível afirmar se a melhora da eficácia se deva as diferenças nas características da população, ou pela alteração na molécula da droga ou se ocorreu ao acaso, ou mesmo, uma combinação dos três.

Um outro ponto importante em relação ao PROWESS é que a interrupção do estudo após a segunda análise interina, não completando o número de participantes planejados para o estudo, pode ter resultado numa falta de poder estatístico para detecção no aumento do risco de sangramento entre pacientes recebendo drotrecogina alfa ativada.

Essa hipótese é reforçada quando se agrupam os três estudos numa mesma metanálise: Detecta-se um risco aumentado de sangramento entre pacientes recebendo drotrecogina (risco de 4%) com um aumento no risco absoluto (risco de 2%), estatisticamente significativo.

No sentido de avaliar melhor a segurança, também foram incluídos os dados do ENHANCE, um estudo aberto sem controle. Neste estudo, 2378 pacientes com sepsis grave receberam drotrecogina e foram observados 155 eventos hemorrágicos ou 6,5% naqueles em que a droga foi administrada, o que significa um valor maior ao observado na meta-análise dos três estudos. Somando a incidência de sangramento dos 4 estudos observamos que a proporção de pacientes que apresentaram sangramento grave passaria de 4% para 5%.

Proporção de eventos hemorrágicos em pacientes que receberam drotrecogina alfa ativada. Dados de 4 estudos

Estudo	Drotrecogina	
	Eventos	Total
Prowess	30	850
Address	51	1317
Bernard	4	90
Enhance	155	2378
Total	240	4635
Proporção de Eventos		5,20%

A avaliação da mortalidade após 28 dias é um outro problema a ser considerado, visto que Angus et al (2004) usando os dados do próprio PROWESS, constatou que a taxa de sobrevida após 1 ano foi de 58,9% no grupo recebendo drotrecogina alfa ativada e 57,2% no grupo placebo. Essa diferença não foi estatisticamente significativa, portanto, os benefícios observados com a drotrecogina alfa após 28 dias não foi observado após 1 ano de seguimento.

Estudos observacionais têm demonstrado que a mortalidade em 28 dias é menor quando comparada à mortalidade após um período maior. Sands et al (1997) observou que a taxa de mortalidade em pacientes com sepsis grave em 28 dias foi 34% e a mortalidade após 5 meses foi 45,3%. Outro estudo demonstrou que o risco de morte em pacientes com sepsis persiste após 28 dias, resultando numa mortalidade aumentada mesmo após um ano de seguimento e que tal risco está associado com a gravidade da sepsis.

Recentemente, uma revisão sistemática avaliou a efetividade dos corticosteróides na redução da mortalidade e na evolução para choque séptico em pacientes com sepsis grave. Essa revisão relatou que o corticosteróide em doses fisiológicas está associado a um aumento de sobrevida similar ao observado no PROWESS. Também relatou que possíveis efeitos maléficos do corticosteróide nos ensaios clínicos anteriores a 1997 eram devidos a doses elevadas utilizadas nos estudos mais antigos. Entretanto, a drotrecogina ativada está associada a risco aumentado de sangramento e o custo desua utilização no tratamento de um paciente pode alcançar 8.800 dólares. O tratamento de 5 a 7 dias de corticosteróides, por sua vez, é mais seguro, fácil de administrar e custa apenas cerca de 50 dólares (Minecci et al, 2004).

Conclusões

Implicações para prática

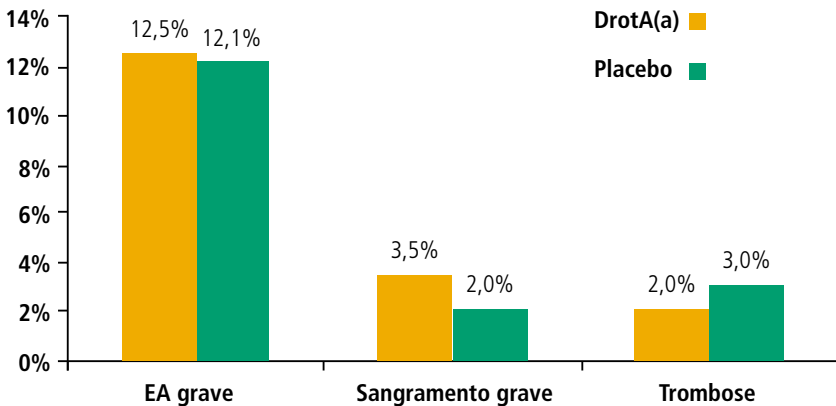
Os resultados desta revisão demonstram que a drotrecogina alfa ativada reduz a mortalidade em pacientes com sepsis definida como grave e com alto risco de morte, mas não se mostra efetiva para pacientes com sepsis grave, mas com baixo risco de morte. A possibilidade de que o benefício observado em pacientes com sepsis grave tenha ocorrido ao acaso (erro do tipo I ou erro alfa) não pode ser descartada.

Há evidências suficientes, a partir dos resultados desta revisão sistemática, de que o uso da drotrecogina alfa ativada em pacientes com sepsis grave, com ou sem risco de morte elevada, está associada a um risco significativo de eventos hemorrágicos.

($P = 0.06$).

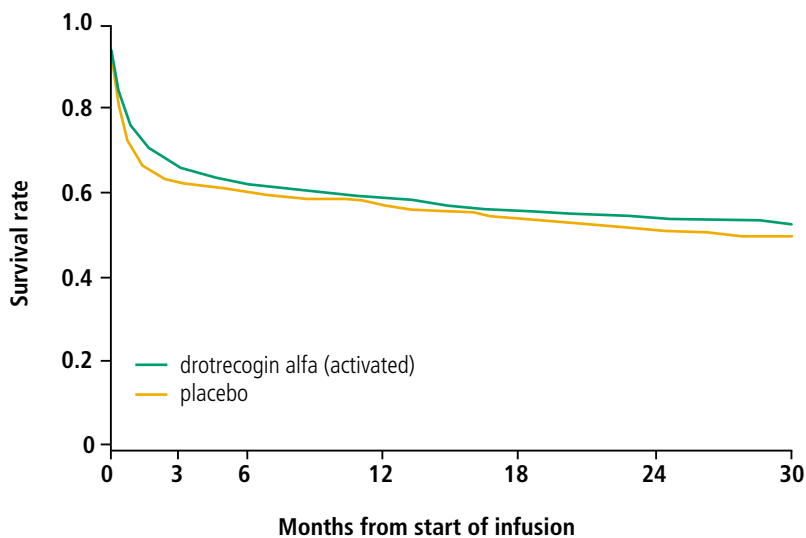
PROWESS

Eventos Adversos



Adicionalmente, embora seu uso resulte numa redução da mortalidade em 28 dias, os efeitos benéficos não persistem após um acompanhamento a longo-prazo de 1 ano.

A sobrevida, a longo prazo, após o uso de drotrecogina alfa ativada em pacientes com sepse grave.



Number at Risk

Placebo	840	487	467	441	391	260	147
Treatment	850	509	475	447	401	256	154

Angus DK et al. Crit Care Med 2004; 32:2199–2206

Implicações para pesquisa

Enquanto novos estudos avaliando a efetividade e a segurança da drotrecogina alfa ativada não estejam disponíveis, o seu uso deve ser restrito a ensaios clínicos randomizados.

THE NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE)

A recomendação do NICE para o uso da drotrecogina alfa ativada na sepse é para os pacientes adultos com sepse grave, com alto risco de morte, e já tenha sido associado o melhor tratamento padrão.

A drotrecogina alfa ativada só deve ser administrada sob a supervisão de médico especialista em medicina intensiva e com experiência no tratamento de sepse grave.

O CHMP THE COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP)

Recomendou o uso da drotrecogina alfa ativada “em circunstâncias excepcionais” tendo em conta que os conhecimentos científicos atuais não permitem que o requerente dê informações completas sobre a segurança e a eficácia do medicamento. O titular da Autorização de Introdução no Mercado apresentará informações suplementares sobre a possível interação entre Xigris® e a heparina, bem como informações sobre todos os acontecimentos hemorrágicos relacionados com este medicamento. Todos os estudos adicionais serão cuidadosamente monitorizados e os seus resultados serão analisados pelo CHMP.

Análise do Impacto Econômico

O ponto de maior polêmica reside em se o tratamento com drotrecogina alfa ativada é ou não custo-efetivo. Das quatro análises econômicas publicadas nos EUA e Canadá, uma foi patrocinada pelo fabricante da Drotrecogina alfa ativada, enquanto outros dez estudos de análise econômica realizados na Europa obtiveram apoio financeiro do fabricante da droga (Frampton, Foster, 2004).

Todas as análises econômicas concluem que a drotrecogina é custo-efetiva quando administrada em paciente com sepse grave, especialmente naquele que tem falência de dois ou mais órgãos ou sistemas, ou ainda que tenham o escore do APACHE II maior ou igual a 25. Entretanto, todos os estudos utilizaram os dados do PROWESS e q têm limitações, especialmente em considerar os resultados obtidos até 28 dias, não sendo considerados resultados sobre mortalidade ou o período de permanência hospitalar após 28 dias (Frampton, Foster, 2004).

Recentemente, uma revisão sistemática avaliou a efetividade dos corticosteróides na redução da mortalidade e evolução para choque séptico em pacientes com sepse grave. Essa revisão relatou que corticosteróide em doses fisiológicas está associado a um aumento de sobrevida similar ao observado no PROWESS e que possíveis efeitos maléficos do corticosteróide nos ensaios clínicos anteriores a 1997 estavam realcionados a doses elevadas utilizadas nos estudos mais antigos.

Discussão

Sepse é a principal causa de morte em unidades de terapia intensiva. Caracteriza-se por inflamação generalizada secundária a uma infecção. Atualmente, a sepsé é classificada de acordo com a gravidade de suas diversas manifestações clínicas.

A taxa de mortalidade intra-hospitalar aumenta em paralelo com a gravidade progressiva desta classificação. Pacientes apenas com sepsé apresentam taxa de mortalidade em torno de 20% e aqueles com choque séptico, mortalidade em torno de 60%.

Dados epidemiológicos coletados por diversos autores em todo o mundo mostram que 10% a 27% dos pacientes internados em unidade de terapia intensiva geral evoluem para choque séptico. Nos EUA ocorrem aproximadamente 750.000 casos de sepsé por ano, com 215.000 mortes/ano. Nos últimos dez anos, dados epidemiológicos americanos mostram aumento de incidência de 91,3% de sepsé nas UTIs daquele país.

No Brasil, dados coletados por Silva e col. (Crit Care 2004) mostram incidência de sepsé grave em torno de 27% em pacientes com mais de 24 horas de internação em UTI e uma mortalidade em 28 dias de 47%.

Neste cenário, o surgimento de uma medicação ou qualquer outro tipo de intervenção com a capacidade de evitar a morte do paciente séptico, é encarado com grande entusiasmo e também com uma análise crítica mais condescendente com os resultados dos estudos clínicos.

Gostaríamos de discutir e levar a uma reflexão sobre o uso da drotrecogina alfa ativada com as seguintes propostas:

A drotrecogina alfa ativada (Xigris®) apresenta apenas 1 estudo randomizado com benefício para a intervenção quanto ao desfecho da mortalidade em relação ao placebo, os demais estudos ou não apresentaram resultados satisfatórios ou são estudos não randomizados sem comparação com o placebo.

O único estudo randomizado com benefício (Prowess-2001) apresenta algumas características que merecem análise e crítica:

1. A drotrecogina alfa ativada (Xigris®) apresentou uma mudança na fórmula da medicação durante o andamento do estudo, quando os resultados não estavam com diferença significativa em relação ao placebo no desfecho de mortalidade, e após essa mudança na estrutura da drotrecogina, a resposta passou a ser estatisticamente significante em favor da intervenção.
 - Esse mau resultado inicial da droga não deveria ter sido observado em cobaias antes da aplicação em pessoas?
 - Existe ética em testar uma medicação em seres humanos e mudar a fórmula da droga até conseguir atingir resultados satisfatórios?

- Os pacientes que receberam o tratamento com a fórmula inicial sabiam que a droga poderia ser ineficaz?
2. Os autores do Prowess resolveram, após análise interina dos resultados, mudar os critérios de exclusão, retirando da análise final alguns tipos de pacientes, como:
 - pacientes que se submeteram a transplantes, pacientes terminais, casos de pancreatite aguda, pacientes portadores de neoplasias malignas e os casos cuja falência de órgão tenha ocorrido por mais de 24 horas. Essa mudança no protocolo inicial fez a exclusão de pacientes muito graves com alto índice de mortalidade e que poderiam interferir no resultado do benefício da droga.
 - Existe ética em mudar a metodologia inicial do estudo, após análise parcial dos resultados, para conseguir um resultado final “mais” convincente?
 - Na verdade, os pacientes mais graves e com alto índice de mortalidade são aqueles que mais vão precisar de algum tipo de intervenção nova. É justo e ético excluir esse paciente para que os resultados sejam a favor da droga?
 3. O tratamento com drotrecogina reduz a letalidade em 28 dias de pacientes com sepse grave. Não houve aumento significativo da sobrevivência a longo prazo, embora a análise de subgrupos sugira um aumento importante da sobrevivência em pacientes com Apache II ≤ 25.
 5. No estudo PROWESS as análises foram concluídas a partir de um subgrupo, justificando, assim, a pouca força de evidência deste estudo.
 6. Existe conflito de interesses? Todos os estudos randomizados foram apoiados financeiramente pelo fabricante do medicamento.

Finalmente, podemos citar a revisão sistemática feita pelo centro de estudo Cochrane do Brasil, no qual ele não recomenda a utilização da drotrecogina alfa ativada para sepsis grave, com ou sem alto risco de morte e associa ao medicamento, alto índice de eventos hemorrágicos.

Parecer Técnico do Grupo de Estudos de Procedimentos de Alta Complexidade

A Unidade de Estudos de Procedimentos de Alta Complexidade da Unimed-Rio NÃO recomenda a incorporação da medicação Drotrecogina Alfa Ativada (Xigris®) para o tratamento Standard de paciente com sepse grave com ou sem alto risco de morte e alerta para o elevado índice de fenômenos hemorrágicos ocorridos com a utilização da droga.

Referências Bibliográficas

1. Silva E, de Almeida PM, Sogayar AC, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care* 2004;8:R251-R260.
2. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
3. Vincent JL, Bernard GR, Beale R, et al. Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: further evidence for survival and safety and implications for early treatment. *Crit Care Med* (in press).
4. ACCP / SCCM Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20 (6): 864-874.
5. Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, et al. Meta-analysis: the effect of steroids on survival and shock during sepsis depend on the dose. *Ann Intern Med* 2004; 141: 47-56.
6. Revisão sistemática do CENTRO COCHRANE DO BRASIL para o Ministério da Saúde, DROTRECOGINA PARA TRATAMENTO DE SEPSIS GRAVE. 2006.
7. Warren HS; Suffredini AF; Eichacker PQ, et al; Risks and Benefits of Activated Protein C Treatment for Severe Sepsis. *N England J Med* 2002; 347 (13): 1027-30.
8. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001, 29:1303-1310.
9. Macias WL, Vallet B, Bernard GR, et al. Sources of variability on the estimate of treatment effect in the PROWESS trial: implications for the design and conduct of future studies in severe sepsis. *Crit Care Med* 2004; 32:2385-91.
10. American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients. *Crit Care Med* 1999;27:639-60.
11. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *NEJM* 2001;345:1368-77.
12. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*.2002;288:862-71.
13. Ely EW, Laterre PF, Angus DK, et al. Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:12-9.

14. Manns BJ, Lee H, Doig CJ. An economic evaluation of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002; 347:993-1000.
15. NICE (National Institute For Clinical Excellence), Drotrecogina Alfa ativada, Infections and infectious diseases (493), May 2005. Available at <http://www.nice.org.uk>
16. SABE (Saúde baseada em Evidência Ltda), Drotrecogina alfa ativada no tratamento da sepse grave, Junho de 2006.

Checklist

CRITÉRIOS DE INDICAÇÃO / CONTRA-INDICAÇÃO PARA USO DE DROTRECUGINA ALFA (ATIVADA)

Indicações

São bons candidatos ao tratamento com Drotrecogina Alfa Ativada os pacientes que tenham pelo menos 1 resposta sim nos quadros 1, 3, 4, 5 e pelo menos 3 respostas sim no quadro 2 e nenhuma resposta sim no quadro 6.

Quadro 1: Disfunção de Órgão ou Sistema

- a. Cardiovascular: PA sistólica ≤ 90 mmhg ou PA média ≤ 70 mmhg por pelo menos 1 hora, mesmo após ressuscitação volêmica ou necessidade droga vasopressora para manter PAS $>$ ou 90 ou PAM ≥ 70
☐ sim ☐ não
- b. Renal: diurese $< 0,5$ ml/kg/h por pelo menos 1 hora, mesmo após ressuscitação volêmica
☐ sim ☐ não
- c. Respiratório: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ ou $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ na vigência de outra disfunção orgânica
☐ sim ☐ não
- d. Hematológico: Plaquetas $< 80.000/\text{mm}^3$ ou $c/$ queda de 50% ou mais nas últimas 72 hs
☐ sim ☐ não
- e. Metabólico: PH < 7.30 ou Excesso de Base $< -5\text{mEq/L}$ com Lactato Plasmático $> 1,5$ vezes o normal
☐ sim ☐ não

Quadro 2: Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica

Pelo menos 3 critérios abaixo devem estar presentes:

- a. temperatura central $\geq 38^\circ\text{C}$ ou $\leq 36^\circ\text{C}$
☐ sim ☐ não
- b. frequência cardíaca > 90 bpm
☐ sim ☐ não
- c. frequência respiratória > 20 movimentos/min ou $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmhg}$ ou necessidade de ventilação mecânica
☐ sim ☐ não

- d. leucócitos totais ≥ 12.000 células/mm³ ou ≤ 4.000 /mm³ ou mais que 10% formas imaturas (bastonetes, mielócitos, metamielócitos)
- ☐ sim ☐ não

Quadro 3: Infecção

- a. cultura positiva
- ☐ sim ☐ não
- b. presença de leucócitos em fluido corporal normalmente estéril
- ☐ sim ☐ não
- c. víscera perfurada
- ☐ sim ☐ não
- d. evidência clínica ou radiológica de pneumonia
- ☐ sim ☐ não
- e. outras síndromes com alta probabilidade de infecção (ex. colangite ascendente)
- ☐ sim ☐ não

Quadro 4: Monitorização

- a. o paciente está sendo monitorizado continuamente em ambiente de UTI
- ☐ sim ☐ não

Quadro 5: Precocidade

- a. Menos de 48h desde o estabelecimento da primeira disfunção de órgão ou sistema.
- ☐ sim ☐ não

Quadro 6: Contra-Indicações

Se a resposta for sim para qualquer item abaixo, o paciente não deve receber Drotrecogina Alfa Ativada

- a. sangramento interno ativo
- ☐ sim ☐ não
- b. AVC hemorrágico recente (< 3 meses)
- ☐ sim ☐ não

- c. traumatismo craniano com necessidade de internação, neurocirurgia intracraniana ou medular recente (< 2 meses)
☐ sim ☐ não
- d. trauma com risco de sangramento grave
☐ sim ☐ não
- e. presença de catéter peridural
☐ sim ☐ não
- f. neoplasia - intracraniana, lesão com efeito de massa ou evidência de herniação cerebral
☐ sim ☐ não
- g. hipersensibilidade conhecida à Drotrecogina Alfa (Ativada) ou qualquer outro componente do produto
☐ sim ☐ não
- h. expectativa de vida < 1 mês ou decisão do paciente / familiar de não instituir tratamento médico agressivo
☐ sim ☐ não
- i. pacientes trombocitopênicos graves (<30.000 plaquetas/mm³)
☐ sim ☐ não

* Casos que se enquadrem nessas situações podem ser discutidos com especialistas do SAX (serviço de atendimento Xigris)

Precauções

Devido o alto risco de complicações hemorrágicas os seguintes pacientes foram excluídos dos estudos com Drotrecogina Alfa Ativada - nessas situações o risco benéfico deve ser cuidadosamente avaliado

- a. paciente recebendo heparina em dose > 15U/kg/hora
☐ sim ☐ não
- b. pacientes trombocitopênicos (<80.000/mm³) ou que necessitam de transfusão de plaquetas
☐ sim ☐ não
- c. paciente com tempo de protrombina/INR > 3,0
☐ sim ☐ não
- d. paciente com hemorragia digestiva há < 6 semanas (exceto quando houve cirurgia corretiva)
☐ sim ☐ não
- e. paciente submetido a trombólise há < 3 dias (exceto para desobstrução de cateteres)
☐ sim ☐ não

- f. paciente recebendo AAS ou INIB. GP IIb/IIIa < 7 dias
☐ sim ☐ não
- g. paciente com AVCI < 3 meses
☐ sim ☐ não
- h. paciente com mal formação vascular ou aneurisma intracraniano
☐ sim ☐ não
- i. paciente com coagulopatias conhecidas
☐ sim ☐ não
- j. paciente com doença hepática grave (hipertensão portal, cirrose, icterícia crônica ou ascite)
☐ sim ☐ não

Outras Precauções

A eficácia da Drotrecogina Alfa Ativada não foi avaliada nas seguintes situações

- idade < 18 anos
- peso > 135 kg
- administração recente (< 12 horas) de anti-trombina III
- gestantes e nutrízes
- pacientes operados sob anestesia geral ou bloqueio raquimedular há < 12 horas, paciente com sangramento pós-operatório, cirurgia intracraniana há < 3 meses, possibilidade de necessitar de cirurgia de grande porte durante administração de Drotrecogina Alfa (ativada).
- trauma com alto risco de sangramento
- doença de hipercoagulabilidade
- suspeita forte de trombose venosa profunda ou tromboembolismo pulmonar há < 3 meses
- pancreatite aguda sem suspeita de infecção associada
- HIV positivo com $CD4 \leq 50$ células/mm³
- pós-transplante de medula óssea, pulmão, fígado, pâncreas ou intestino delgado
- insuficiência renal crônica dialítica