

Márcio Soares¹, Fernando Osni Machado², Viviane Bogado Leite Torres³, Jorge Ibrain Figueira Salluh⁴, André Carlos Kajdacsy-Balla Amaral⁵

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

Resposta aos comentários dos Drs. Büchele e Janiszewski

1. Doutor, Médico do Centro de Tratamento Intensivo do Instituto Nacional de Câncer- INCA, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
2. Doutor, Professor Adjunto da Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC, Florianópolis (SC), Brasil
3. Residente em Medicina Intensiva do Instituto Nacional de Câncer- INCA, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
4. Mestre, Médico do Centro de Tratamento Intensivo e do Núcleo de Pesquisa Clínica em Medicina Intensiva do Instituto Nacional de Câncer- INCA, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
5. Consultor Científico da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Brasília - Rede ESHO, Brasília (DF), Brasil.

Recebido do Instituto Nacional do Câncer – INCA, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Submetido em 22 de setembro de 2008
Aceito em 30 de setembro de 2008

Conflitos de interesse: nada a declarar.

Endereço para correspondência:

Márcio Soares
Núcleo de Pesquisa Clínica em
Medicina Intensiva
Instituto Nacional de Câncer – INCA
Centro de Tratamento Intensivo – 10º Andar
Pça. Cruz Vermelha, 23
Rio de Janeiro – RJ
CEP: 20230-130
Telefone: (21) 25066120;
Fax: (21) 2294-8620
E-mail: marciosoareshms@yahoo.com.br,
marciosoareshms@globo.com

Re: Agradecemos o interesse e os comentários dos Drs. Büchele e Janiszewski sobre o nosso artigo.¹ Toda revisão “não-sistemática” representa antes de tudo a visão dos autores em relação a um determinado assunto à luz do conhecimento vigente e, muitas vezes por limitações impostas pelo formato adotado por uma revista, não é possível abordar todos os estudos vigentes. Em nossa opinião, os resultados dos três estudos apontados não modificam de modo significativo as nossas conclusões. Afirmar que o uso da drotrecogina alfa ativada (DrotAA) deve ser reconsiderado, como consta na nossa conclusão, não pode ser entendido como recomendação para a suspensão da droga para o tratamento da sepse, mas para uma necessidade de readequação. Após a grande euforia no início dos anos 2000 com a publicação de estudos que demonstraram o benefício de algumas intervenções para o tratamento de pacientes com sepse e complicações relacionadas, a DrotAA é somente uma entre outras intervenções (a exemplo dos corticosteróides em doses baixas, do controle glicêmico estrito e da ressuscitação hemodinâmica precoce guiada por metas) cuja eficácia e segurança também têm sido questionadas.

Ressaltamos que todo estudo observacional está sujeito a problemas e dificuldades na análise estatística e interpretação de resultados, podendo desviar a estimativa de efeito de maneira não previsível.² Nos estudos observacionais sobre a utilização de DrotAA algumas preocupações metodológicas adicionais surgem: as observações estão sujeitas a vieses de seleção, pois a opinião do intensivista sobre o risco de morte é mais acurada do que escores preditivos,³ o que invalida comparações a posteriori, especialmente quando o fator econômico pode modificar a tomada de decisão.^{4,5} Explicando melhor, a opinião do médico sobre o risco de morte, assim como sobre o prognóstico de vida do paciente com ou sem tratamento influencia diretamente a escolha ou não de utilizar uma intervenção, principalmente se a mesma tiver significativo impacto econômico. Desta maneira, existe uma tendência natural (e benéfica!) na escolha de pacientes com melhor prognóstico para a utilização de DrotAA, que não é passível de tratamento estatístico.

Outro sério problema em estudos observacionais é a tendência ao agrupamento de intervenções em pacientes que são tratados pela mesma equipe,⁶ cujo tratamento estatístico depende de metodologia não utilizada nos estudos citados.⁷ É fácil entender que existem diferenças de performance entre diversas unidades e, havendo variação na utilização de uma intervenção entre as mesmas, os efeitos observados podem não ser decorrentes da prática, mas sim de performance superior entre as unidades.⁸

O nosso comentário está alinhado com as crescentes preocupações das comunidades científica e médica internacionais quanto ao mérito da eficácia e segurança da DrotAA, fundamentalmente, para identificar os subgrupos de pacientes que

realmente tenham o potencial de benefício da droga.⁹⁻¹² A DrotAA apresenta racional fisiopatológico interessante para o uso clínico, mas como qualquer intervenção, não pode ser vista como uma panacéia para todos os pacientes com sepse, que é uma síndrome que engloba formas graves de doenças infecciosas diversas com comportamentos clínicos e biológicos distintos.¹³ Todos estes fatos são corroborados, inclusive, no documento de revisão da *Surviving Sepsis Campaign*, publicado recentemente, no qual, a recomendação para a utilização da DrotAA foi revista para uma “Recomendação

fraca para o uso”, de acordo com os critérios do GRADE System.¹⁴ A necessidade de um conjunto de novas evidências para nortear o uso da DrotAA resultou na demanda, pelo FDA e pelos órgãos regulatórios da União Européia, para novos estudos, tais como o RESPOND (Fase II) e PROWESS SHOCK (Fase III), que encontram-se em fase de recrutamento de pacientes.¹⁵ Espera-se que tais estudos possam ajudar na definição do real papel da drotrecogina alfa ativa no tratamento de pacientes com sepse grave e choque séptico.

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. Kunz R, Oxman AD. The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomised and non-randomised clinical trials. *BMJ*. 1998; 317(7167):1185-90.
03. Sinuff T, Adhikari NK, Cook DJ, Schünemann HJ, Griffith LE, Rocker G, Walter SD. Mortality predictions in the intensive care unit: comparing physicians with scoring systems. *Crit Care Med*. 2006;34(3):878-85. Comment in: *Crit Care Med*. 2006;34(3):932-3.
04. Brody B, Wray N, Bame S, Ashton C, Petersen N, Harward M. The impact of economic considerations on clinical decisionmaking: the case of thrombolytic therapy. *Med Care*. 1991;29(9):899-910.
05. Camidge DR, Oliver JJ, Skinner C, Attwood B, Nussey E, Jodrell D, Webb DJ. The impact of prognosis without treatment on doctors' and patients' resource allocation decisions and its relevance to new drug recommendation processes. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(2):224-9.
06. Treggiari MM, Martin DP, Yanez ND, Caldwell E, Hudson LD, Rubenfeld GD. Effect of intensive care unit organizational model and structure on outcomes in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(7):685-90.
07. Reed JF 3rd. Adjusted chi-square statistics: application to clustered binary data in primary care. *Ann Fam Med*. 2004;2(3):201-3.
08. Kahn JM, Goss CH, Heagerty PJ, Kramer AA, O'Brien CR, Rubenfeld GD. Hospital volume and the outcomes of mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2006; 355(1):41-50. Comment in: *N Engl J Med*. 2006;355(15):1617; author reply 1617-9. *N Engl J Med*. 2006; 355(15):1617; author reply 1617-9.
09. Friedrich JO, Adhikari NK, Meade MO. Drotrecogin alfa (activated): does current evidence support treatment for any patients with severe sepsis? *Crit Care*. 2006; 10(3):145. Comment in: *Crit Care*. 2006;10(4):416. *Crit Care*. 2006;10(5):422. *Crit Care*. 2006;10(5):424.
10. Eichacker PQ, Natanson C. Increasing evidence that the risks of rhAPC may outweigh its benefits. *Intensive Care Med*. 2007;33(3):396-9.
11. Carlet J. Prescribing indications based on successful clinical trials in sepsis: a difficult exercise. *Crit Care Med*. 2006;34(2):525-9. Comment in: *Crit Care Med*. 2006;34(2):530-1.
12. Opal SM. Can we RESOLVE the treatment of sepsis? *Lancet*. 2007; 369(9564):803-4. Comment on: *Lancet*. 2007;369(9564):836-43.
13. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003; 31(4):1250-6. Comment in: *Crit Care*. 2007;11(2):411.
14. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008*. *Crit Care Med*. 2008; 36(1):296-327. Erratum in: *Crit Care Med*. 2008; 36(4):1394-6.
15. Clinicaltrials.gov [Internet]. [published 1993 Jan 1 last updated 2008 May 19 Bethesda: U.S. National Institute of Health; c2008. [cited 2008 Sept 16] . Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.