

ALFADROTRECUGINA PARA O TRATAMENTO DE SEPSE GRAVE

Resumo

A alfadrotrecogina é a forma recombinante da proteína C humana, que se encontra suprimida nos casos de sepse. Até o surgimento deste medicamento não havia nenhum tratamento específico para esta síndrome. O cuidado de pacientes com sepse consistia em medidas de suporte gerais e tratamento da causa subjacente. A demonstração do benefício do seu uso em pacientes com sepse grave associada à disfunção orgânica com redução da mortalidade foi apontada em apenas um ensaio clínico com graves falhas metodológicas. Um segundo ensaio clínico avaliou pacientes com menor gravidade (escore APACHE II inferior a 25) não demonstrando benefício. Aceitando-se os dados do estudo que demonstrou benefício, seria necessário usar alfadrotrecogina, durante 28 dias, em 17 pacientes de alto risco para evitar uma morte. Considerando-se o custo para o tratamento de um paciente médio (70 kg), o valor estimado para o SUS seria de R\$ 43.193,00 por paciente.

Tecnologia

Alfadrotrecogina, nas apresentações de 5 mg/5 mL e 20 mg/20 mL, foi registrada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em setembro de 2002. A primeira patente da alfadrotrecogina foi concedida no ano de 1986 na Europa. Naquela época, o Brasil não reconhecia patente de produtos farmacêuticos, por esta razão a molécula não está sob proteção patentária no País.

A alfadrotrecogina é uma forma recombinante da proteína C ativada (PCA) humana. Trata-se de uma serino protease com a mesma seqüência de aminoácidos da PCA derivada do plasma humano, com algumas diferenças nas estruturas de glicosilação.

A PCA é uma proteína endógena que promove fibrinólise, inibe trombose e apresenta ação antiinflamatória. Os efeitos são provavelmente exercidos através da modulação da cascata da coagulação e respostas inflamatórias associadas à sepse grave¹. Na sepse, ocorre depleção e diminuição da produção de PCA, o que leva a um quadro de pró inflamação sistêmica, coagulação intravascular e falência orgânica.

Indicações Terapêuticas

A alfadrotrecogina está indicada para a redução da mortalidade em pacientes adultos com sepse grave (sepse associada com disfunção orgânica aguda) que tenham um alto risco de morte.

Situação Clínica

• Doença

Sepse é uma síndrome clínica decorrente de complicações de infecções graves sendo caracterizada por uma resposta inflamatória sistêmica e lesão tecidual difusa. Está associada a uma desregulação da resposta inflamatória normal, com liberação maciça e descontrolada de mediadores inflamatórios, criando uma cadeia de eventos que levam à lesão tecidual². Normalmente a sepse é causada por uma infecção bacteriana, mas também pode ser causada por outros microorganismos como vírus e fungos³.

Esta síndrome é considerada grave quando associada à disfunção orgânica, hipoperfusão (manifesta-se como acidose láctica, oligúria, alteração do estado mental) ou hipotensão (pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg ou uma queda de 40mmHg ou mais).

Caso o paciente não responda ao tratamento, ele pode evoluir para um choque séptico, que é definido pela presença de hipotensão refratária à ressuscitação volêmica combinada com sinais de hipoperfusão².

Morte associada à sepse advém de disfunção orgânica aguda ou falência de múltiplos órgãos devido a infecções secundárias ou complicações decorrentes da doença de base⁴.

Para avaliar a gravidade da sepse e estimar a probabilidade de algumas complicações e desfechos para grupos de pacientes, o questionário mais utilizado é o APACHE II (*Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation*)³, no qual, a partir da pontuação obtida, estima-se a probabilidade de morte do paciente. No quadro 1, está descrita a interpretação a partir da pontuação do APACHE II⁵.

Quadro 1- Interpretação APACHE II

Pontuação	Interpretação (probabilidade de morte)
0-4	≈ 4%
5-9	≈ 8%
10-14	≈ 15%
15-19	≈ 25%
20-24	≈ 40%
25-29	≈ 55%
30-34	≈ 75%
Acima de 34	≈ 85%

Fonte: *Emergency Medicine on Web*

Embora a prevalência de sepse venha aumentando nos últimos anos, a mortalidade a ela associada vem diminuindo⁶. O prognóstico é também dependente da gravidade do quadro clínico, com mortalidades de 7% para síndrome inflamatória de resposta sistêmica, 16% para sepse, 20% para sepse grave e 46% para choque séptico⁷.

• Epidemiologia

Estudos retrospectivos norte-americanos demonstram uma incidência de 3 casos de sepse grave para cada 1000 indivíduos ou 2,26 casos para cada 100 indivíduos internados⁸. A incidência estimada é de 750.000 casos por ano, com uma taxa de mortalidade variando de 30% a 60%⁹. A taxa de mortalidade no Reino Unido é bem semelhante, variando entre 30% e 50% com uma incidência de 21.000 casos por ano³.

No Brasil, estudo publicado em 2004 demonstrou que 61,4% dos pacientes internados em unidades de tratamento intensivo desenvolveram sepse, e 35,6% desenvolveram sepse grave¹⁰.

Em 2005, segundo dados do DATASUS, ocorreram 54.365 internações para tratamento de sepse no SUS, representando aproximadamente 0,5% do total de internações no SUS, sendo que 38,02% destes pacientes vieram a óbito¹¹.

Opções Terapêuticas

De maneira geral, não há tratamento específico para a sepse. Seu manejo envolve o tratamento da infecção subjacente com antimicrobianos e drenagem cirúrgica, além de medidas de suporte, de acordo com as manifestações apresentadas pelos pacientes. A escolha apropriada do agente antimicrobiano é de fundamental importância, pois o uso não criterioso está associado a um aumento de mortalidade de 10 a 15%¹².

Inicialmente, utiliza-se um antibiótico de amplo espectro até a determinação do agente causador da infecção e do tecido atingido, o que possibilita a administração de um antibiótico mais específico.

O tratamento de suporte depende do estado e dos sintomas do paciente, e pode incluir reposição volêmica, uso de esteróides, vasopressores, suporte renal e respiratório, uma vez que a sepse gera sobrecarga nos pulmões, frequentemente evoluindo para taquipnéia e hipóxia³. Cerca de 85% dos pacientes necessitam de algum suporte ventilatório, como intubação e ventilação mecânica¹³.

Evidências

• Estudos clínicos

Apenas dois ensaios clínicos randomizados de fase III avaliaram alfadrotrecogina em pacientes com sepse e estudaram desfechos clínicos.

No ensaio clínico PROWESS¹⁶ (fase III), foram randomizados 1690 pacientes com sepse grave para receber alfadrotrecogina, na dose de 24 µg/kg/h por 96 horas, ou placebo. Este estudo demonstrou uma redução da mortalidade em 28 dias de 6,1% (NNT 17) com tratamento ativo e um excesso de sangramento de 1,5%. O escore APACHE II médio foi de 25, cerca de 70% dos pacientes apresentavam-se em choque, 75% com disfunção de dois órgãos ou mais e 75% em ventilação mecânica, demonstrando a gravidade dos pacientes.

O PROWESS apresenta falhas metodológicas que têm sido objeto de críticas na literatura médica. Uma das falhas reportadas foi a troca da cepa de células para a síntese do medicamento durante a realização do estudo. Na fase inicial do estudo (com a primeira cepa) não se evidenciou benefício do tratamento, sendo demonstrado benefício somente com a mudança de cepa¹⁸. Este fato demonstra que uma variação da proteína, que pode ocorrer se for utilizada uma ou outra cepa para a síntese do fármaco, pode influenciar na eficácia do tratamento.

Outra falha apontada foi a alteração dos critérios de inclusão, também durante a realização do estudo: os critérios foram modificados para excluir pacientes receptores de transplantes, portadores de neoplasia ou pancreatite, e ainda aqueles em que o tratamento concomitante não fosse agressivo. Também foram excluídos aqueles pacientes com falência orgânica há mais de 24 horas. Como essas alterações nos critérios de inclusão ocorreram juntamente com a mudança da proteína (troca da cepa), e como o benefício passou a ser observado somente nesta segunda metade do estudo, não

é possível definir relação causal entre intervenção e efeito clínico¹⁸.

Em reanálises e subanálises do estudo PROWESS, observou-se que o efeito foi mantido em todos os subgrupos avaliados, exceto nos pacientes com escore APACHE II mais baixo. O benefício somente foi observado nos pacientes com escore acima de 25¹⁹.

O ADDRESS¹⁷ (fase III), ensaio clínico randomizado, foi desenhado para avaliar pacientes com sepse e baixo risco de morte, definida por escore APACHE II inferior a 25 e apenas uma falência orgânica. Neste estudo, não houve diferença entre o uso de alfadrotrecogina ou placebo na taxa de mortalidade. O significativo aumento da taxa de sangramentos graves que ocorreu no grupo alfadrotrecogina (2,4 % *versus* 1,2 % durante a infusão e 3,9% *versus* 2,2% durante os 28 dias de seguimento), associado à ausência de benefício, fez com que os autores concluíssem pela contra-indicação do uso deste medicamento em pacientes com escore APACHE II inferior a 25.

O Ministério da Saúde, por meio do Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, encomendou ao Centro Cochrane do Brasil a realização de revisão sistemática¹⁴ sobre a alfadrotrecogina para o tratamento de sepse grave. Esta revisão identificou três ensaios clínicos randomizados¹⁵⁻¹⁷, sendo um estudo de fase II (Bernard *et al.*, 2001) e dois de fase III (PROWESS, 2001 e ADDRESS, 2005); o PROWESS é o seguimento do estudo de fase II.

O estudo do Centro Cochrane do Brasil concluiu que pacientes com síndrome séptica e risco elevado de morte podem ter benefício ao utilizarem a alfadrotrecogina, entretanto não há comprovação de seu benefício nos pacientes menos graves.

- Efeitos adversos

Em pacientes com sepse grave, tratados com infusão durante quatro dias, foi observada hemorragia grave, como hemorragia intracraniana, em 3,5% dos pacientes; embora mais freqüente que o observado com placebo (2%), a diferença não alcançou significância estatística ($P=0.06$). Sangramento foi mais freqüente em pacientes com uma predisposição para hemorragia (como tempo de tromboplastina parcial ativada – TTPA – prolongado, por exemplo)^{16,20}.

Segundo bula oficial da Anvisa, (<http://bulario.bvs.br>), alfadrotrecogina é contra-indicada nos casos em que sangramento pode estar associado a alto risco de morte ou morbidade significativa: sangramento interno ativo; acidente vascular cerebral hemorrágico recente (últimos 3 meses);

cirurgia intracraniana, intraespinhal recente (nos últimos 2 meses) ou traumatismo crânio-encefálico grave; traumatismo com aumento de risco de sangramento e risco de vida; presença de cateter epidural; neoplasia intracraniana, lesão de massa ou evidência de herniação cerebral.

■ Informações Econômicas

O preço fábrica da ampola de 5 mg/5 mL de alfadrotrecogina, aprovado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), é R\$ 1.349,76, e o da ampola de 20 mg/20mL é R\$ 5.399,17 (preços com incidência de ICMS de 18% e isenção de PIS/COFINS de 12%). A posologia deste medicamento para o tratamento de sepse grave é a infusão, por período de 96 horas, de 24 µg/kg/h. Desta forma, para um paciente de 70 kg, a dose total a ser utilizada é de aproximadamente 160 mg, ou seja, 8 ampolas de 20 mg ou 32 ampolas de 5 mg. Considerando o valor aprovado pela CMED da alfadrotrecogina, o custo de um tratamento é de aproximadamente R\$ 43.193,00.

Até o momento não existem estudos econômicos que retratem a realidade brasileira. As análises econômicas encontradas na literatura reportaram avaliações de custo-efetividade comparando terapia convencional associada à alfadrotrecogina com terapia convencional isolada. A maioria dos estudos estimou custo por ano de vida ganho (AVG) e custo por ano de vida ajustado para qualidade (AVAQ). A análise realizada para o estudo PROWESS²¹ e a realizada por Fowler e colaboradores²² estimaram também o custo por vida salva. Importante ressaltar que qualquer estimativa econômica que se baseie em avaliação de eficácia frágil (como é o estudo PROWESS²¹) vai ser uma estimativa de custo-efetividade frágil.

- Impacto para o Sistema Único de Saúde (SUS)

No ano de 2005, o DATASUS apresentou o registro de 11.429.133 internações hospitalares¹¹. Em relação à sepse, foram contabilizadas 54.365 internações, representando cerca de 0,5 % do total. O valor médio pago pelo SUS por internação de um paciente com sepse foi de R\$ 1.431,51 e o valor anual gasto foi R\$ 77.824.095,55.

Considerando os dados brasileiros de prevalência e os dados do SUS de internações em 2005, estima-se que dos 54.365 pacientes com sepse tratados pelo SUS, 35,6% desenvolveram sepse grave, ou seja, 19.354 casos por ano, representando um gasto anual estimado de R\$ 27.705.444,54.

Caso todos os pacientes com sepse grave internados no SUS fossem tratados com alfadrotrecogina e, considerando seu custo para o SUS no valor do preço fábrica atual, o custo anual estimado com alfadrotrecogina seria aproximadamente 836 milhões de reais.

Como a alfadrotrecogina não substituirá o tratamento já existente e sim se adicionará ao mesmo, estima-se que o SUS passaria, então, a gastar anualmente aproximadamente 863,7 milhões de reais no tratamento da sepse grave, ou seja, cerca de 30 vezes mais em relação ao que foi gasto no ano de 2005. Ressalta-se que o impacto para o SUS seria inferior ao calculado acima, uma vez que, para se obter uma estimativa mais precisa quanto ao número de pacientes que poderiam utilizar a alfadrotrecogina, seriam necessários dados de prevalência de hemorragia associada a alto risco de morte em pacientes com sepse grave, tendo em vista que o medicamento está contra-indicado para esta população.

Conclusões

O benefício da alfadrotrecogina para pacientes com sepse foi demonstrado em estudo com falhas metodológicas, patrocinado pelo fabricante do produto. Ressalta-se que somente alguns pacientes com sepse grave têm potencial de se beneficiar com o tratamento. A seleção de pacientes é fundamental no uso deste medicamento, o qual apresenta efeitos adversos significativos. Alfadrotrecogina somente deve ser considerada para pacientes graves que preenchem os critérios de inclusão do estudo PROWESS²⁰ (disfunção orgânica, presença de choque, oligúria, hipoxemia ou acidose) e excluindo-se os pacientes incluídos no estudo ADDRESS (escore APACHE II superior a 25¹⁷).

O impacto para o SUS seria bastante significativo caso a alfadrotrecogina fosse incorporada para o tratamento da sepse grave, uma vez que ela se adiciona às terapias já existentes, tem um preço de mercado muito elevado e, segundo o estudo Prowess, para se evitar uma morte seria necessário tratar 17 pacientes de alto risco ao longo de 28 dias.

Referências

1. Pastores SM. Drotrecogin alfa (activated): a novel therapeutic strategy for severe sepsis. *Postgrad Med J* 2003; 79(927):5-10.
2. Sibbald WJ, Nevieri R. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: Definitions and prognosis. In: Rose BD, editor. *UpToDate*. Wellesley, MA: UpToDate, 2005.
3. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Drotrecogin Alfa (activated) for Severe Sepsis. *Technology Appraisal* 84, 2004.
4. Astiz ME, Rackow EC. Septic shock. *Lancet* 1998; 351(9114):1501-1505.
5. Emergency Medicine on Web. Apache II. http://www.ncemi.org/cgi-ncemi/edecision.pl?TheCommand=Load&NewFile=apache_ii_score_for_adults&BlankTop=1. Acessado em 03/2006.
6. 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(16):1546-1554.
7. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(3 Pt 1):617-624.
8. 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(7):1303-1310.
9. Kalil AC, Coyle SM, Um JY, LaRosa SP, Turlo MA, Calvano SE, Sundin DP, Nelson DR, Lowry. Effects of Drotrecogin Alfa (activated) in Human Endotoxemia. *Shock*, 2004; 21 (3): 222-229.
10. Silva E, Pedro MA, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care* 2004; 8(4):R251-R260.
11. Datasus, 2006. Departamento de Informação e Informática do SUS. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/miuf.def>. Acessado em 03/2006.
12. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999; 340(3):207-214.
13. CCOHTA. Activated Protein C for Severe Sepsis. *Issues in Emerging Health Technologies* 2002; 30.
14. Centro Cochrane do Brasil. Drotrecogina para Tratamento de Sepsis Grave. Estudo encomendado pelo Ministério da Saúde à Cochrane do Brasil.
15. Bernard GR, Ely EW, Wright TJ, Fraiz J, Stasek JE Jr, Russell JA, Mayers I, Rosenfeld BA, Morris PE, Yan SB, Helterbrand JD. Safety and Dose Relationship of Human Activated Protein C for Coagulopathy in Severe Sepsis. *Critical Care Medicine* 2001, Nov; 29(11): 2051-9.
16. 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(10):699-709.
17. 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(13):1332-1341.
18. Warren HS, Suffredini AF, Eichacker PQ, Munford RS. Risks and benefits of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002; 347(13):1027-1030.
19. Ely EW, Laterre PF, Angus DC, Helterbrand JD, Levy H, Dhainaut JF et al. Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31(1):12-19.
20. DRUGDEX(R) Editorial Staff. DROTRECUGIN ALFA. *Micromedex*, 2005.
21. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Ball DE, Basson BR, Ely EW et al. Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31(1):1-11.

22. Fowler RA, Hill-Popper M, Stasinos J, Petrou C, Sanders GD, Garber AM. Cost-effectiveness of recombinant human activated protein C and the influence of severity of illness in the treatment of patients with severe sepsis. *J Crit Care* 2003; 18(3):181-191.
23. Manns BJ, Lee H, Doig CJ, Johnson D, Donaldson C. An economic evaluation of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002; 347(13):993-1000.

■ Análise crítica da evidência (Consort Statement)

■ Glossário

■ Medicina Baseada em Evidência

Em destaque

MINISTÉRIO DA SAÚDE: INCENTIVO À FORMAÇÃO DE RECURSOS HUMANOS EM GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE.

O Ministério da Saúde, por meio do Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos e pela Secretaria de Atenção à Saúde, está promovendo a capacitação de técnicos de nível superior, das Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde e de unidades hospitalares próprias em nível de Mestrado Profissional (área de concentração: Gestão de Tecnologias em Saúde) ou Especialização em Gestão de Tecnologias em Saúde.

Visando aprimorar a capacidade de decisão no sistema de saúde, os participantes formados deverão constituir uma rede de apoio às ações de gestão de tecnologias em saúde no Sistema Único de Saúde e desenvolver um produto factível de aplicação. Os profissionais de saúde deverão ser absorvidos de forma adequada para que possam exercer novas funções no campo da gestão de tecnologias em saúde.

Com atividades previstas para o final de 2006, serão ofertadas 175 vagas, distribuídas em sete instituições de ensino e pesquisa no País.

Informações adicionais estão disponíveis no sítio do Ministério da Saúde: www.saude.gov.br (Ciência e Tecnologia).

Cartas

O Núcleo Editorial Executivo do BRATS recebeu duas cartas (Bristol e Roche) com elogios e críticas ao texto do boletim nº. 1 (Entecavir para o Tratamento da Hepatite B Crônica), e em virtude de sua extensão serão disponibilizadas em sua íntegra por meio dos links a seguir:

1. [Carta da empresa Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.](#)¹

[Resposta](#)

2. [Carta da empresa Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S/A.](#)²

[Resposta](#)

Gostaríamos de agradecer as contribuições e ressaltar que as mesmas devem ser enviadas para o e-mail brats@anvisa.gov.br.

Expediente

Equipe Técnica

Andry Fiterman Costa
Fernanda Maciel Rebelo
Marcus Tolentino Silva
Paulo Dornelles Picon
Vania Cristina Canuto Santos

Giácomo Balbinotto Neto
Hillegonda Maria Dutilh Novaes
Lenita Wannmacher
Ronir Raggio Luiz
Sebastião Loureiro
Thais Queluz

Núcleo Editorial Executivo

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA
Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos
Estratégicos - SCTIE/MS

Endereço: SEPN Quadra 515, Bloco B, Ed.
Ômega Brasília-DF CEP 70770-502
Telefone: (61) 3448-1468
E-mail: brats@anvisa.gov.br

Conselho Consultivo

Afrânio Lineu Kritsky
Cid Manso de Mello Vianna
Cláudia Garcia Serpa Osório
Carlos José Coelho de Andrade

www.anvisa.gov.br
www.ans.gov.br
www.saude.gov.br/sctie

Apoio

Organização Pan-Americana de Saúde - OPAS

Links:

1. http://www.anvisa.gov.br/monitora/brats/2006/02_11_06_carta_bristol.pdf
2. http://www.anvisa.gov.br/monitora/brats/2006/02_11_06_carta_roche.pdf