

**- Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências -**

Revisão ampla sobre o tema, com embasamento teórico e discussão dos principais estudos está contida no material distribuído aos auditores sob o título: Revisão Sistemática dos Estudos sobre a Sepse Grave Tratada com o Medicamento Drotrecogina Alfa Ativada, elaborado pelo Dr. Wanderley Marques Bernardo para o projeto diretrizes da AMB com patrocínio da Unimed-Brasil (outubro-2005)

**RESUMO DAS INDICAÇÕES PARA USO DA DROTRECUGINA ALFA  
(janeiro-2006)**

**1. A Drotrecogina Alfa (Proteína C Ativada) está indicada em pacientes que apresentem TODOS os seguintes:**

- Sepse grave com falência (insuficiência) de pelo menos 2 órgãos alvo;
- Escore APACHE  $\geq 25$ ;
- Possibilidade de início da infusão da medicação em menos de 48 horas desde a primeira falência orgânica

**(Indicação de Grau B)**

**2. Pacientes com sepse grave, porém com baixo risco de morte determinado por APACHE  $< 25$  ou falência orgânica única não apresentam benefício do tratamento.**

**(Indicação de Grau B)**

Os seguintes critérios e definições foram utilizados:

**Crítérios de exclusão**

Esses critérios devem ser considerados contra-indicações ao tratamento por não existirem estudos demonstrando a segurança ou eficácia da medicação nestas condições, já que estes pacientes foram excluídos dos ensaios clínicos realizados (PROWESS e ADDRESS):

- gestantes e lactantes
- menores de 18 anos
- obesos com mais de 135kg
- plaquetas  $< 30000/mm^3$
- condições que aumentam o risco de sangramento:
  - cirurgia com anestesia geral, raquidiana ou peridural nas últimas 12h

- necessidade potencial de cirurgia durante a infusão
- sangramento ativo pós-operatório
- trauma craniano severo ou AVC nos últimos 3 meses
- história de mal-formação vascular cerebral ou massa intracraniana
- diátases hemorrágicas congênitas
- sangramento gastrointestinal nas últimas 6 semanas, a menos que cirurgia terapêutica tenha sido realizada
- trauma considerado de alto risco para sangramento
- estados conhecidos de hipercoagulabilidade
- suspeita clínica elevada de trombose venosa (TVP) ou tromboembolismo pulmonar
- expectativa de vida menor de 28 dias por doença de base grave ou intratável
- HIV com CD4<50/mm<sup>3</sup>
- transplantados de medula óssea, fígado, rim, pâncreas, pulmão ou intestino
- insuficiência renal crônica em diálise
- hipertensão portal conhecida ou suspeita, icterícia crônica, cirrose ou ascite crônica
- pancreatite aguda sem foco infeccioso definido
- uso prévio das seguintes medicações: heparina convencional em dose acima da profilática para TVP(8h); heparina de baixo peso molecular em dose acima da profilática para TVP(12 horas); warfarin (7 dias); AAS>650mg/dia (3 dias); trombolíticos (3 dias); antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa (7 dias); antitrombina III >10000UI (12h); proteína C (24h)

Outras situações a serem consideradas como contra-indicações são:

- participação em outro estudo clínico de intervenção recente (< 1mês)
- paciente, família ou médico contrários a tratamento agressivo.

Os seguintes critérios e conceitos devem ser considerados na interpretação desta recomendação:

### **Critérios para o diagnóstico de sepse grave**

Infeção causando insuficiência de órgão ou sistema.

### **Critérios para o diagnóstico de infecção**

Presença de leucócitos em número acima do normal para determinado fluido corporal (urina, líquido, etc), perfuração de víscera oca, radiografia de tórax com evidência de pneumonia associada a escarro purulento, ou síndromes associadas a alto risco de infecção (colangite ascendente, por exemplo).

### **Critérios para diagnóstico de insuficiência de órgão ou sistema**

**Cardiovascular:** Pressão arterial sistólica  $\leq 90$ mmHg ou Pressão arterial média  $\leq 70$ mmHg por mais de uma hora apesar de ressuscitação adequada de fluídos endovenosos ou necessidade vasopressor para manutenção das pressões acima destes níveis

**Renal:** débito urinário  $< 0,5$ ml/kg/h apesar de ressuscitação adequada de fluídos endovenosos

**Respiratória:** evidência clínica de disfunção pulmonar aguda.  $P_{aO_2}/F_{iO_2} \leq 250$ , sem evidência hemodinâmica (quando disponível) de congestão (avaliada por pressão capilar pulmonar)

Hematológica: contagem de plaquetas <80000 ou redução >50% em 3 dias  
Acidose metabólica não explicada: pH<7,3 ou déficit de base >=5 associado a lactato plasmático acima de 1,5 vezes o limite superior da normalidade

#### **Sistema de escore APACHE II:**

APACHE II é um sistema de classificação de gravidade de doença, desenvolvido para avaliar agudamente os pacientes, e para estratificar os pacientes no risco prognóstico de morte. O Sistema APACHE II utiliza 12 medidas fisiológicas obtidas nas primeiras 24 horas de internação acrescidas da Escala de Coma de Glasgow e da presença ou não de comorbidade ou imunodeficiência prévias.

Para seu cálculo são considerados: Idade, temperatura retal, pressão arterial média, frequência cardíaca, frequência respiratória (sob ventilação ou não), oxigenação (gradiente alveolar arterial de oxigênio (A-aDO<sub>2</sub>) ou tensão arterial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>), pH arterial; sódio sérico, potássio sérico, creatinina sérica, hematócrito, contagem sanguínea de leucócitos, Escala de Coma de Glasgow, história de insuficiência orgânica crônica ou imunocomprometimento.

Sites para cálculo do APACHE II:

<http://www.globalrph.com/apacheii.htm>;

<http://www.sfar.org/scores2/apache22.html>

#### **Bibliografia principal:**

Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001; 344: 699-709.

Abraham E, Laterre PF, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma BL, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. N Engl J Med 2005; 353:1332-41.