Sepse: Proteína C Ativada

Autoria: Associação de Medicina Intensiva Brasileira
Sociedade Brasileira de Infectologia
Instituto Latino Americano de Sepse

Elaboração Final: 31 de janeiro de 2011

Participantes: Silva E, Salomão R, Machado FR, Carvalho NB

As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

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 à redução de mortalidade.

CONFLITO DE INTERESSE:
Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 10.

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 – TNFα e interleucina 1 – IL1) ativam a coagulação por meio 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 por meio 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 por meio 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[1](**A**).

A ação da proteína C ativada (PCA) 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 (por meio 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 (TNFα, 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[1,2](**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-inflamatórios, antiapoptóticos 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 (PCArh) conhecida como drotrecogina α ativada.

A evidência relacionada ao uso de PCArh é essencialmente baseada em dois estudos aleatorizados e controlados: PROWESS[2](**A**) e ADDRESS[3](**A**). Informações adicionais sobre farmacocinética (e alguns poucos dados de farmacodinâmica) advêm de análises realizadas paralelamente ao PROWESS[4](**A**) e estudos de segurança da droga vêm de um estudo observacional, aberto, chamado ENHANCE[5](**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[2](**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[2](**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 a 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 europeia, 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_2), 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", como, por exemplo, 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[3](**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) nesta população[3](**A**).

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[6](**B**).

A ausência de efeito benéfico do tratamento, associada 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[7](**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 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 análise de pacientes do banco de dados INDEPTH (*International Integrated Database for the Evaluation of Severe Sepsis and Drotrecogin alfa activated Therapy*) demonstrou 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[8](**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[3](**A**). Esta análise demonstrou 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 é 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 evidência de maior benefício nos pacientes tratados nas primeiras 24

horas do diagnóstico[5](B). O estudo ENHANCE revelou 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 24ª e a 48ª 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[9](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. Existe evidência 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[2,3](A)[9](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^3);
- Gestantes;
- Pacientes pediátricos[10](**A**);
- Cirurgia com disfunção orgânica única.

Outras situações devem ser consideradas de risco para a utilização de PCArh, 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[9](**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[9](**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 PCArh não devem receber a medicação. Os pacientes com contraindicações relativas devem ter seu risco-benefício avaliado individualmente.

6. Existe evidência 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[2](**A**). Assim, sua interrupção está indicada. Em razão da meia-vida curta da molécula, a interrupção do tratamento restabelece a hemostasia aos níveis prévios em 2 horas[4](**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 2 horas 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 2 horas antes e o reinício apenas 2 horas 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 2 horas antes do procedimento é indicada, mas com retorno apenas após 12 horas do procedimento. No caso de implante de cateter peridural, o uso deve ser suspenso enquanto o cateter estiver no local, podendo ser religada 12 horas após sua remoção[9](**D**).

Recomendação

A proteína C ativada deve ser interrompida 2 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 evidência 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 PCArh foi questionado, visto tratar-se de um agente anticoagulante. Além disso, estudos *in vitro* haviam apontado para aumento do *clearance* da PCArh na presença de altas doses de heparina, que na prática poderia resultar em doses subterapêuticas. Outro questionamento procedente seria o possível aumento do risco de sangramento quando da associação das duas medicações. Assim, o estudo XPRESS, aleatorizado e controlado, foi conduzido para que esses questionamentos fossem resolvidos[11](**A**).

Pacientes adultos portadores de sepse grave com alto risco de morte (APACHE II ≥ 25) e com a presença de pelo menos duas disfunções orgânicas foram aleatorizados em três grupos distintos[11](**A**). Todos os grupos foram tratados com PCArh nas doses terapêuticas já estabelecidas e aleatorizados 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 aleatorização, ficando ainda demonstrada 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)[12](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 ativada em termos de custo-efetividade no Brasil, embora os dados mundiais apontem ser essa medicação custo efetiva.

Conflito de interesse

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

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;72:391-402.

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 2004;188:212-20.

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. Crit 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.