

## Anexo II

Assistência ao Trabalho de Parto

**Autoria:** Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

**ELABORAÇÃO FINAL:** 25 de maio de 2009

**PARTICIPANTES:** Parpinelli MA, Surita FG, Pacagnella RC, Simões R

### **DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:**

A revisão bibliográfica de artigos científicos dessa diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais, e utilizou palavras-chaves (MeSH terms) agrupadas nas seguintes sintaxes: (pregnancy OR delivery ,obstetric OR labor stage) AND pregnancy, prolonged AND cardiotocography AND fetal heart rate AND auscultation AND episiotomy AND (Amniotomy OR Amnion/surgery) AND Labor, Obstetric AND (partogram OR partograph) AND analgesia, obstetrical AND labor induced AND trial of labor AND cesarean section AND perinatal mortality AND fetal macrosomia AND pregnancy outcome

### **GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:**

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

### **OBJETIVOS:**

Examinar as principais condutas na assistência ao parto à luz das melhores evidências disponíveis.

### **CONFLITO DE INTERESSE:**

Nenhum conflito de interesse declarado.

## INTRODUÇÃO

Embora no século XX a atitude expectante frente à parturiente tenha sido transferida para o espaço hospitalar, que possui as condições propícias para a prática de intervenções médicas, o incremento da utilização de procedimentos e rotinas cirúrgicas nem sempre foi acompanhado de evidências científicas claras de benefício à mulher e ao concepto.

Alguns recursos técnicos rotineiramente utilizados, muitas vezes reforçados em detrimento da humanização do trabalho de parto, por vezes se mostraram prejudiciais à evolução natural e saudável deste. A qualidade da assistência ao trabalho de parto deve atender às necessidades de cada mulher, mas sempre deve estar respaldada pela evidência científica mais atual.

Dessa forma, a revisão constante desses procedimentos é imprescindível dentro do atual entendimento da Medicina Baseada em Evidências. Nesse sentido, apresenta-se uma revisão de alguns dos mais frequentes procedimentos realizados na prática clínica e discutem-se algumas das práticas obstétricas vigentes, com o objetivo de iluminar a assistência ao trabalho de parto com base nas melhores evidências científicas disponíveis atualmente.

### **1. EXISTE BENEFÍCIO EM SE REALIZAR A MONITORIZAÇÃO CARDIOTOCOGRÁFICA CONTÍNUA INTRAPARTO EM GESTANTES DE BAIXO RISCO?**

A monitorização cardiotocográfica ou cardiotocografia (CTG) contínua é a avaliação contínua através de monitorização eletrônica da frequência cardíaca fetal durante o trabalho de parto, isto é, mantida durante o primeiro e segundo estágios do trabalho de parto, enquanto a monitorização intermitente é feita de maneira contínua somente no segundo estágio do trabalho de parto, sendo que no primeiro estágio é mantida por apenas 15 a 30 minutos a cada 2 horas.

Avaliando-se parturientes com baixo ou moderado risco obstétrico, incluindo trabalho de parto não complicado pré-termo (33 a 36 semanas de gestação) ou pós-termo ( $\geq$  que 42 semanas de gestação), observou-se que, mediante a monitorização contínua no primeiro estágio do trabalho de parto, é encontrado um maior número de características suspeitas na monitorização da frequência cardíaca fetal, entretanto o número de monitoragens alteradas caracterizadas por frequência cardíaca fetal  $< 100$  bpm ou  $> 170$  bpm, característica sinusoidal ou desacelerações variáveis tardias e prolongadas, mostram-se similar entre a monitorização contínua e a intermitente 6,6% e 6,3% respectivamente (IC 95% - 0,018 – 0,012)<sup>1</sup>(A). Observando-se as condições do neonato, não se avalia diferença significativa com relação ao índice de Apgar  $< 7$  no 5º minuto (0,1% versus 0,4%) ou admissão em unidade de UTI neonatal (2,1% versus 2,9%) para monitorização intermitente e contínua respectivamente<sup>1</sup>(A).

A avaliação de gestantes, com feto único e vivo, idade gestacional  $\geq 26$  semanas, admitidas em trabalho de parto espontâneo ou para indução do trabalho de parto, quando monitorizadas para avaliação da frequência cardíaca fetal por meio da cardiotocografia realizada a cada 15 minutos durante o primeiro estágio do trabalho de parto e a cada 5 minutos durante o segundo estágio do trabalho de parto, em comparação à ausculta intermitente realizada antes e imediatamente após as contrações pelo período de 1 minuto, com o emprego de dispositivo Doppler, observa-se um maior número de indicações de cesarianas por padrão anormal da frequência cardíaca fetal, 5,3% utilizando-se a cardiotocografia, ante 2,3% para a ausculta intermitente<sup>2</sup>(B). Entretanto, não é observada diferença estatisticamente significativa, entre os dois métodos de monitorização da frequência cardíaca fetal com relação aos resultados neonatais tais como índice de Apgar  $< 7$  no 1<sup>o</sup> e 5<sup>o</sup> minutos e pH arterial de cordão umbilical  $< 7,1$ <sup>2</sup>(B).

**Recomendação:**

A realização da cardiotocografia contínua em gestações de baixo risco pode aumentar a indicação de cesariana por sofrimento fetal sem diferença estatisticamente significativa nos resultados neonatais.

**2. QUAL A IMPORTÂNCIA DE SE REALIZAR A CARDIOTOCOGRAFIA EXTERNA NA AVALIAÇÃO DA VITALIDADE FETAL NO INÍCIO DO PERÍODO DE DILATAÇÃO?**

A cardiotocografia (CTG) utilizada no início do trabalho de parto pode ser usada como método de *screening* para avaliação da vitalidade fetal em gestações de baixo risco.

Avaliando-se parturientes, de baixo risco obstétrico com gestação a termo variando de 37 a 42 semanas em apresentação cefálica e sem fatores de risco à admissão, observa-se que mediante exame cardiotocográfico reativo, caracterizado pela presença de duas acelerações maiores a 15 batimentos por minuto pelo período maior do que 15 segundos em 20 minutos de exame, as taxas de sofrimento fetal avaliadas pelo pH de couro cabeludo  $< 7,2$ , índice de Apgar  $< 7$  no 5<sup>o</sup> minuto e ou pH arterial de cordão umbilical  $< 7,15$ , ocorrem em 0,9% dos casos. Avaliando-se traçados cardiotocográficos anormais, caracterizados como linha de base com variabilidade menor do que cinco batimentos por minuto, presença de desacelerações tardias ou variáveis com duração maior do que 60 segundos ou desacelerações maiores do que 60 bpm da linha de base observa-se maior número de casos de sofrimento fetal, totalizando 50%<sup>3</sup>(B).

Em vista de tais resultados, observa-se que a realização da cardiotocografia em parturientes de baixo risco obstétrico, apresenta-se como método simples e conveniente, que pode detectar ainda na admissão o sofrimento fetal, evitando-se dessa maneira um atraso de intervenção.

**Recomendação:**

O emprego da cardiotocografia (CTG) na admissão da parturiente tem sido uma prática cada vez mais utilizada nos serviços onde existe a disponibilidade do exame, chegando a ser rotina em muitas maternidades. Entretanto, não existe

evidência suficiente para indicar ou abolir o exame de CTG na admissão da gestante em trabalho de parto. Como alguns estudos apontam para um seguimento do trabalho de parto mais tranquilizador quando a cardiotocografia da admissão é normal e também para resultados neonatais potencialmente desfavoráveis quando a mesma está alterada, sugerimos que o exame seja realizado onde haja facilidade para esse procedimento.

### **3. QUAL A IMPORTÂNCIA DO PARTOGRAMA NA CONDUÇÃO DO TRABALHO DE PARTO?**

Embora a utilização do partograma como método de representação gráfica da evolução do trabalho de parto seja amplamente disseminada no mundo todo, existem poucos estudos comparando o uso do partograma com a sua não utilização.

Observa-se que em um centro hospitalar terciário com fluxo de atendimento de cerca de 50% de parturientes com risco perinatal, a utilização do partograma com linhas de alerta e ação, em nuligestas, na ausência de complicações obstétricas, com gestação a termo e feto único e cefálico comparado ao acompanhamento do trabalho de parto feito com anotações escritas no prontuário em mulheres nas mesmas condições, não demonstra diferença nas taxas de cesárea (cerca de 25% quando da realização de anotações escritas e 24% mediante a utilização do partograma - IC 95% - 0,046 – 0,032)<sup>4</sup>(A). Além disso, não se observa diferença nas taxas de parto vaginal operatório, 31% versus 30% respectivamente; na realização da amniotomia (54,1% contra 53,7%); na média de exames vaginais após 2,0 cm de dilatação (quatro em ambos os grupos) e desfechos neonatais como o índice de Apgar < 7 no 1º e 5º minutos, admissão em UTI e uso de antibióticos<sup>4</sup>(A).

Em contrapartida, ao se avaliar a condução do trabalho de parto em parturientes de baixo risco obstétrico feita por enfermeiras obstétricas munidas do partograma observa-se uma diminuição no número de trabalho de parto prolongado (2,6% com emprego do partograma e 6,8% quando da não utilização - IC 95% - 0,009 – 0,075). Além disso, é encontrado um aumento no número de encaminhamentos quando utilizado o partograma. Entretanto, não é observada diferença com relação às taxas de cesárea<sup>5</sup>(B).

#### **Recomendação:**

Levando-se em consideração as taxas de cesárea, não se observa diferença significativa comparando-se a utilização do partograma à anotação escrita<sup>4</sup>(A).

Contudo, a utilização do partograma apresenta-se como ferramenta extremamente barata, de fácil utilização e apresentação gráfica para anotação da evolução do trabalho de parto, funcionando como orientador para a formação dos profissionais de saúde e facilitando transferências hospitalares, não devendo ser o seu uso desestimulado<sup>6</sup>(D).

### **4. EXISTE BENEFÍCIO EM SE REALIZAR A AMNIOTOMIA PRECOCE PARA A ABREVIÇÃO DO PERÍODO DE DILATAÇÃO?**

A amniotomia, rotura artificial das membranas amnióticas com a intenção de acelerar o progresso do trabalho de parto, está entre os procedimentos mais realizados na prática obstétrica. No entanto, a sua indicação permanece controversa. Apesar de permitir uma monitorização direta do fluído amniótico, tal intervenção está associada a desvantagens, tais como o aumento na deformação da cabeça fetal determinando, por conseguinte, alterações na característica da frequência cardíaca fetal e risco de prolapso de cordão, esta última resultante da realização da amniotomia em apresentações altas.

Observa-se que a realização da amniotomia em primíparas com gestação a termo, e admitidas com dilatação cervical inferior a 6,0 cm, determina diminuição na duração total do trabalho de parto em torno de 155 minutos<sup>7</sup>(A). Quando praticada durante o primeiro estágio do trabalho de parto, encontra-se redução de aproximadamente  $155 \pm 40$  minutos<sup>8</sup>(A). Ao final, observa-se uma redução média no tempo total do trabalho de parto de aproximadamente 170 minutos quando da realização da amniotomia<sup>8</sup>(A).

Entretanto, no trabalho de parto disfuncional em parturientes com gestação a termo, apresentação cefálica com dilatação cervical  $\geq$  a 3,0 cm e contrações uterinas regulares com duração de 20 segundos cada, diagnosticado por meio da utilização do partograma e identificado quando a evolução do trabalho de parto ultrapassa a linha de ação, não se observa diferença estatisticamente significativa na duração do trabalho de parto na comparação entre a amniotomia e a conduta expectante<sup>9</sup>(A). O mesmo é observado em primíparas, sem risco obstétrico e admitidas em trabalho de parto espontâneo<sup>10</sup>(A).

#### **Recomendação:**

Não existem evidências de que a amniotomia praticada durante o trabalho de parto esteja relacionada à abreviação do período de dilatação. Embora alguns estudos observem redução da duração do trabalho de parto, outros, de semelhante força de evidência, não observam tais achados.

### **5. A ANALGESIA DE CONDUÇÃO REALIZADA ANTES DE 3,0 CM DE DILATAÇÃO CERVICAL AUMENTA A CHANCE DE CESÁREA?**

A realização da analgesia peridural precoce, indicada antes de 4,0 cm de dilatação, não eleva as taxas de cesárea. Avaliando-se o impacto da realização da analgesia peridural em dois momentos distintos da dilatação do colo uterino (ropivacaína 0,2% e fentanil 50 µg por cateter peridural na primeira solicitação materna, independentemente da dilatação cervical ou mediante solicitação materna somente com dilatação cervical superior a 4,0 cm) em nulíparas com pelo menos 36 semanas de gestação completas, admitidas em pleno trabalho de parto, espontâneo ou induzido, e com esvaecimento cervical de pelo menos 80%, não se observa diferença significativa nas taxas de cesárea (13% quando realizada com dilatação média de 2,4 cm e 11% com dilatação maior a 4,0 cm). Similarmente não é observada diferença significativa na indicação de cesárea por falha de progressão do trabalho de parto<sup>11</sup>(A).

Quando analisadas nulíparas em trabalho de parto espontâneo e dilatação cervical menor que 4,0 cm, a utilização da técnica combinada espinhal-epidural, com o emprego de 25 µg de fentanil intratecal seguido da aplicação de analgesia peridural na primeira solicitação materna (nas doses de 15 ml em bolus de bupivacaina 0,625 mg/ml associado ao fentanil 2 µg/ml se dilatação cervical menor que 4,0 cm e 15 ml de bupivacaina 1,25 mg/ml se maior que 4,0 cm), quando comparada à administração de opióide sistêmico (risco C pela classificação do FDA tanto intramuscular quanto endovenoso) na primeira solicitação materna e analgesia peridural com dilatação do colo maior que 4,0 cm na segunda solicitação, não se observam taxas de cesáreas significativamente diferentes (17,8% para a analgesia intratecal comparada a 20,7% para a sistêmica com IC 95% - 0,086 – 0,028)<sup>12</sup>(A).

#### **Recomendação:**

A administração de analgesia peridural no início do trabalho de parto em nulíparas na primeira solicitação materna, comparado à sua utilização apenas com dilatação cervical de pelo menos 4,0 cm, não resulta em aumento nas taxas de cesárea<sup>11</sup>(A). O mesmo pode ser observado com a utilização da analgesia sistêmica com opióides<sup>12</sup>(A).

### **6. EXISTE VANTAGEM NA REALIZAÇÃO DA EPISIOTOMIA DE ROTINA COMO NORMA DE CONDUTA NO PARTO, DURANTE O PERÍODO EXPULSIVO?**

A episiotomia tem sido rotineiramente realizada como componente do parto vaginal, visando minimizar o risco de trauma ao nascimento e evitar lesão do esfíncter anal. Entretanto, a utilização da episiotomia em primíparas com gestação a termo  $\geq$  37 semanas, apresentação cefálica, durante o período expulsivo não previne a mulher de lacerações perineais de terceiro ou quarto grau. Resultados apontam para a ausência de diferença na frequência de lesão perineal de terceiro e quarto grau mediante a realização da episiotomia de rotina quando comparada à restritiva, realizada quando a laceração torna-se iminente (8,1% e 10,9% respectivamente com IC 95% - 0,109 – 0,053)<sup>13</sup>(A). Entretanto, em primíparas com idade gestacional maior do que 28 semanas, a realização da episiotomia mediana de rotina determina lacerações de terceiro ou quarto grau em 14,3% enquanto que na indicação da episiotomia de maneira seletiva, isto é, somente realizada na iminência de laceração, encontra-se em torno de 6,8% (IC 95% - 1,18 – 3,81)<sup>14</sup>(A). Dito isto, tem-se, portanto um risco aumentado para laceração de terceiro ou quarto grau quando da indicação da episiotomia mediana de rotina com RR= 2,12<sup>14</sup>(A). Todavia, observa-se que a realização da episiotomia mediana restritiva acompanha-se de maior risco para a ocorrência de lacerações superficiais com 10,4% quando comparado a 2,2% na indicação de episiotomia de rotina (IC 95% - 0,08 - 0,56) e RR= 2,2<sup>14</sup>(A).

Com relação à análise dos desfechos secundários avaliados após seis semanas de pós-parto, tais como hemorragia pós-parto, percepção da dor, duração da hospitalização após o parto, sintomas urinários ou intestinais, taxa de

cicatrização e complicações, não se observam diferenças entre as mulheres submetidas à episiotomia restritiva e de rotina<sup>13</sup>(A).

Quando se avaliam desfechos neonatais, não se encontram diferenças em baixos índices de Apgar dos neonatos, tanto no 1º quanto no 5º minuto, gasometrias umbilicais alteradas (pH < 7), trauma neonatal como contusões, abrasões cutâneas, paralisia do nervo facial, fraturas, hemorragia da retina, encefalopatia e céfalo-hematoma e admissão da criança em unidade de terapia intensiva<sup>13</sup>(A).

Avaliando-se desfechos no terceiro mês após o parto, observa-se que na presença de períneo intacto ou de lacerações do períneo espontâneas de primeiro e segundo grau, não se encontra diferença significativa na função do assoalho pélvico com relação à incidência de incontinência urinária, incontinência fecal ou prolapso genital. Porém, avaliando-se a presença de dispareunia e dor perineal, a realização da episiotomia está relacionada a maior número de eventos (frequência de dispareunia de 7,9% versus 3,4% com períneo intacto, e de dor perineal de 6,7% versus 2,3%, respectivamente)<sup>15</sup>(B).

Quando o período analisado de puerpério passa a ser de quatro anos, observa-se risco relativo de incontinência fecal de 1,8 para mulheres submetidas à episiotomia de rotina, porém, sem diferenças com relação à ocorrência de incontinência urinária, dor perineal ou dispareunia<sup>16</sup>(B).

#### **Recomendação:**

A realização da episiotomia de rotina demonstra estar relacionada à maior frequência de dor perineal e dispareunia, não demonstrando benefícios quando da indicação materna ou fetal.

### **7. EXISTE BENEFÍCIO PERINEAL EM LONGO PRAZO NA REALIZAÇÃO DA EPISIOTOMIA DE ROTINA DURANTE O PERÍODO EXPULSIVO?**

A episiotomia tem sido há muito tempo recomendada como procedimento utilizado com a finalidade de evitar sequelas perineais após o parto. Entretanto, pouco é conhecido sobre os seus benefícios e sequelas em longo prazo.

Avaliando-se alterações urogenitais (média de observação de 7,3 meses pós-parto), através de estudo urodinâmico e por meio do índice de Oxford, em puérperas que deram à luz a feto único com mais de 34 semanas, não se encontra diferença significativa nos parâmetros de pressão máxima de fechamento da uretra, pressão anal máxima, comprimento funcional do esfíncter anal em repouso e durante contração e força muscular do assoalho pélvico, quando da realização da episiotomia médio-lateral-direita restritiva (realizada somente por indicação fetal mesmo mediante o severo trauma perineal) comparada à episiotomia de rotina<sup>17</sup>(B).

A avaliação de puérperas no terceiro mês após o parto que se apresentaram com períneo íntegro comparadas à puérperas com lacerações espontâneas de primeiro e segundo grau demonstra que primíparas submetidas à episiotomia médio-lateral-direita não apresentam diferença significativa com relação à incontinência urinária de esforço e incontinência fecal (12,9% e 12,1% respectivamente, avaliando-se a incontinência urinária e 2,8% e 1,9%

respectivamente para incontinência fecal)<sup>15</sup>(B). Também não são encontradas diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito ao prolapso genital anterior e posterior<sup>15</sup>(B). Avaliando-se a dispareunia e a dor em região perineal, observa-se uma maior frequência de dor em mulheres com episiotomia médio-lateral-direta quando comparadas a mulheres com períneo íntegro ou com lacerações espontâneas de primeiro e segundo graus (7,9% e 3,4% respectivamente para a dispareunia e 6,7% e 2,3 % para a dor perineal)<sup>15</sup>(B).

Quando o tempo analisado passa a ser de quatro anos, observa-se que a prevalência da incontinência fecal apresenta-se maior nas mulheres submetidas à episiotomia de rotina quando comparadas às mulheres submetidas ao procedimento restritivo (16% e 11% respectivamente)<sup>16</sup>(B).

#### **Recomendação:**

A realização da episiotomia médio-lateral-direta não determina proteção contra o surgimento da incontinência urinária de esforço, incontinência fecal e prolapso genital após o terceiro mês pós-parto, estando associada à maior frequência de dispareunia e dor perineal.

### **8. EM RELAÇÃO À MORBIDADE FETAL, QUAL SERIA A SEGURANÇA DA INDUÇÃO DO TRABALHO DE PARTO NO PÓS-DATISMO?**

A gestação pós-termo ou prolongada é reconhecida como aquela que ultrapassa 42 semanas de gestação. O número de gestações pós-termo tem sido reduzido em torno de 70%, com a realização de ultrassonografia precoce, durante o primeiro trimestre. Entretanto, embora os riscos maternos e fetais estejam aumentados na gestação prolongada, seu manejo na gestação de baixo risco ainda é controverso. Nesse sentido a indução eletiva do trabalho de parto às 41 semanas tem sido recomendada baseada no aumento da ocorrência de cesárea de urgência por sofrimento fetal agudo.

Observa-se que em gestantes, com feto único e vivo, apresentação cefálica, membranas amnióticas intactas, com idade gestacional de 41 semanas completas, confirmada por exame ultrassonográfico de primeiro trimestre, com índice de Bishop desfavorável (< 5) e ausência de contrações uterinas, a comparação da indução do trabalho de parto por três métodos distintos (misoprostol 50 µg via vaginal a cada 6 horas, ocitocina na dose inicial de 1 mU/minuto aumentada a cada 15 minutos na mesma dose até atingir contrações de 200-250 unidades Montevideo, ou introdução de cateter de foley 18-G) com a conduta expectante (avaliações semanais do líquido amniótico e realização do perfil biofísico fetal) demonstra maior ocorrência de partos por cesariana indicados por alteração na frequência cardíaca fetal mediante indução com a ocitocina quando comparado ao seguimento realizado sem intervenções, (13% de indicação de cesariana mediante utilização de ocitocina e 8% no segmento apenas)<sup>18</sup>(A).

Quando se avalia a macrosomia fetal (peso > 4000 g), observa-se menor ocorrência de indicação de cesárea por alteração na frequência cardíaca fetal quando se induz o trabalho de parto (9% na indução com misoprostol; 7% com o emprego da ocitocina; 7% com a sonda de foley e 24,7% na conduta expectante)<sup>18</sup>(A).

Avaliando-se desfechos neonatais, tais como distócia de bisacromial, aspiração de mecônio, índice de Apgar < 7 no 1º ou 5º minutos, pH de cordão umbilical < 7,16 ou admissão na UTI neonatal, não se observa diferença significativa quando se comparam os diferentes tipos de indução ou a conduta expectante de seguimento. No entanto, mediante a conduta expectante, observa-se maior ocorrência de líquido meconial e síndrome de aspiração de mecônio<sup>18</sup>(A).

#### **Recomendação:**

Quando o trabalho de parto é induzido a partir das 41 semanas de gestação, a morbidade neonatal apresenta-se reduzida, sem aumentar a taxa de cesárea ou a permanência hospitalar.

### **9. LEVANDO-SE EM CONTA A MORBIDADE MATERNA E FETAL, EXISTIRIAM BENEFÍCIOS NA INDICAÇÃO DE CESÁREA ELETIVA EM FETOS COM ESTIMATIVA DE PESO ACIMA DE 4.000 G QUANDO COMPARADO AO PARTO NORMAL?**

A estimativa de peso através do emprego da ultrassonografia pode apresentar variabilidade em superestimar a ocorrência de macrossomia em torno de 16% a 20% dos casos. Tal fato tem conduzido a vieses na prática obstétrica, conseqüente à menor tolerância do obstetra em acompanhar o trabalho de parto em casos com estimativa de macrossomia fetal.

Não existe um consenso geral sobre a definição de macrossomia fetal, apresentando-se distintos pontos de corte desde o peso ao nascimento maior que 4.000 g, 4.500 g, ou 5.000 g independentemente da idade gestacional. Portanto, a prevalência de macrossomia varia de 0,5% a 15% dependendo da definição utilizada.

Os riscos maternos associados à macrossomia fetal incluem trabalho de parto prolongado, parto cesariano, hemorragia pós-parto, infecção, lacerações perineais de terceiro e quarto graus, eventos tromboembólicos e acidentes anestésicos. A macrossomia fetal também está associada a elevado risco perinatal, tais como o trauma ao nascimento, asfixia perinatal, aspiração de mecônio. Entretanto, apesar dos riscos citados estarem bem relacionados à macrossomia fetal, a melhor via de parto nestes casos tem-se mantido controversa.

Avaliando-se a taxa de sobrevivência neonatal entre nascidos com peso variando de 4.000 g a 4.499 g e 4.500 g a 4.999 g a cesárea aumenta o risco de morte neonatal. Após controle de várias características maternas e complicações tais como tabagismo, diabetes mellitus e hipertensão, os nascidos vivos por via alta com peso entre 4.000g a 4.499g apresentam 1,3 vezes mais probabilidade de morrer durante o período neonatal, quando comparado aos nascimentos de semelhante peso por via vaginal (IC 95% -1,11 – 1,53)<sup>19</sup>(B). Além disso, o risco de morte neonatal entre os nascidos vivos por parto cesariano com peso variando de 4.500 g a 4.999 g apresenta-se 40% maior quando comparados àqueles nascidos por via vaginal (IC 95% 1,00 – 1,95)<sup>19</sup>(B).

No entanto, entre os nascidos com mais de 5.000 g, a realização de cesárea apresenta-se como fator protetor, demonstrando redução de aproximadamente 15% na mortalidade em comparação aos nascidos por via vaginal (IC 95% - 0,44 – 1,64 - p= 0,62)<sup>19</sup>(B).

### **Recomendação:**

Apesar de a macrosomia fetal estar associada a maior risco de complicações materno-fetais, uma política visando à promoção de cesárea profilática por macrosomia suspeita não se apresenta associada à redução de mortalidade neonatal. Entretanto, o parto cesariano parece ser um fator protetor para a mortalidade em nascidos vivos com mais de 5000 g.

### **REFERÊNCIAS:**

1. Herbst A, Ingemarsson I. Intermittent versus continuous electronic monitoring in labour: a randomised study. Br J Obstet Gynaecol 1994;101:663-8.
2. Vintzileos AM, Antsaklis A, Varvarigos I, Papas C, Sofatzis I, Montgomery JT. A randomized trial of intrapartum electronic fetal heart rate monitoring versus intermittent auscultation. Obstet Gynecol 1993;81:899-907.
3. Ingemarsson I, Arulkumaran S, Ingemarsson E, Tambyraja RL, Ratnam SS. Admission test: a screening test for fetal distress in labor. Obstet Gynecol 1986;68:800-6.
4. Windrim R, Seaward G, Hodnett E, Akoury H, Kingdom J, Salenieks ME. A randomized controlled trial of a bedside partogram in the active management of primiparous labour. J Obstet Gynaecol Can 2006;29:27-34.
5. Fahdhy M, Chongsuvivatwong V. Evaluation of World Health Organization partograph implementation by midwives for maternity home birth in Medan, Indonesia. Midwifery 2005;21:301-10.
6. Mathai M. The partograph for the prevention of obstructed labor. Clin Obstet Gynecol 2009;52:256-69.
7. Franks P. A randomized trial of amniotomy in active labor. J Fam Practice 1990;30:49-52.
8. Shobeiri F, Tehranian N, Nazari M. Amniotomy in labor. Int J Gynaecol Obstet 2007;96:197-8.
9. Blanch G, Lavender T, Walkinshaw S, Alfirevic Z. Dysfunctional labour: a randomised trial. Br J Obstet Gynaecol 1998;105:117-20.

10. Johnson N, Lilford R, Guthrie K, Thornton J, Barker M, Kelly M. Randomised trial comparing a policy of early with selective amniotomy in uncomplicated labour at term. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:340-6.
11. Ohel G, Gonen R, Vaida S, Barak S, Gaitini L. Early versus late initiation of epidural analgesia in labor: does it increase the risk of cesarean section? A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:600-5.
12. Wong CA, Scavone BM, Peaceman AM, McCarthy RJ, Sullivan JT, Diaz NT, et al. The risk of cesarean delivery with neuraxial analgesia given early versus late in labor. *N Engl J Med* 2005;352:655-65.
13. Murphy DJ, Macleod M, Bahl R, Goyder K, Howarth L, Strachan B. A randomised controlled trial of routine versus restrictive use of episiotomy at operative vaginal delivery: a multicentre pilot study. *BJOG* 2008;115:1695-703.
14. Rodriguez A, Arenas EA, Osorio AL, Mendez O, Zuleta JJ. Selective vs routine midline episiotomy for the prevention of third- or fourth-degree lacerations in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:285.e4.
15. Sartore A, De Seta F, Maso G, Pregazzi R, Grimaldi E, Guaschino S. The effects of mediolateral episiotomy on pelvic floor function after vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 2004;103:669-73.
16. Fritel X, Schaal JP, Fauconnier A, Bertrand V, Levet C, Pigné A. Pelvic floor disorders 4 years after first delivery: a comparative study of restrictive versus systematic episiotomy. *BJOG* 2008;115:247-52.
17. Dannecker C, Hillemanns P, Strauss A, Hasbargen U, Hepp H, Anthuber C. Episiotomy and perineal tears presumed to be imminent: the influence on the urethral pressure profile, analmanometric and other pelvic floor findings--follow-up study of a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84:65-71.
18. Gelisen O, Caliskan E, Dilbaz S, Ozdas E, Dilbaz E, Ozdas E, et al. Induction of labor with three different techniques at 41 weeks of gestation or spontaneous follow-up until 42 weeks in women with definitely unfavorable cervical scores. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;120:164-69.
19. Boulet SL, Salihu HM, Alexander GR. Mode of delivery and the survival of macrosomic infants in the United States, 1995-1999. *Birth* 2006;33:278-83.

Sepse: Proteína C Ativada

**Autoria:** Associação de Medicina Intensiva Brasileira  
Sociedade Brasileira de Infectologia

**Elaboração Final:** 30 de julho de 2009

**Participantes:** Silva E, Salomão R, Machado FR, Carvalho NB, Instituto Latino Americano de Sepsis

**DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:**

Utilizou-se a base de dados MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) com o único descritor "drotrecogin alfa activated". Os seguintes filtros foram utilizados: "Humans AND Randomized Controlled Trial AND All Adult: 19+ years. Um total de 12 artigos foi considerado relevante e utilizado na formulação das atuais recomendações que se seguem.

**GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:**

**A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

**B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

**C:** Relatos de casos (estudos não controlados).

**D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

**OBJETIVO:**

Definir as indicações de uso da Proteína C ativada em pacientes sépticos visando redução de mortalidade.

**CONFLITO DE INTERESSE**

Associação de Medicina Intensiva Brasileira e o Instituto Latino Americano de Sepsis receberam verbas de patrocínio da empresa Eli Lilly do Brasil, fabricante do produto.

## INTRODUÇÃO

A resposta inflamatória na sepse é integralmente ligada à intensa atividade pró-coagulante e ativação endotelial, desde suas fases mais iniciais. Nesse processo, inflamação e coagulação se confundem, estimulando-se e inibindo-se mutuamente. Agentes infecciosos e citocinas inflamatórias liberadas precocemente na sepse (como fator de necrose tumoral – TNF $\alpha$  e interleucina 1 – IL1) ativam a coagulação através do estímulo à liberação do fator tecidual por monócitos e pelo endotélio. A exposição do fator tecidual é o passo inicial para ativação da cascata da coagulação que se segue com a ativação da trombina e culmina com a formação do coágulo de fibrina. Por outro lado, tanto as citocinas liberadas quanto a própria trombina gerada podem interferir no potencial de fibrinólise do organismo através do estímulo à liberação do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1 – um potente inibidor da ativação do plasminogênio, ou seja, um inibidor da via da fibrinólise) pelas plaquetas e endotélio. Além disso, por sua vez, a própria trombina gerada é capaz de estimular múltiplas vias inflamatórias, sendo capaz de inibir o sistema fibrinolítico através da ativação do inibidor da fibrinólise trombina-ativável (TAFI). Dessa forma, a ativação da proteína C (agente do sistema fibrinolítico) fica comprometida pela resposta inflamatória, sendo o resultado final da resposta do hospedeiro à infecção o desenvolvimento de dano endotelial difuso, trombose microvascular, isquemia orgânica, disfunção de múltiplos órgãos e morte<sup>1</sup>(A).

A ação da proteína C ativada (PCAh) pode interferir em vários pontos da resposta do hospedeiro à infecção. Inicialmente se pensava que seus efeitos estavam restritos à cascata da coagulação, mas atualmente se sabe que eles são bem mais complexos e parecem extrapolar essa ação. A totalidade de seus efeitos é ainda desconhecida, mas já foi possível demonstrar que, além do aumento da fibrinólise (através da inibição do PAI-1), da inativação dos fatores V e VIII e da redução da geração da trombina, existe redução na produção de citocinas inflamatórias (TNF $\alpha$ , IL1 e IL6) e diminuição da adesão leucocitária, que culminam com melhora na função endotelial, do fluxo microvascular, contribuindo para modulação da inflamação/coagulação e melhora da pressão arterial, bem com das demais disfunções orgânicas<sup>1,2</sup>(A). Estudos recentes demonstraram presença do receptor endotelial da proteína C (EPCR) em diversas células e não só no endotélio, provavelmente responsável pela atividade *in vitro* da PCArh na expressão de perfis genéticos favoráveis representados por efeitos anti-inflamatórias, antiapoptóticas e estabilizadores de barreiras endoteliais.

### **1. O USO DE PROTEÍNA C ATIVADA EM PACIENTES COM SEPSE GRAVE OU CHOQUE SÉPTICO ESTÁ RELACIONADO À REDUÇÃO DE MORTALIDADE?**

A hipótese da utilização de APC numa população de pacientes sépticos foi testada na década passada com a utilização de forma recombinante da proteína C ativada (APCrh) conhecida como drotrecogina  $\alpha$  ativada.

As evidências relacionadas ao uso de PCArh são essencialmente baseadas em dois estudos randomizados e controlados: PROWESS<sup>2</sup>(A) e ADDRESS<sup>3</sup>(A). Informações adicionais sobre farmacocinética (e alguns poucos dados de farmacodinâmica) advêm de análises realizadas paralelamente ao PROWESS<sup>4</sup>(A) e estudos de segurança da droga vem de um estudo observacional, aberto, chamado ENHANCE<sup>5</sup>(B).

O estudo PROWESS, de fase III, multinacional, duplo-cego, placebo-controlado, avaliou a administração da PCArh na dose de 24 µg/kg/h durante 96 horas, em pacientes com sepse grave, demonstrou-se redução no risco relativo de morte por todas as causas em 28 dias<sup>2</sup>(A). O estudo demonstrou redução absoluta no risco de morte em 28 dias de 6,1% (mortalidade de 30,8% grupo placebo vs. 24,7% grupo PCArh); redução no risco relativo de morte de 19,4% (IC 95%: 6,6-30,5); com número de tratamentos necessários para salvar uma vida (NNT) de 16<sup>2</sup>(A). Foi relatada maior incidência de sangramento sério no grupo que utilizou a medicação (3,5% vs. 2,0%) (p=0,06), havendo assim aumento do risco de sangramento sério em 1,5%, durante período de infusão; e aumento do risco de 7,2% de sangramento em 28 dias. Assim, o tratamento com drotrecogina alfa ativada foi associado com significativa redução na mortalidade em pacientes com sepse grave, e pode estar associado com aumento do risco de sangramento.

De forma interessante, os pacientes que se beneficiaram do uso da medicação eram basicamente aqueles mais graves, em choque séptico, com pelo menos duas disfunções orgânicas. O estudo que se seguiu ao PROWESS, denominado ENHANCE, não randomizado, mostrou mortalidade semelhante a do grupo que usou PCArh no primeiro estudo.

Controvérsias existem na definição de “alto risco de morte”, já que o benefício com o uso da medicação apenas foi observado nessa sub-população. A utilização do escore APACHE II como critério para indicação da medicação tem limitações práticas e metodológicas. O escore APACHE II não é um escore de gravidade, e sim de prognóstico. Entretanto, este escore foi utilizado nos estudos na estratificação dos pacientes e foi adotado pelo FDA, agência reguladora norte-americana, como um dos critérios para eleição de pacientes candidatos a receberem a medicação. Em contrapartida, o EMEA, agência reguladora européia, optou por orientar a prescrição da droga em pacientes com pelo menos duas disfunções orgânicas.

Vale ressaltar que a PCArh só deve ser considerada após as medidas iniciais do tratamento do paciente, a saber, coleta de culturas e início da antibioticoterapia, abordagem do foco infeccioso, adequada ressuscitação volêmica, seguida de otimização da pressão arterial, pressão venosa central (PVC) e saturação venosa de oxigênio (SvO<sub>2</sub>), o que costuma ocorrer apenas após as primeiras 6 horas do atendimento. Nesse período, é possível se observar a tendência de melhora ou não do paciente, informação esta que contribuirá para a melhor definição da indicação da droga.

### **Recomendação:**

Recomenda-se o uso de PCArh em pacientes com disfunção orgânica induzida pela sepse associada a “alto risco de morte”, definido pelo escore de APACHE II

maior ou igual a 25 e/ou mais de uma disfunção orgânica, desde que não haja nenhuma contraindicação.

## **2. NA POPULAÇÃO COM SEPSE GRAVE E BAIXO RISCO DE MORTE, EXISTE BENEFÍCIO ASSOCIADO AO USO DA PROTEÍNA C ATIVADA?**

A avaliação de indivíduos com sepse grave e baixo risco de morte, definido como APACHE < 25 ou apenas uma disfunção orgânica (ADDRESS), não demonstrou redução da mortalidade hospitalar e da mortalidade em 28 dias, sendo interrompido o estudo após análise interina por não haver nenhum indício de benefício, em relação ao grupo placebo<sup>3</sup>(A). Não foi observada redução da mortalidade hospitalar entre os grupos placebo e PCArh (20,5% vs. 20,6%, p= 0,98, RR:1,00 com IC95% de 0,86 a 1,16) e da mortalidade em 28 dias (17% vs. 18,5% respectivamente, p=0,34; RR:1,08; IC95% de 0,92 a 1,28). Também foi encontrada maior ocorrência de sangramento grave durante a infusão (2,4% vs. 1,2%, p = 0,02) e no período de 28 dias (3,9% vs. 2,2%, p = 0,01)<sup>3</sup>(A) nesta população.

Por outro lado, estudo recentemente publicado de seguimento de um ano dos pacientes que receberam PCArh, não demonstrou nenhum incremento na mortalidade a longo prazo (durante o período entre a alta hospitalar e um ano), ou qualquer prejuízo em comparação com os pacientes que receberam placebo<sup>6</sup>(B).

A ausência de efeito benéfico do tratamento, associado com aumento na incidência de sangramentos sérios, indicam que a PCArh não deve ser utilizada em pacientes com sepse grave com baixo risco de morte.

### **Recomendação:**

Recomenda-se que pacientes com sepse grave e baixo risco de morte, avaliado, por exemplo, pela presença de escore APACHE II menor que 25 ou apenas uma disfunção orgânica, não recebam PCArh.

## **3. NA SUBPOPULAÇÃO DE PACIENTES CIRÚRGICOS COM SEPSE GRAVE, HÁ BENEFÍCIO EM TERMOS DE REDUÇÃO DE MORTALIDADE COM O USO DE PROTEÍNA C ATIVADA?**

Na análise do subgrupo de pacientes cirúrgicos (operados em até 30 dias) do estudo PROWESS (placebo: 246, e PCArh: 228), a diferença de mortalidade entre os pacientes tratados com drotrecogina e os pacientes que receberam placebo não foi significativa, sendo de 31,3 e 28,1%, respectivamente<sup>7</sup>(A). Entretanto, trata-se de análise de subgrupo, ou seja, sem poder suficiente para definição de efeitos em mortalidade pelo pequeno número de indivíduos.

Houve aumento significativo do risco de sangramento, incluindo sangramentos sérios nesta população, em relação ao grupo placebo. O evento de sangramento foi definido como sério, se resultou em risco de morte, hemorragia intracraniana ou se houve necessidade de transfusão de três unidades ou mais de concentrado de hemácias por dia, em dois dias consecutivos. A ocorrência de sangramento durante a infusão foi de 16,7% entre os pacientes cirúrgicos que receberam PCArh, comparado com 7,7% do grupo placebo (p=0,0028). Entre os pacientes

não cirúrgicos, o índice de sangramento durante a infusão foi de 19,6% nos pacientes tratados com PCArh, comparado a 12,1% no grupo placebo ( $p=0,0004$ ). A administração da PCArh também esteve associada com risco aumentado de sangramento sério durante infusão, seja nos pacientes do PROWESS, de forma geral, ou na coorte cirúrgica. Como se pode notar, em ambos os grupos (cirúrgicos e não cirúrgicos) o uso de PCArh esteve associado com aumento do risco de sangramento durante a infusão, quer seja ele sério ou não.

Uma recente análise de pacientes do banco de dados INDEPTH (*International Integrated Database for the Evaluation of Severe Sepsis and Drotrecogin alfa activated Therapy*) mostrou que, apesar dos pacientes cirúrgicos terem apresentado menor benefício que os pacientes não-cirúrgicos, a relação entre risco e benefício ainda poderia ser favorável à utilização da PCArh, entretanto, a força de evidência do estudo não permite considerar esta conclusão com segurança<sup>8</sup>(**B**).

No estudo ADDRESS, foi realizada análise post-hoc em um subgrupo de pacientes que haviam sido submetidos à cirurgia recente e com apenas uma disfunção orgânica<sup>3</sup>(**A**). Esta análise mostrou aumento na mortalidade nos pacientes que fizeram uso de PCArh durante o estudo. Esses dados mostraram-se consistentes quando comparados a um subgrupo de pacientes do estudo PROWESS com as mesmas características. Pelo menos dois fatores podem ter contribuído de maneira sinérgica para o aumento na mortalidade deste subgrupo: a dificuldade dos investigadores em discernir estado inflamatório induzido por procedimento cirúrgico de um induzido por sepse grave, e o aumento do sangramento pós-operatório. Conclui-se que, nesta população de pacientes, esta intervenção não reduziu mortalidade em 28 dias, e aumentou o risco de sangramento. Portanto, não está indicado o uso de PCArh no caso de disfunção única.

#### **Recomendação:**

Pacientes cirúrgicos, em sepse grave, com alto risco de óbito podem se beneficiar do uso de PCArh embora apresentem maior risco de sangramento que os pacientes não cirúrgicos. Pacientes cirúrgicos com disfunção única não devem receber a medicação.

#### **4. QUAL O MOMENTO IDEAL PARA ADMINISTRAÇÃO DA PROTEÍNA C ATIVADA?**

O tempo é fundamental no tratamento da sepse grave. O sucesso das intervenções terapêuticas está diretamente relacionado à precocidade da sua instituição. Embora o estudo PROWESS tenha administrado a medicação em pacientes com até 48 horas de instalação da primeira disfunção orgânica, há evidências de maior benefício nos pacientes tratados nas primeiras 24 horas do diagnóstico<sup>5</sup>(**B**). O estudo ENHANCE mostrou que a administração precoce (nas primeiras 24 h) está associada a melhores resultados do que a administração no segundo dia de disfunção orgânica (entre a 24<sup>a</sup> e a 48<sup>a</sup> hora).

É possível se fazer distinção entre algumas condições onde o uso de PCArh deve ser cogitado de forma mais precoce e outras em que seria mais apropriado aguardar algum tempo para avaliar a resposta ao tratamento inicial padrão, antes de se utilizar essa medicação<sup>9</sup>(D). O grupo de patologias que potencialmente teria benefício com tratamento mais precoce (entre 3 e 6 horas) inclui a púrpura fulminante, síndrome do choque tóxico e a meningite meningocócica, respeitados aqui a indicação de PCArh apenas para pacientes com alto risco de óbito. Em outras situações, o controle do foco infeccioso e a resposta ao suporte inicial podem levar a uma melhora clínica importante em 6 a 12 horas, o que faria com que a droga não estivesse mais indicada. Estas situações incluem a maioria das demais condições que mais frequentemente geram sepse grave/choque séptico: pneumonias, colangite ascendente, pielonefrite secundária a obstrução da via urinária, infecção da corrente sanguínea relacionada a cateteres e coleções intra-abdominais ou abscessos drenados cirurgicamente ou de forma percutânea. Se estes pacientes apresentarem deterioração do quadro ou baixa resposta ao controle do foco, a PCArh deveria ser introduzida o mais precoce possível, respeitando as contraindicações e tempo de segurança para os procedimentos invasivos.

#### **Recomendação:**

Todos os esforços devem ser feitos no sentido de administrar a medicação dentro das primeiras 24 horas de instalação da disfunção orgânica. Caso não seja possível, a administração pode ser feita em até 48 horas. A administração deve ser feita o mais precocemente possível, assegurando-se que o paciente não tenha tido boa resposta com as medidas usuais de ressuscitação. Em algumas afecções específicas, como púrpura fulminante, na dependência da gravidade do paciente pode-se administrar a medicação mesmo antes das medidas iniciais de ressuscitação.

### **5. EXISTEM EVIDÊNCIAS DE QUE O USO DE PROTEÍNA C ATIVADA ESTEJA CONTRAINDICADO EM DETERMINADAS SITUAÇÕES CLÍNICAS NO PACIENTE COM SEPSE GRAVE/CHOQUE SÉPTICO?**

Para algumas populações, o uso da PCArh não está recomendado, baseado em critérios de exclusão dos estudos e/ou em contraindicações<sup>2,3</sup>(A)<sup>9</sup>(D).

As contraindicações ao uso da PCArh estão abaixo relacionadas:

- Sangramento interno ativo;
- Acidente vascular cerebral hemorrágico recente (< 3 meses);
- Traumatismo craniano com necessidade de internação, cirurgia intracraniana ou medular recente (< 2 meses);
- Trauma com risco de sangramento grave;
- Presença de cateter peridural;
- Neoplasia intracraniana, lesão com efeito de massa ou evidência de herniação cerebral;
- Plaquetopenia grave (< 30.000/mm<sup>3</sup>);
- Gestantes;

- Pacientes pediátricos<sup>10</sup>(A);
- Cirurgia com disfunção orgânica única.

Outras situações devem ser consideradas de risco para a utilização de APCrh, constituindo contraindicações relativas. Nelas, deve-se considerar o potencial benefício frente à gravidade do caso e o risco aumentado de sangramento. São elas:

- Tempo de protrombina alterado pela sepse – RNI > 3,0;
- Tempo de tromboplastina parcial ativada alterado pela sepse – TTPA > 120 s;
- Sangramento intestinal recente (há menos de seis semanas);
- Administração recente de terapia trombolítica (há menos de três dias);
- Administração recente de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, ou anticoagulantes orais; aspirina (> 650 mg/d) ou demais antiagregantes plaquetários (há menos de sete dias);
- Doença hepática crônica grave;
- Acidente vascular cerebral isquêmico recente (há menos de três meses)
- Malformação arteriovenosa intracraniana;
- Endocardite bacteriana (avaliar antes possibilidade de lesão cerebral/aneurisma micótico);
- Qualquer situação na qual o sangramento constitua um risco importante, ou seja, particularmente difícil de controlar, devido a sua localização.

Além das contraindicações absolutas e relativas acima indicadas, recomenda-se manter a contagem de plaquetas acima de 30.000 durante a infusão da droga, com transfusões se necessário<sup>9</sup>(D). A contagem de plaquetas deve ser monitorada cuidadosamente em intervalos curtos durante o período de tratamento para antecipar quedas na contagem de plaquetas. Caso os níveis caiam abaixo desse limite, a infusão da droga deve ser interrompida até que a transfusão seja efetuada e a contagem pós-transfusão indique que o paciente saiu da faixa de risco. Esse cuidado é necessário, pois o consumo de plaquetas nesses pacientes encontra-se muito aumentado e, por vezes, não se consegue a correção necessária a despeito de transfusões repetidas. Por essa mesma razão, pacientes que inicialmente apresentem níveis de plaqueta abaixo de 30.000 não devem receber transfusão para permitir o início da medicação<sup>9</sup>(D).

Em quaisquer outras ocasiões em que haja algum risco de sangramento, a indicação deve ser individualizada e o julgamento clínico cauteloso deve ser utilizado na avaliação de risco-benefício.

### **Recomendação:**

Pacientes com contraindicação absoluta para o uso de APCrh não devem receber a medicação. Os pacientes com contraindicações relativas devem ter seu risco benefício avaliado individualmente.

## **6. EXISTEM EVIDÊNCIAS QUE A PROTEÍNA C ATIVADA DEVA SER SUSPensa PARA A REALIZAÇÃO DE PROCEDIMENTOS MÉDICOS INVASIVOS?**

Embora nenhum estudo tenha avaliado diretamente a necessidade de suspensão da medicação, no estudo PROWESS os episódios de sangramento foram mais frequentes durante procedimentos<sup>2</sup>(**B**). Assim, sua interrupção está indicada. Em razão da meia-vida curta da molécula, a interrupção do tratamento restabelece a hemostasia aos níveis prévios em duas horas<sup>4</sup>(**A**). Assim, a infusão deve ser interrompida duas horas antes de qualquer procedimento, exceto em situações de urgência.

Diante de pequenos procedimentos (cateter arterial, cateter venoso central em sítios compressíveis, intubação orotraqueal), a medicação deverá ser suspensa 2h antes, podendo ser retornada imediatamente após. Para procedimentos mais invasivos (cateter venoso central em sítios não-compressíveis, dreno de tórax, endoscopia digestiva alta, punção lombar, nefrostomia, paracentese, drenagens percutâneas etc.) a suspensão deverá ser feita 2h antes e o reinício apenas 2h depois do procedimento. Para procedimentos de maior porte, como cirurgias que possam ser necessárias no decorrer do seguimento, ou manobras de ressuscitação cardiopulmonar (se fraturas de esterno e costelas) a suspensão 2h antes do procedimento é indicada, mas com retorno apenas após 12h do procedimento. No caso de implante de cateter peridural, o uso deve ser suspenso enquanto o cateter estiver no local podendo ser religada 12h após sua remoção<sup>9</sup>(**D**).

### **Recomendação:**

A proteína C ativada deve ser interrompida duas horas antes de procedimentos invasivos. O restabelecimento da infusão vai depender do tipo de procedimento e da ocorrência ou não de complicações a ele associadas.

## **7. HÁ EVIDÊNCIAS DE QUE É NECESSÁRIA A UTILIZAÇÃO DE HEPARINA PROFILÁTICA EM PACIENTES SOB USO DE PROTEÍNA C ATIVADA? O USO CONCOMITANTE ESTÁ ASSOCIADO A AUMENTO DO RISCO DE SANGRAMENTO?**

A necessidade de utilização de profilaxia para trombose venosa profunda em pacientes sob uso de APCrh foi questionado, visto tratar-se de um agente anticoagulante. Além disso, estudos *in vitro* haviam apontado para um aumento do *clearance* da PCArh na presença de altas doses de heparina, que na prática poderia resultar em doses sub-terapêuticas. Outro questionamento precedente seria o possível aumento do risco de sangramento quando da associação das duas medicações. Assim, o estudo XPRESS, randomizado e controlado, foi conduzido para que esses questionamentos fossem resolvidos<sup>11</sup>(**A**).

Pacientes adultos portadores de sepse grave com alto risco de morte (APACHE II  $\geq$  25) e com a presença de pelo menos duas disfunções orgânicas foram randomizados em três grupos distintos<sup>11</sup>(**A**). Todos os grupos foram tratados com PCArh nas doses terapêuticas já estabelecidas e randomizados na

razão de 1:1:2 para receber tratamento simultâneo com: heparina não fracionada (HNF), heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou placebo.

O estudo concluiu pela equivalência na mortalidade do grupo que recebeu PCArh e heparina (28,3%) com relação ao grupo que recebeu PCArh e placebo (31,9%). Diferenças significativas de mortalidade também não foram observadas analisando-se isoladamente o grupo que recebeu HNF e o grupo que recebeu HBPM e comparando suas mortalidades àquela do grupo controle. Na verdade houve uma tendência à menor mortalidade no grupo que utilizou drotrecogina alfa ativada em conjunto com heparina.

O número de eventos tromboembólicos também foi semelhante entre os grupos de randomização, ficando ainda demonstrada uma menor incidência de acidente vascular cerebral isquêmico no grupo que fez uso de PCArh+heparina (0,5%) com relação ao grupo controle (1,8%, com  $p=0,009$ ).

Com relação à incidência de sangramentos, o estudo XPRESS não observou diferenças no número de eventos graves de sangramento entre os dois grupos estudados (3,9% para o grupo de estudo contra 5,2% para o grupo controle,  $p=0,163$ ). Se considerado o número total de eventos de sangramento (eventos graves + eventos não graves de sangramento), este foi maior no grupo de usou heparina em associação à PCArh (12,4% no grupo PCArh+heparina versus 10,9% no grupo controle,  $p=0,32$ ).

#### **Recomendação:**

O uso concomitante de PCArh e heparina profilática não implica em diminuição da eficácia da drotrecogina ou aumento do risco de sangramento e é aceitavelmente seguro. Entretanto, o uso concomitante não é necessário para a prevenção de fenômenos trombóticos.

### **8. EXISTEM DADOS QUE DEMONSTREM QUE A ADMINISTRAÇÃO DA PROTEÍNA C ATIVADA NO TRATAMENTO DE SEPSE GRAVE É CUSTO-EFETIVA?**

A PCArh é uma droga de custo bastante elevado. A maioria dos serviços não dispõe dessa medicação, por tal motivo. Apesar de haver evidência de ser custo-efetivo para pacientes com APACHE  $\geq 25$  (não o sendo para APACHE  $< 25$ )<sup>12</sup>(B) até o presente momento, não existem análises de custo realizadas no Brasil.

#### **Recomendação:**

Não existem dados suficientes para se recomendar o uso de proteína C ativado em termos de custo-efetividade no Brasil, embora os dados mundiais apontem ser essa medicação custo efetiva.

## REFERÊNCIAS:

1. Vincent JL, Angus DC, Artigas A, Kalil A, Basson BR, Jamal HH, et al. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Crit Care Med* 2003;31:834-40.
2. 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.
3. 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.
4. Macias WL, Dhainaut JF, Yan SC, Helterbrand JD, Seger M, Johnson G 3rd, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis. *Clin Pharmacol Ther* 2002;7:391-402.
5. Vincent JL, Bernard GR, Beale R, Doig C, Putensen C, Dhainaut JF, 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;33:2266-77.
6. Laterre PF, Abraham E, Janes JM, Trzaskoma BL, Correll NL, Booth FV. 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;35:1457-63.
7. Barie PS, Williams MD, McCollam JS, Bates BM, Qualy RL, Lowry SF, et al. Benefit/risk profile of drotrecogin alfa (activated) in surgical patients with severe sepsis. *Am J Surg* 188 2004:212-20.
8. Payen D, Sablotzki A, Barie PS, Ramsay G, Lowry S, Williams M, et al. International integrated database for the evaluation of severe sepsis and drotrecogin alfa (activated) therapy: analysis of efficacy and safety data in a large surgical cohort. *Surgery* 2006;140:726-39.
9. Laterre PF, Wittebole X. Clinical review: Drotrecogin alfa (activated) as adjunctive therapy for severe sepsis-practical aspects at the bedside and patient identification. *Critical Care* 2003;7:445-50.
10. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, Dalton H, Peters M, Macias WL, et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomized controlled trial. *Lancet* 2007;369:836-43.
11. Levi M, Levy M, Williams MD, Douglas I, Artigas A, Antonelli M, et al. Prophylactic heparin in patients with severe sepsis treated with drotrecogin alfa (activated). *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:483-90.

12. 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;31:1-11.