

Medicina Baseada em Consciência Social

Social Awareness-Based Medicine

Fernando Osni Machado, PhD

As doenças infecciosas, resultando em sepse grave e choque séptico, tem sido um grande desafio para a Medicina nas últimas décadas. Enorme tem sido o impacto sobre a vida dos seres humanos, pois a despeito dos avanços tecnológicos obtidos nos últimos anos, as taxas de morbidade e mortalidade decorrentes de sepse continuam muito elevadas. Quando a definição etiológica do quadro infeccioso é possível, com a identificação de um agente microbiológico, a mortalidade nos quadros de sepse grave alcança taxas de até 50%, mas quando esta definição etiológica não é possível, a mortalidade alcança até 66%¹. Sasse e col. em artigo publicado em 1995, mostrou que a mortalidade nas unidades de terapia intensiva (UTI) foi de 37%, mas apenas 49% dos pacientes sobreviveram à internação hospitalar e 72% faleceram após um ano da alta hospitalar². Estudos mais recentes, mostram taxas de mortalidade igualmente elevadas e o mais preocupante é o aumento na incidência de sepse grave de 1,5% ao ano^{3,4}. No Brasil, dois estudos mostraram a elevada ocorrência e taxas de mortalidade tão altas como 34,4% na sepse grave e 65,3% no choque séptico^{5,6}. Este quadro dramático tem sido motivo de significativo esforço, dos médicos e da indústria farmacêutica, na busca de alternativa terapêutica que possa diminuir os efeitos da sepse⁷⁻¹², mas o limitado benefício alcançado não parece estar relacionado ao investimento em novos medicamentos.

As incertezas no diagnóstico de sepse e suas diferentes gravidades justificaram uma conferência médica de alto nível em 1992, que resultou em uma padronização permitindo melhor comparar resultados de estudos clínicos realizados em diferentes centros de pesquisa¹³. Nos últimos anos, um novo fármaco chamado drotre-

cogina alfa-ativada, vem sendo utilizado por muitos pesquisadores em todo o mundo, inclusive no Brasil, no tratamento de choque séptico e sepse grave, mas nos resultados dos estudos alguns apresentam aparente eficiência e outros com questionável eficácia, não conseguiram convencer toda a comunidade médica pelas pequenas evidências dos efeitos benéficos, pelo risco de efeitos colaterais graves e potencialmente fatais, bem como pelo alto custo.

Nos últimos meses, foram publicados estudos, realizados no Canadá e na Itália por autores independentes, não vinculados à indústria farmacêutica que apresentaram resultados pondo em dúvida a continuidade da prescrição da drotrecogina alfa-ativada^{14,15}.

A dúvida quanto a real utilidade deste fármaco, bem como a influência da indústria farmacêutica na produção de diretrizes terapêuticas está fartamente discutida em diversos artigos científicos¹⁶⁻¹⁸.

Lembramos que o custo do tratamento por paciente, considerando pacientes com peso entre 60 e 120 kg, pode variar de R\$ 46.300,00 a R\$ 92.600,00¹⁹. Citam os artigos que justificam o uso de drotrecogina alfa-ativada, que em 20 pacientes, um pode ter o benefício de estar vivo ao final do 28º dia da internação²⁰⁻²². Estes artigos não informaram sobre a mortalidade que ocorre após este período, nem citaram a qualidade de vida dos sobreviventes²⁰⁻²².

Outro estudo recente (ADDRESS), cujos autores não omitem a relação com a indústria farmacêutica, fabricante do fármaco em questão, limitou-se a concluir que ele pode ser seguro, mas não conseguiu demonstrar benefícios relativos à morbidade e mortalidade²¹. Neste estudo a mortalidade no 28º dia e após um ano, não foi diferente nos pacientes tratados com a drotrecogina alfa-ativada, quando comparados com os pacientes tratados com placebo²³.

Diante do exposto, tomando por base 20 pacientes com peso médio de 80 kg, seriam necessários R\$ 1.540.000,00, para oportunizar apenas um paciente a probabilidade de sobreviver ao 28º dia de internação. Para permitir uma análise mais profunda e socialmente racional, informamos que o Hospital Universitário da

Médico, Diretor Médico do Serviço de Terapia Intensiva do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC); Ex-Diretor Geral do Hospital Universitário da UFSC; Mestre em Medicina Interna da UFSC; Doutor em Medicina da USP; Professor Adjunto II da UFSC

E-mail: fernandoo.machado@gmail.com

©Associação de Medicina Intensiva Brasileira, 2007

Universidade Federal de Santa Catarina atende mensalmente mais de 20.000 pacientes externos, (13.000 pacientes ambulatoriais 8.000 pacientes em emergência); assiste mais de 800 pacientes internados; realizam mais de 200 cirurgias de grande porte; realiza 150 partos; assiste a 30 pacientes em UTI adulta e 20 pacientes em UTI neonatal, entre outros procedimentos. Para dar suporte a todas as realizações descritas, o HU-UFSC dispõe de R\$ 900.000,00 mensais para material de consumo (medicamentos, seringas, agulhas, fios cirúrgicos, cateteres, sondas, etc.). Para a aquisição de medicamentos, o orçamento mensal do HU-UFSC é de apenas R\$150.000,00²⁴.

Considerando a falta de evidências sobre o efetivo benefício deste fármaco e considerando a realidade financeira da saúde pública no Brasil, que impõe aos gerentes e gestores a utilização dos limitados recursos para garantir a realização dos procedimentos diagnósticos e terapêuticos, que já tiveram comprovado efetividade em benefício da maior parcela possível da população, manifesto minha opinião contrária à prescrição de drotrecogina alfa-ativada no sistema de saúde público brasileiro. De igual modo, acredito que o sistema de saúde complementar deve analisar com mais profundidade e racionalidade, para verificar se diante da fraca evidência de eficácia do fármaco em questão, justifica-se o investimento de somas tão elevadas nesta terapêutica, ou será que não haveria melhor aplicação para tais recursos em benefício do conjunto de todos os segurados?

REFERÊNCIAS

01. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J et al - Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. *JAMA*, 1995;274:968-974.
02. Sasse KC, Nauenberg E, Long A et al - Long-term survival after intensive care unit admission with sepsis. *Crit Care Med*, 1995;23:1040-1047.
03. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al - Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*, 2001;29:1303-1310.
04. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M - The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*, 2003;348:1546-1554.
05. Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC et al - Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care*, 2004;8:R251-R260.
06. Sales Jr JAL, David CM, Hatum R et al - Sepsis Brasil: estudo epidemiológico da sepsis em unidades e terapia intensiva brasileiras. *RBTI*, 2006;18:9-17.
07. Greenberg RN, Wilson KM, Kunz AY et al - Observations using antiendotoxin antibody (E5) as adjuvant therapy in humans with suspected, serious, gram-negative sepsis. *Crit Care Med*, 1992;20:730-735.
08. Gorelick KJ, Jacobs R, Chmel H et al - Results of a randomized multicenter trial of efficacy of an antiendotoxin monoclonal antibody (Xoma-E5) in patients with suspected gram-negative sepsis. In: *Proceedings of the 29th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Houston, TX. Washington, DC, American Society for Microbiology, 1989;154.
09. Ziegler EJ, Fisher CJ Jr, Sprung CL et al - Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind placebo-controlled trial. The HA-1A Sepsis Study Group. *N Engl J Med*, 1991;324:429-436.
10. Greenman RL, Schein RM, Martin MA et al - A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis. The XOMA Sepsis Study Group. *JAMA*, 1991;266:1097-1102.
11. Wortel CH, von der Mohlen MA, van Deventer SJ et al - Effectiveness of a human monoclonal anti-endotoxin antibody (HA-1A) in gram-negative sepsis: relationship to endotoxin and cytokine levels. *J Infect Dis*, 1992;166:1367-1374.
12. Daifuku R, Panacek EA, Haeflting K et al - Pilot study of anti-lipopolysaccharide human monoclonal antibody MAB-T88 in patients with gram-negative sepsis. *Human Antibodies Hybridomas*, 1993;4:36-39.
13. Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*, 1992;20:864-874.
14. Bertolini G, Rossi C, Anghileri A et al - Use of Drotrecogin alfa (activated) in Italian intensive care units: the results of a nationwide survey. *Intensive Care Med*, 2007;33:426-434.
15. Kanji S, Perreault MM, Chant C et al - Evaluating the use of Drotrecogin alfa (activated) in adult severe sepsis: a Canadian multicenter observational study. *Intensive Care Med*, 2007;33:517-523.
16. Wiedermann CJ - Bioethics, the Surviving Sepsis Campaign, and the industry. *Wien Klin Wochenschr*, 2005;117:442-444.
17. Eichacker PQ, Natanson C, Danner RL - Surviving sepsis-practice guidelines, marketing campaigns, and Eli-Lilly. *N Engl J Med*, 2006;355:1640-1642.
18. Singer M - The Surviving Sepsis guidelines: evidence-based... or evidence-biased? *Crit Care Resusc*, 2006;8:244-245.
19. Lista de preços atualizada, *Revista ABCFARMA*, 2007;5:214.
20. 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.
21. Garber G, Gibney R, Light B et al - Guidance on patient identification and administration of recombinant human activated protein C for the treatment of severe sepsis. *Can J Infect Dis*, 2002;13:361-372.
22. 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*, 2005;33:2266-2277.
23. Laterre PF, Abraham E, Janes JM et al - ADDRESS (ADministration of DRotrecogin alfa [activated] in Early stage Severe Sepsis) long-term follow-up: one-year safety and efficacy evaluation. *Crit Care Med*, 2007;35:1457-1463.
24. Relatórios mensais movimentação financeira - Hospital Universitário da UFSC. Diretoria de Administração, HU-UFSC, 2007.