

Gustavo Luiz Büchele<sup>1</sup>, Mariano Janiszewski<sup>2</sup>

## Drotrecogina alfa (ativada) na prática clínica e as evidências atuais

1. Gerente Médico, Critical Care & Cardiovascular - Eli Lilly do Brasil, São Paulo (SP), Brasil.
2. Diretor Médico, - Eli Lilly do Brasil, São Paulo (SP), Brasil.

Recebido da Eli Lilly do Brasil, São Paulo (SP), Brasil.

Submetido em 6 de setembro de 2008  
Aceito em 16 de setembro de 2008

### Endereço para correspondência:

Gustavo Büchele  
Divisão de Critical Care e  
Cardiovascular  
Eli Lilly do Brasil  
Av. Morumbi 8264  
São Paulo – SP  
Cep 04703002  
Fone 21446196  
Email - buchele\_gustavo\_luiz@lilly.com

*Ao editor:* Soares e colegas escreveram uma revisão sobre evidências atuais relacionadas à Drotrecogina Alfa (ativada)<sup>1</sup> e concluíram que o uso da droga deva ser reconsiderado até que novos estudos tragam mais informações. Entretanto, dois grandes estudos multicêntricos observacionais não foram citados. Um deles é o estudo observacional polonês de Klüber et al., publicado em 2006, que observou 3233 pacientes com sepse grave tratados em todo o país durante dois anos e meio.<sup>2</sup> A mortalidade média no grupo de 302 pacientes que utilizaram alfadrotrecogina (ativada) foi de 38%. Com a devida ressalva, a comparação feita com o grupo controle, demonstrou uma redução relativa do risco de morte de mais de 30%. Mais de 75% dos pacientes no grupo de alfadrotrecogina (ativada) apresentavam 4 disfunções orgânicas e pelo menos 50% deles eram pacientes cirúrgicos. Outro estudo observacional multicêntrico foi publicado em abril de 2008.<sup>3</sup> Trata-se do estudo de Rowan et al., que observaram o uso de alfadrotrecogina (ativada) em 112 UTIs do Reino Unido. Diferente da maioria dos estudos observacionais, esse estudo foi avaliado de forma prospectiva e planejou previamente um grupo de cerca de 1200 pacientes com uso de alfadrotrecogina (ativada) para justificar o poder de suas análises estatísticas. Da mesma forma, dentro do grupo geral de pacientes, totalizando mais de 16000, o grupo controle para análises comparativas foi definido com pareamento (“individual matching” e “propensity matching”). Com esse rigor metodológico, as análises com “grupo controle” mesmo em estudos observacionais ganham muito peso estatístico. Os autores demonstraram que sete de oito análises pareadas para risco de morte foram consistentes com os resultados favoráveis do estudo PRO-WESS. Somente em 2,7% dos casos a infusão de alfadrotrecogina (ativada) foi parada por evento adverso hemorrágico, não relatado como necessariamente grave.

Da mesma forma, um grande estudo fase III, multicêntrico, duplo-cego e controlado com o uso de alfadrotrecogina (ativada) com ou sem associação de heparinoterapia como profilaxia de trombose venosa profunda também não foi citado no referido manuscrito. Trata-se de um estudo publicado no American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine em junho de 2007 por Levi et al.<sup>4</sup> Os autores estudaram cerca de 2000 pacientes com uso de alfadrotrecogina (ativada) randomizados para receberem heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada (em doses para profilaxia de trombose venosa profunda) e placebo. O objetivo primário do estudo era mortalidade em 28 dias. Os dois braços apresentaram mortalidades semelhantes de cerca de 30%, sem diferenças para uso ou não de heparina profilática. Não houve diferença na taxa de eventos adversos hemorrágicos.

A indicação da Drotrecogina Alfa (ativada) nunca mudou desde o seu lançamento, “redução da mortalidade na sepse grave com alto risco de morte”. Porém, sob a ótica da dinâmica da ciência (especialmente a médica) questionamentos sempre existirão. A definição do “paciente com alto risco de morte” é possivelmente diferente hoje do que há 8 anos atrás. Nos últimos anos, o tratamento da sepse grave tem ganhado apoio incondicional das sociedades de terapia intensiva e a *Surviving Sepsis Campaign* é um claro exemplo da mobilização dos intensivistas frente ao tratamento da sepse. Por isso, a Eli Lilly já patrocina excelentes investigadores de grandes universidades em dois grandes estudos multicêntricos. O estudo RESPOND tem o objetivo de acompanhar a evolução da atividade de Proteína C plasmática dos pacientes adaptando, assim, dose e tempo de infusão da Drotrecogina Alfa (ativada). O estudo PROWESS-SHOCK, iniciado há poucos meses, analisa a eficácia e segurança

da Drotrecogina Alfa (ativada) em pacientes com choque séptico dependentes de vasopressor após ressuscitação volêmica adequada. O PROWESS-SHOCK study já iniciou recrutamento de pacientes na Europa e EUA e terá cerca de quinze centros de pesquisa no Brasil também. Esse estudo conta, além de vários cientistas de renome mundial como investigadores principais, com um comitê de monitoração de dados muito especializado e independente, liderados pelo Dr. Arthur Slutsky.

Diversas revisões da literatura estão disponíveis sobre eficácia e segurança da Drotrecogina Alfa (ativada) endossadas pelos líderes de opinião mais expoentes em terapia intensiva. Pela importância epidemiológica que a sepse toma, acreditamos que um medicamento único em sua classe, indicado para redução de mortalidade na sepse grave com alto risco de morte pelas mais importantes diretrizes de tratamento da sepse publicadas, merece ampla discussão e revisão criteriosa da literatura.

---

## REFERÊNCIAS

01. Soares M, Machado FO, Torres VBL, Salluh JIF, Amaral ACKB. O uso da drotrecogina alfa ativada na prática clínica e as atuais evidências. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008; 20(2):173-7.
02. Klüber A, Mayzner-Zawadzka E, Durek G, Gaszyński W, Karpel E, Mikaszewska-Sokolewicz M, Majak P. Results of severe sepsis treatment program using recombinant human activated protein C in Poland. *Med Sci Monit*. 2006; 12(3):CR107-12
03. Rowan KM, Welch CA, North E, Harrison DA. Drotrecogin alfa (activated): real-life use and outcomes for the UK. *Crit Care*. 2008; 12(2):R58.
04. Levi M, Levy M, Williams MD, Douglas I, Artigas A, Antonelli M, Wyncoll D, Janes J, Booth FV, Wang D, Sundin DP, Macias WL; Xigris and Prophylactic HepaRin Evaluation in Severe Sepsis (XPRESS) Study Group. Prophylactic heparin in patients with severe sepsis treated with drotrecogin alfa (activated). *Am J Resp Crit Care Med*. 2007;176(5):483-90. Comment in: *ACP J Club*. 2008; 148(2):32. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177(4):461; author reply 461-2. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177(6):669; author reply 669.