

Drotrecogina Alfa Ativada

I – Elaboração Final: 11/10/2006

II – Autores: Dr Alexandre Pagnoncelli*, Dr Carlos Augusto Cardim de Oliveira*, Dra Claudia Regina de O. Cantanheda*, Dr Jurimar Alonso*, Dr Luiz Henrique P. Furlan*, Dra Silvana M Bruschi Kelles*.

Declaração de isenção de conflito de Interesses

Os membros da Câmara Nacional de Medicina Baseada em Evidências declaram que não mantêm nenhum vínculo empregatício, comercial ou empresarial, ou ainda qualquer outro interesse financeiro com a indústria farmacêutica ou de insumos para área médica. Todos os membros da Câmara Nacional de Medicina Baseada em Evidências trabalham para o Sistema Unimed.

III – Previsão de Revisão: ___ / ___ / _____

IV – Tema: Avaliar se a Drotrecogina Alfa Ativada é efetiva e segura para o tratamento de pacientes com sepse grave e com alto risco de morte.

V – Especialidade Envolvida: Medicina Intensiva, Infectologia e Clínica Geral

VI – Questão Clínica: A Drotrecogina Alfa Ativada é efetiva e segura no tratamento da sepse grave?

VII – Enfoque: Tratamento

VIII – Introdução: A sepse 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

* Membro da CTNMBE

** Membro da Câmara Estadual de MBE

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).

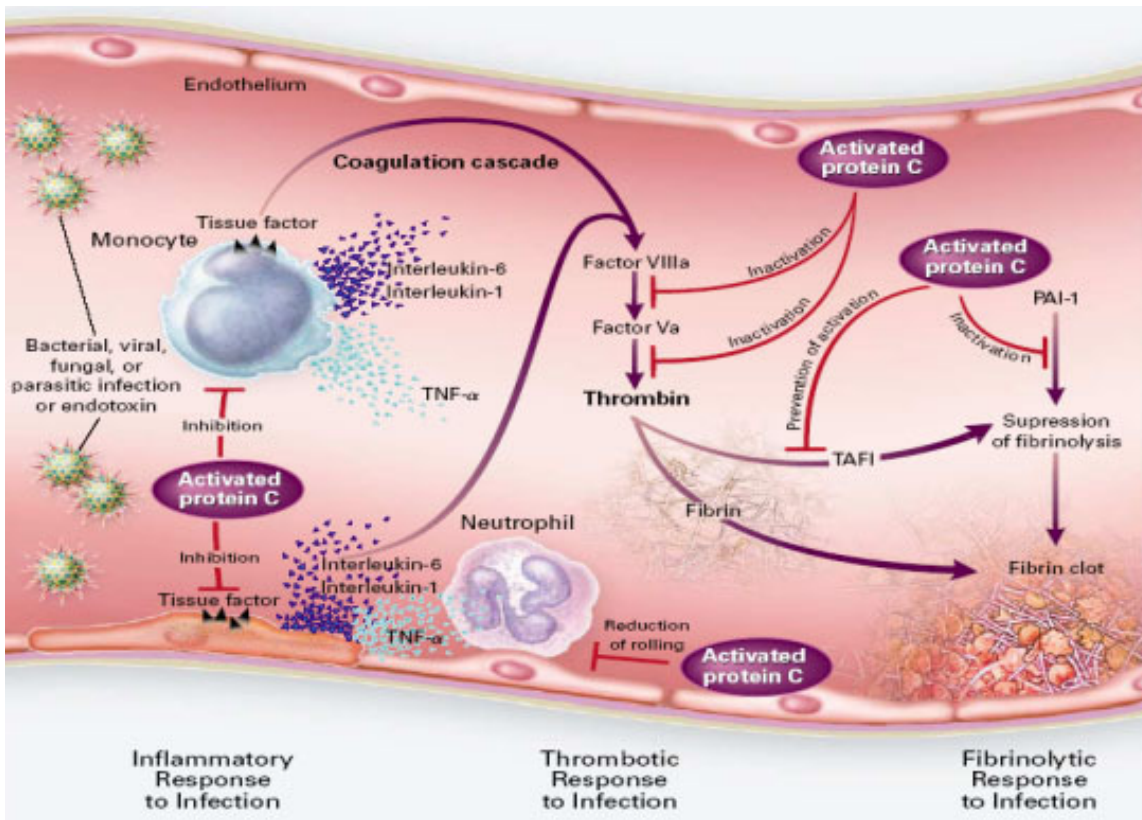
A sepse grave é a sepse associada à disfunção orgânica, hipoperfusão ou hipotensão arterial. O choque séptico é a fase evolutiva da sepse grave, onde o doente, apesar de adequada ressuscitação volêmica, persiste com sinais de hipoperfusão tecidual que podem estar associados à acidose metabólica, com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

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 mostrado que nos EUA ocorrem aproximadamente 750.000 casos de sepse por ano, com 215.000 mortes/ano. Nos últimos dez anos, dados epidemiológicos americanos mostram aumento de incidência de 91,3% de sepse 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 sepse 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®), reduziria significativamente a mortalidade em 28 dias, nos pacientes com sepse 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 teria ação antiinflamatória através da inibição da geração do fator necrose tumoral alfa e interleucina 1, diminuiria a adesão dos neutrófilos mediada pela seletina ao endotélio vascular lesado e diminuiria a produção de citocinas pró-inflamatória. O estudo PROWESS também mostrou que o tratamento poderia estar associado com aumento do risco de sangramento ($p = 0,06$), 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)

IX – Metodologia:

- **Fonte de dados:** Bireme (Medline, Scielo, Lilacs, Cochrane Library), Pubmed, Agency for Health Research and Quality, Blue Shield Association Guideline Cleringhouse, The Health Services Technology Assessment Texts (Hstat).
- **Palavras-chaves:** septick shock, sepsis, choque séptico, drotrecogina alfa ativada, recombinant human activated protein C, cost-effectiveness drotrecogina alfa.
- **Desenhos dos estudos buscados:** Revisão sistemática com homogeneidade de ensaios clínicos controlados ou metanálises, estudos de coorte e estudos de análise econômica.
- **Período pesquisado:** 2001 a 2006.
- **População incluída e excluída:** Pacientes com sepse grave.
- **Resultados da busca bibliográfica:** 1 Revisão sistemática. Quatro ensaios clínicos randomizados controlados, 3 coortes, 2 metanálises, 1 revisão narrativa, 3 boletins e 1 guideline.

O grau de recomendação tem como objetivos dar transparência às informações, estimular a busca de evidência científica de maior força e auxiliar a avaliação crítica do leitor, o responsável na tomada de decisão junto ao paciente.

Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo - "Oxford Centre for Evidence-based Medicine" - última atualização maio de 2001 ¹			
Grau de Recomendação	Nível de Evidência	Tratamento/ Prevenção – Etiologia	Diagnóstico

Recomendações da Câmara Técnica Nacional de Medicina Baseada em Evidências do Sistema Unimed

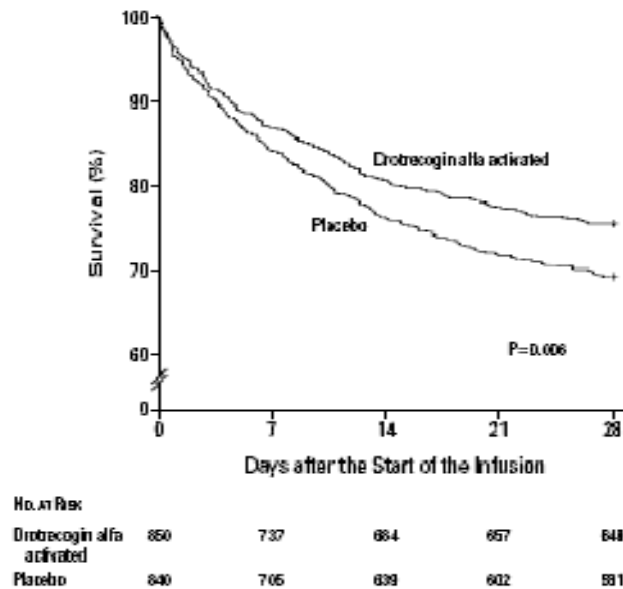
A	1A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Ensaios Clínicos Controlados e Randomizados	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Diagnósticos nível 1 Critério Diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos
	1B	Ensaio Clínico Controlado e Randomizado com Intervalo de Confiança Estreito	Coorte validada, com bom padrão de referência Critério Diagnóstico testado em um único centro clínico
	1C	Resultados Terapêuticos do tipo “tudo ou nada”	Sensibilidade e Especificidade próximas de 100%
B	2A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos de Coorte	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível > 2
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de Menor Qualidade)	Coorte Exploratória com bom padrão de Referência Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados
	2C	Observação de Resultados Terapêuticos (outcomes research) Estudo Ecológico	
	3A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Caso-Controlle	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível > 3B
	3B	Estudo Caso-Controlle	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente
C	4	Relato de Casos (incluindo Coorte ou Caso-Controlle de menor qualidade)	Estudo caso-controlle; ou padrão de referência pobre ou não independente
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)	

X – Principais estudos encontrados:

a) PROWESS Trial (2001): É um ensaio clínico multicêntrico com a participação de 164 centros em 11 países. Os pacientes (n= 1728) foram recrutados de julho de 1998 a junho de 2000. Foi considerado elegível para o estudo, o paciente que tinha ou era suspeito de ter infecção detectada clinicamente e 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 µg/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 em mudança significativa na resposta terapêutica. A drotrecogina alfa ativada com a estrutura inicial apresentou uma taxa de mortalidade de 28%, quando 720 pacientes haviam sido recrutados; 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 deve as diferenças nas características da população, ou pela alteração na molécula da droga ou se ocorreu ao acaso, ou mesmo, uma combinação dos três.

Gráfico 1- Curva de Kaplan-Meier de 850 pacientes do grupo da drotrecogina e 840 pacientes do grupo controle, evidenciando uma alta sobrevida para o grupo da drotrecogina alfa $p=0.006$



b) 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.(Score de Apache). O diagnóstico de sepse e falência dos órgãos tinham que ser efetuados 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:

- a. Tempo de tromboplastina parcial ativada maior do que duas vezes o limite superior do normal.
- b. Contagem de plaquetas menor que 300.000 / mm³.

- c. Sangramento ativo ou risco de sangramento aumentado.
- d. Uso de heparina em doses terapêuticas 8 horas antes da inclusão.
- e. Uso de ácido acetil salicílico (AAS) em doses superiores a 650 mg / dia dentro de 7 dias antecedendo a infusão da drotrecogina alfa ativada.
- f. Necessidade de usar heparina em doses terapêuticas, warfarin ou AAS em doses superiores a 650 mg / dia durante o período de estudo.
- g. Com expectativa de vida menor que 6 horas ou sem expectativa de sobreviver por pelo menos 28 dias.
- h. Sinais de morte cerebral.
- i. Insuficiência renal terminal.

Comentários dos revisores: O estudo de Bernard et al (2001) é descrito como duplo-cego, mas não há detalhes sobre as características do placebo. Também não há detalhes sobre como foi gerado a randomização ou como foi o processo de ocultação da randomização, seleção da amostra e etc.

c) 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, que foi definida como suspeita ou comprovação de infecção e disfunção induzida pela sepse em pelo 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

Cálculo de índices de gravidade Apache II e SAPS II

Sinais 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: [] aaDO2 (mmHg): []
PaCO2 (mmHg): []
Doente ventilado ou com monitorização contínua da pressão da artéria pulmonar Sim Não

Resultados Analíticos
Hematócrito (%): [] Leucócitos ($\times 10^9/\mu\text{L}$): []
Na+ (mEq/L): [] K+ (mEq/L): []
Creatinina (mg/L): [] Ureia (mg/dL): []
Bilirubinas (mg/L): [] Doente com Ira Sim Não

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

APACHE II
Insuficiência de órgão e/ou Doença Crônica? Sim Não
Tipo de admissão: Médica
Diagnóstico na admissão: [] Aspiração: -0.142 Idade: 41

Calcular >> Apache II: **0** SAPS II: **0**

Cancelar Gravar e Terminar

Java Applet Window

Pacientes também foram excluídos se eles tivessem um risco aumentado de sangramento, se estivessem num estado moribundo ou se não houvesse nenhuma indicação de manuseio mais agressivo. Os pacientes receberam infusão de drotrecogina alfa ativada na dose de 24 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de peso corporal por hora durante 96 horas ou placebo (solução de cloreto de sódio a 0,9%). 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 de reduzir a mortalidade era menor que 5%, além da observação de um risco aumentado de sangramento no grupo recebendo drotrecogina alfa ativada.

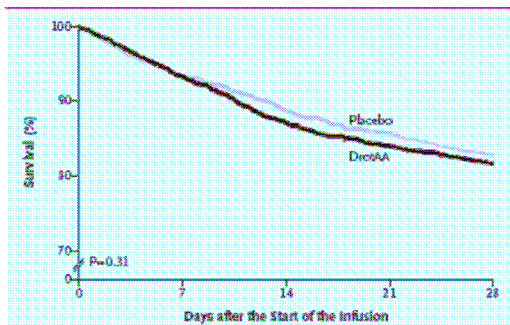
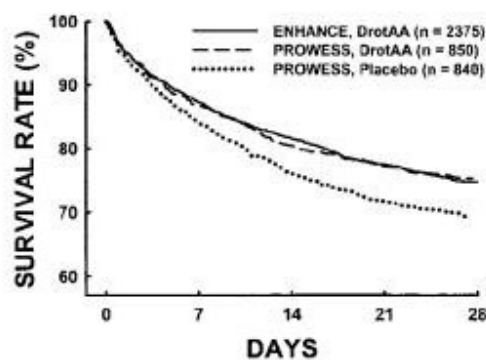


Figure 2. Kaplan-Meier Estimates of Survival among 1316 Patients with Severe Sepsis in the Drotrecogin Alfa (Activated) (DrotAA) Group and 1297 Patients in the Placebo Group. There was no significant difference between the treatment groups in survival at 28 days (P=0.31 by the log-rank test).

Table 3. Adverse Events.*

Event	Placebo (N=1293)	DrotAA (N=1317)	P Value
	no. (%)		
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

d) 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. Critérios de inclusão: infecção estabelecida ou fortemente suspeita; três ou quatro (critérios de SIRS); e pelo menos uma disfunção orgânica induzida por sepse (cardiovascular, respiratória, renal, hematológica, etc). Todos os pacientes foram tratados com drotrecogina alfa (ativada) 24 mg/kg/h durante 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 drotrecogina alfa

(ativada) no tratamento da sepse grave. Eficácia idêntica ao PROWESS. As taxas de sangramento foram 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.

Neste estudo não há grupo controle. Não há como comparar os desfechos, pois trata-se de um ensaio clínico de braço único, não controlado. Neste estudo, falta época de recrutamento, também.

e) Centro Cochrane do Brasil – Drotrecogina no tratamento de sepse 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 sepse 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 sepse grave. Os três estudos incluídos nesta metanálise 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 neste 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 metanálise 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 pacientes em 28 dias. Esse resultado é semelhante ao

observado pelo estudo primário PROWESS, visto que ele tem amostra maior. Devido 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 deve às diferenças nas características da população, ou à 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, resultou 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 agrupa os três estudos, numa mesma metanálise e se detecta um risco aumentado de sangramento entre pacientes recebendo drotrecogina e este risco de 4% com um aumento no risco absoluto de 2%, é estatisticamente significativa. No sentido de avaliar melhor a segurança também incluímos os dados do ENHANCE, um estudo aberto sem controle, mas com objetivo de avaliar segurança. Neste estudo, 2378 pacientes com sepse 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 do que o observado na metanálise dos três estudos. Somando a incidência de sangramento dos quatro estudos, observamos que a proporção de pacientes que apresentaram sangramento grave passaria de 4% para 5%.

Tabela 2 – Proporção de eventos hemorrágicos em pacientes que receberam drotrecogina alfa ativada. Dados de quatro estudos.

Estudo	Drotrecogina	
	Eventos	Total
PROWESS	30	850
ADDRESS	51	1317
BERNARD	4	90
ENHANCE	155	2378
Total	240	4635
Proporção de Eventos		5,2%

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 sobrevivência após 1 ano foi de 58,9% no grupo recebendo drotrecogina alfa ativada e 57,2% no grupo placebo e essa diferença não foi estatisticamente significativa. Portanto os benefícios observados com a drotrecogina alfa após 28 dias não foram observados 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 sepse 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 sepse persiste após 28 dias, resultando numa mortalidade aumentada mesmo após um ano de seguimento e que tal risco está associado com a gravidade da sepse. Recentemente uma revisão sistemática (Peter Minnecl, MD, ANN, Intern Méd, 2004), avaliou a efetividade dos corticosteróides na redução da mortalidade e evolução para choque séptico em pacientes com sepse grave. Essa revisão relatou que corticosteróides em doses fisiológicas estão associados um aumento de sobrevivência similar ao observado no PROWESS e que possíveis efeitos maléficos do corticosteróides nos ensaios clínicos anteriores a 1997 eram devido a doses elevadas utilizadas nos estudos mais antigos. Entretanto, a drotrecogina ativada está associada a risco aumentado de sangramento e pode custar 8.800 dólares para tratar um paciente, enquanto o

tratamento de 5 a 7 dias de corticosteróides é mais seguro, fácil de administrar e custa apenas cerca de 50 dólares (Minecci et al, 2 004).

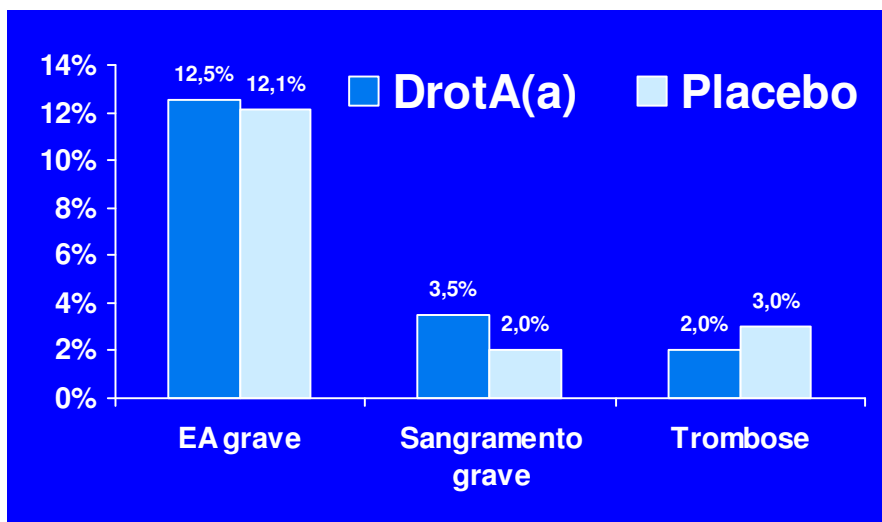
Conclusões:

Implicações para prática

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

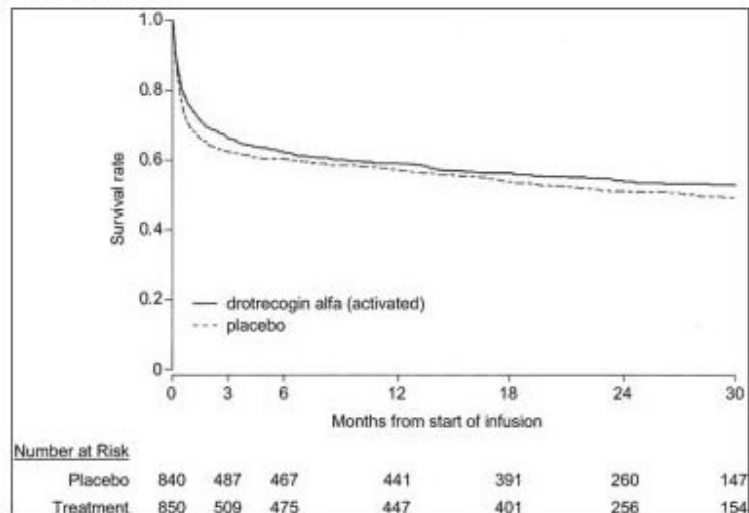
2) Há evidências suficientes, a partir dos resultados desta revisão sistemática, de que o uso da drotrecogina alfa ativada em pacientes com sepse grave, com ou sem risco elevado de morte, está associada a um risco significativo de eventos hemorrágicos ($P = 0.06$).

PROWESS. Eventos Adversos



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

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



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.

f) 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.

g) O CHMP The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Recomendou o uso da drotrecogina alfa ativada "em circunstâncias

excepcionais" já que os conhecimentos científicos atuais não permitem as informações completas sobre a segurança e a eficácia do medicamento.

XI – Discussão: Sepsé é a principal causa de morte em unidades de terapia intensiva. Caracterizada por inflamação generalizada secundária a uma infecção. Atualmente, 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, sendo que pacientes apenas com sepsé apresentam taxa de mortalidade ao redor de 20% e aqueles com choque séptico, mortalidade ao redor 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 têm 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%.

Diante de uma doença grave com alta taxa de mortalidade, o surgimento de medicação, cirurgia ou outro tipo de intervenção que tenha capacidade de evitar a morte do paciente, é encarada com grande expectativa e entusiasmo e com análise de crítica mais condescendente dos resultados dos estudos clínicos. As seguintes propostas sobre o estudo sobre drotrecogina alfa ativada devem ser consideradas:

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 não tiveram resultados satisfatórios ou são estudos não randomizados sem comparação com o placebo. Mesmo assim o único estudo randomizado com benefício (Prowess-2001) apresenta 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 significativa em favor da intervenção.

2) Os autores do Prowess, após análise interina dos resultados, mudaram os critérios de exclusão, retirando da análise final alguns tipos de pacientes, como aqueles 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. 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.

3) Existe conflito de interesse: todos os estudos randomizados foram financiados pelo fabricante do medicamento.

Finalmente, podemos citar a revisão sistemática feita pelo Centro de Estudos Cochrane do Brasil, no qual não há recomendação para a utilização da drotrecogina alfa ativada para sepse grave, com ou sem alto risco de morte e associa ao medicamento, alto índice de eventos hemorrágicos.

XII – Simulação de Custos: Outro ponto polêmico é se o tratamento com drotrecogina alfa ativada é custo efetivo. Das quatro análises econômicas publicadas nos EUA e Canadá, uma foi patrocinada pelo fabricante da drotrecogina alfa ativada, enquanto dez estudos de análise econômica realizados na Europa obtiveram apoio financeiro do fabricante da droga (Frampton, Foster, 2004). As análises econômicas concluíram que a drotrecogina é custo efetiva quando administrada a paciente com sepse grave, especialmente naquele que têm falência de dois ou mais órgãos ou sistemas, ou que tenha o escore do APACHE II maior ou igual a 25. Entretanto, todos os estudos utilizaram os dados do PROWESS e que têm importantes falhas metodológicas. (Frampton, Foster, 2004). A drotrecogina ativada está associada a risco aumentado de sangramento

e pode custar 8.800 dólares para tratar um paciente, enquanto o tratamento de 5 a 7 dias com corticosteróides é mais seguro, fácil de administrar e custa apenas cerca de 50 dólares (Minecci et al, 2004).

XIII – Conclusões da Revisão:

- Os dados disponíveis não permitem que o uso da drotrecogina seja padrão para o cuidado de pacientes com sepse grave. Existem perguntas sem respostas sobre a eficácia e segurança da drotrecogina que necessitam de mais estudos.
- Considerando seu benefício marginal para a população, ainda com muitas dúvidas sobre sua efetividade na prática clínica;
- Considerando que existe um conflito de interesse econômico evidente em todas as publicações sobre o tema.

XIV – Recomendação final:

A Câmara Técnica Nacional de Medicina Baseada em Evidência não recomenda a incorporação de drotrecogina alfa ativada no momento, até que novos ensaios clínicos independentes comprovem a eficácia e segurança do medicamento. Há limitações no estudo de custo-efetividade de Xigris® (Prowess), pois a sua análise foi baseada em subgrupos. É recomendável nova avaliação até que novos ensaios clínicos independentes sejam publicados com a análise conclusiva feita em todos os grupos do estudo, comprovando a eficácia do medicamento.

XV – Bibliografia:

1. **Is of Evidence and Grades of Recommendations** - Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Disponível em URL: http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.html
2. Silva E, de Almeida PM, Sogayar AC, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). Crit Care 2004;8:R251-R260.
3. 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.
4. 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).
5. 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.
6. 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.
7. Revisão sistemática do CENTRO COCHRANE DO BRASIL para o Ministério da Saúde, DROTRECOGINA PARA TRATAMENTO DE SEPSIS GRAVE. 2006.
8. 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.
9. 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.

10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. NICE (National Institute For Clinical Excellence), Drotrecogina Alfa ativada, Infections and infectious diseases (493), May 2005. Available at <http://www.nice.org.uk>

Contatos com:

Câmara Técnica Nacional de Medicina Baseada em Evidências

Viviam Siqueira Goor

Fone: (11) 3265-9794

e-mail: viviam@cfcd.unimed.com.br